

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paclitaxel Cipla 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 50 ml contiene 300 mg de paclitaxel

Excipiente(s) con efecto conocido

Etanol, 392,133 mg/ml (49,7% v/v)

Aceite de ricino polioxietilenado 527,33 mg/ml

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

Carcinoma de mama: Como tratamiento adyuvante, paclitaxel está indicado para el tratamiento del carcinoma de mama con ganglios positivos, después de haber recibido tratamiento con antraciclina y ciclofosfamida (tratamiento AC). El tratamiento adyuvante con paclitaxel deberá ser considerado como una alternativa a un tratamiento prolongado con AC.

Paclitaxel está indicado para el tratamiento inicial del carcinoma de mama metastásico o localmente avanzado, tanto en combinación con antraciclinas en pacientes en las que el tratamiento con antraciclinas esté indicado o en combinación con trastuzumab, en pacientes cuyos tumores tengan sobreexpresión de HER-2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) en el rango 3+ determinado por inmunohistoquímica y en las cuáles no esté indicado un tratamiento con antraciclinas (ver secciones 4.4 y 5.1).

Como agente único paclitaxel está indicado en el tratamiento del carcinoma metastásico de mama en pacientes en las que la terapia estándar con antraciclina ha fracasado, o en las que no está indicada.

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

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

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Paclitaxel debe administrarse solamente bajo la supervisión de un oncólogo cualificado en las unidades especializadas en la administración de agentes citotóxicos (ver sección 6.6). Antes del tratamiento con paclitaxel todos los pacientes deberán recibir una premedicación con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas-H₂, por ejemplo:

Medicamento	Dosis	Administración previa a paclitaxel
Dexametasona	20 mg oral* o IV	Para administración oral: 12 y 6 horas aproximadamente o Para administración IV: 30 a 60 minutos
Difenhidramina* *	50 mg IV	30 a 60 minutos
Cimetidina	300 mg IV	30 a 60 minutos
<u>o</u>		
Ranitidina	50 mg IV	30 a 60 minutos

* 8-20 mg para pacientes SK

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

Paclitaxel concentrado para solución para perfusión debe diluirse previamente a su uso (ver sección 6.6) y sólo debe administrarse por vía intravenosa.

Paclitaxel debe administrarse a través de un filtro en línea provisto de una membrana microporosa $\leq 0,22$ μm (ver sección 6.6).

Primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario: aunque se están estudiando otras pautas de dosificación, se recomienda un régimen de combinación de paclitaxel y cisplatino. De acuerdo con la duración de la perfusión, se recomiendan dos dosis de paclitaxel: 175 mg/m² de paclitaxel por vía intravenosa durante 3 horas, seguido de una dosis de 75 mg/m² de cisplatino cada tres semanas ó 135 mg/m² de paclitaxel, en una perfusión intravenosa de 24 horas, seguido de 75 mg/m² de cisplatino, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos (ver sección 5.1)

Segunda línea de quimioterapia del carcinoma de ovario: la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m², administrado en perfusión durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Quimioterapia adyuvante en carcinoma de mama: La dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m² administrado en perfusión durante 3 horas, con un intervalo de tres semanas entre ciclos, durante cuatro ciclos, y a continuación del tratamiento AC.

Primera línea de quimioterapia de carcinoma de mama: cuando paclitaxel se utiliza en combinación con doxorubicina (50 mg/m²), debe administrarse 24 horas después de la doxorubicina. La dosis recomendada de paclitaxel es de 220 mg/m² administrados por vía intravenosa durante un periodo de tres horas, con un intervalo de tres semanas entre ciclos (ver secciones 4.5 y 5.1).

Cuando se utiliza en combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m² administrados por vía intravenosa durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos (ver sección 5.1). La perfusión de paclitaxel puede comenzar al día siguiente de la dosis de inicio de trastuzumab o inmediatamente después de las dosis siguientes de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada (para una posología más detallada, ver la Ficha Técnica de trastuzumab).

Segunda línea de quimioterapia de carcinoma de mama: la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m² administrados durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

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

Tratamiento del SK vinculado al SIDA: la dosis recomendada de paclitaxel es de 100 mg/m², administrados mediante perfusión intravenosa durante un período de 3 horas, cada 2 semanas.

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

La administración de paclitaxel no debe reanudarse hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ para pacientes SK) y el de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ para pacientes SK). Los pacientes que desarrollen una neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$ durante ≥ 7 días) o neuropatía periférica grave, deberán recibir una dosis un 20% menor (25% en los pacientes SK) en los ciclos sucesivos (ver sección 4.4).

Población pediátrica:

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

Pacientes con insuficiencia hepática:

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

Insuficiencia renal:

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal y no hay datos suficientes para permitir recomendaciones posológicas (ver sección 5.2).

Forma de administración

Sólo para administración intravenosa.

Ver sección 6.6 para las instrucciones de la dilución del medicamento previas a la administración.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a paclitaxel o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, especialmente al ricinoleato de macroglicérol.

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

Paclitaxel no debe administrarse a pacientes con un recuento basal de neutrófilos $< 1.500/\text{mm}^3$ ($< 1.000/\text{mm}^3$ para pacientes SK)

Paclitaxel está también contraindicado en pacientes con SK que sufren infecciones concurrentes, graves e incontroladas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Los pacientes deberán ser premedicados con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas-H₂ (ver sección 4.2).

Dada la posibilidad de extravasación, se recomienda monitorizar cuidadosamente el sitio de la perfusión por la posible infiltración durante la administración del fármaco.

Paclitaxel debe administrarse antes que cisplatino cuando se utilicen en combinación (ver sección 4.5).

Reacciones de hipersensibilidad graves, caracterizadas por disnea e hipotensión que requirieron tratamiento, angioedema y urticaria generalizada, se presentaron en $< 1\%$ de los pacientes que recibieron paclitaxel tras una premedicación adecuada. Estas reacciones probablemente estén mediadas por histamina. En caso de reacciones de hipersensibilidad grave, la perfusión de paclitaxel deberá interrumpirse de inmediato, iniciándose tratamiento sintomático y el paciente no será expuesto de nuevo al fármaco.

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

En raras ocasiones se han comunicado *anomalías graves de la conducción cardiaca* durante el tratamiento con paclitaxel como agente único. Si los pacientes desarrollan alteraciones significativas de la conducción durante la administración de paclitaxel, se administrará la terapia adecuada realizando una monitorización cardiaca del paciente durante el tratamiento posterior con paclitaxel. Durante la administración de paclitaxel, se han descrito hipotensión, hipertensión y bradicardia; generalmente los pacientes son asintomáticos y no requieren tratamiento. Es recomendable monitorizar las constantes vitales, especialmente durante la primera hora de perfusión de paclitaxel. En pacientes con CPNM se han

observado eventos cardiovasculares graves con una frecuencia mayor que la detectada en los pacientes con carcinoma de mama u ovario. En el estudio clínico de SK vinculado al SIDA se informó de un solo caso de fallo cardíaco relacionado con paclitaxel.

Cuando paclitaxel se utiliza en combinación con doxorubicina o trastuzumab para el tratamiento inicial de cáncer de mama metastásico, debe prestarse atención a la monitorización de la función cardíaca. Las pacientes candidatas al tratamiento con paclitaxel en esta combinación deberán someterse a una revisión de la función cardíaca de base que incluya historial clínico, examen físico, ECG, ecocardiograma y/o gammagrafía Multiple Gated Acquisition (MUGA). Además la función cardíaca debe monitorizarse durante el tratamiento (por ejemplo, cada tres meses). La monitorización ayudará a identificar a aquellas pacientes que desarrollen disfunción cardíaca y el médico deberá evaluar cuidadosamente la dosis acumulativa (mg/m^2) de antraciclina administrada para decidir la frecuencia de la valoración de la función ventricular. Cuando las pruebas indiquen un deterioro de la función cardíaca, aunque sea asintomática, el médico deberá evaluar cuidadosamente los beneficios clínicos de esta terapia frente al potencial daño cardíaco, incluyendo la posibilidad de que se produzca un deterioro cardíaco irreversible. Si se continúa con la administración del tratamiento, la monitorización de la función cardíaca deberá ser más frecuente (por ejemplo cada 1-2 ciclos). Para más datos ver la Ficha Técnica de trastuzumab o doxorubicina.

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

Se debe tener especial cuidado y evitar la administración intra-arterial de paclitaxel, dado que se observó en estudios en animales tras la administración intra-arterial, reacciones graves de tolerancia tisulares.

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

En los *pacientes con insuficiencia hepática* puede incrementarse el riesgo de toxicidad especialmente de la mielosupresión grado 3-4. No hay evidencias de que la toxicidad de paclitaxel se incremente cuando se administra en perfusión continua de 3 horas a pacientes con alteración moderada de la función hepática. Cuando paclitaxel se administra en perfusiones más prolongadas a pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave, puede observarse un incremento de la mielosupresión. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para controlar el desarrollo de mielosupresión grave (ver sección 4.2). La información disponible no es suficiente para recomendar modificaciones en la dosificación de pacientes con alteración hepática leve o moderada (ver sección 5.2).

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

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

Paclitaxel ha mostrado ser teratogénico, embriotóxico y mutagénico en muchos sistemas experimentales.

Los pacientes mujeres y hombres en edad fértil, y/o sus parejas deben usar anticonceptivos durante al menos 6 meses después del tratamiento con paclitaxel (ver sección 4.6). La anticoncepción hormonal está contraindicada en los tumores receptor hormona positivos.

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

Este medicamento contiene 49,7% v/v de etanol (alcohol). 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.

Dado que paclitaxel contiene etanol (392,133 mg/ml), se debe tener en cuenta los posibles efectos sobre el SNC y otros efectos.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves porque contiene ricinoleato de macrogol glicerol (aceite de ricino polioxietileno).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

En la administración de paclitaxel en el tratamiento de primera línea del carcinoma de ovario la secuencia recomendada es la administración de paclitaxel antes que cisplatino. Cuando paclitaxel es administrado antes que cisplatino, el perfil de seguridad de paclitaxel se corresponde con el descrito en su uso en monoterapia. Cuando se administró paclitaxel después de cisplatino, los pacientes mostraron una marcada mielosupresión y un descenso aproximado del 20% en el aclaramiento de paclitaxel. Los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino pueden sufrir un incremento del riesgo de insuficiencia renal en comparación con el riesgo producido por cisplatino en monoterapia en los carcinomas ginecológicos.

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

El metabolismo de paclitaxel es catalizado, en parte, por las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C8 y 3A4 (ver sección 5.2). Estudios clínicos han demostrado que la principal ruta metabólica en humanos es el metabolismo de paclitaxel a 6 α -hidroxipaclitaxel mediado por CYP2C8. La administración concomitante con ketoconazol, un potente y conocido inhibidor de CYP3A4, no inhibe la eliminación de paclitaxel en pacientes; por lo que ambos fármacos pueden ser administrados conjuntamente sin realizar ajustes de dosis. Los datos disponibles sobre otras posibles interacciones entre paclitaxel y otros sustratos/inhibidores de CYP3A4 son limitados. Por lo tanto, se debe tener cuidado al administrar conjuntamente paclitaxel con medicamentos inhibidores (por ejemplo, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozilo) o inductores conocidos (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, efavirenz, nevirapina) de CYP2C8 o de CYP3A4.

Los estudios llevados a cabo en pacientes con SK que tomaban simultáneamente varios tipos de medicamentos, indican que el aclaramiento sistémico de paclitaxel en el organismo es significativamente inferior en presencia de nelfinavir y ritonavir, pero no en presencia de indinavir. La información disponible

sobre las interacciones con otros inhibidores de la proteasa, es insuficiente. Por lo tanto, es necesario ser particularmente prudente durante la administración de paclitaxel a pacientes tratados simultáneamente con inhibidores de proteasas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Paclitaxel ha demostrado ser teratogénico, embriotóxico y mutagénico en muchos sistemas experimentales. Paclitaxel ha mostrado ser embriotoxico y fetotóxico en conejos, y disminuir la fertilidad en ratas.

Los datos son muy limitados sobre el uso de paclitaxel en pacientes embarazadas. Paclitaxel puede causar graves anomalías congénitas si se administra durante el embarazo. Paclitaxel ha demostrado ser embriotóxico y fetotóxico en conejos, y reducir la fertilidad en ratas. Al igual que otros medicamentos citotóxicos, paclitaxel puede producir daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Por lo tanto, paclitaxel no debe ser utilizado durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Asimismo paclitaxel no debe ser utilizado en mujeres en edad fértil que no usen un método anticonceptivo eficaz, a no ser que la condición clínica de la madre lo requiera.

Las mujeres que puedan concebir deben usar un método anticonceptivo eficaz durante y hasta 6 meses después de recibir el tratamiento con paclitaxel.

Lactancia

Paclitaxel está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Se desconoce si paclitaxel se excreta en la leche humana. Estudios en animales han mostrado que paclitaxel se encuentra en la leche excretada (ver sección 5.3). La lactancia deberá interrumpirse durante el tratamiento.

Fertilidad

Paclitaxel indujo infertilidad en ratas macho (ver sección 5.3). La relevancia para humanos se desconoce. Los pacientes varones deben considerar la crioconservación del esperma previo al tratamiento con paclitaxel por la posibilidad de infertilidad.

Los pacientes varones tratados con paclitaxel no deben ser padres durante y hasta seis meses tras el tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha demostrado que paclitaxel interfiera sobre esta capacidad. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que Paclitaxel Cipla contiene alcohol (ver secciones 4.4 y sección 6.1).

La capacidad para conducir o utilizar maquinaria puede verse disminuida debido a la cantidad de alcohol de este medicamento.

4.8 Reacciones adversas

A menos que se indique lo contrario, la información que se describe a continuación procede de la base de datos de seguridad global de 812 pacientes con tumores sólidos tratados con paclitaxel en monoterapia en ensayos clínicos. Como la población SK es muy específica, al final de esta sección se presenta un apartado especial basado en un estudio clínico con 107 pacientes.

A menos que se indique lo contrario, la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas fue similar entre pacientes que recibieron paclitaxel para el tratamiento de carcinoma de ovario, carcinoma de mama o CPNM. Ninguna de las toxicidades observadas estuvo claramente influenciada por la edad.

La reacción adversa significativa más frecuente fue la mielosupresión. Un 28% de los pacientes presentaron neutropenia grave (< 500 células/mm³), aunque no se asoció con episodios febriles. Tan sólo un 1% de los pacientes presentó neutropenia grave durante ≥ 7 días.

Se notificó trombocitopenia en el 11% de los pacientes. Durante el estudio, un 3% de los pacientes presentó un recuento de plaquetas nadir de < 50.000 /mm³ al menos en una ocasión. Se observó anemia en un 64% de los pacientes, siendo grave, (Hb < 5 mmol/l) en tan sólo un 6% de ellos. La incidencia y gravedad de la anemia están relacionadas con los valores basales de hemoglobina.

La neurotoxicidad, fundamentalmente neuropatía periférica fue más frecuente y grave con 175 mg/m² en perfusión de tres horas (85% de neurotoxicidad, 15% grave) que con 135 mg/m² en perfusión de 24 horas (25% de neuropatía periférica, 3% grave) cuando se combinó paclitaxel con cisplatino. En pacientes con CPNM, y pacientes con carcinoma de ovario tratados con paclitaxel durante tres horas seguido de cisplatino, apareció un incremento en la incidencia de neurotoxicidad grave. La neuropatía periférica puede presentarse después del primer ciclo y empeorar con el aumento de las exposiciones a paclitaxel. En algunos casos, la neuropatía periférica fue la causa de la interrupción del tratamiento con paclitaxel. Habitualmente, los síntomas sensitivos mejoraron o desaparecieron varios meses después de la supresión de paclitaxel. La presencia de neuropatía previa derivada de la administración de otras terapias, no constituye una contraindicación para el tratamiento con paclitaxel.

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

Dos ($< 1\%$) de los pacientes tratados con paclitaxel presentaron una reacción de hipersensibilidad grave, potencialmente fatal (definida como hipotensión que precisaba tratamiento, angioedema, dificultad respiratoria que requirió de terapia broncodilatadora o urticaria generalizada). En 34% de los pacientes (17% de todos los ciclos) se presentaron reacciones de hipersensibilidad leves. Estas reacciones leves, principalmente rubor y erupción, no precisaron tratamiento ni impidieron continuar la terapia con paclitaxel.

Reacciones en el lugar de la inyección: Durante la administración intravenosa puede aparecer en el lugar de la inyección edema localizado, dolor, eritema e induración; en ocasiones, la extravasación puede producir celulitis. Se han comunicado casos de necrosis cutánea y/o descamación de la piel, a veces relacionados con la extravasación. También se puede producir decoloración de la piel. En raras ocasiones se han comunicado recurrencias de reacciones cutáneas en el lugar de la extravasación previa, tras la administración de paclitaxel en un lugar diferente, es decir “recuerdo”. Por el momento no se conoce un tratamiento específico para las reacciones por extravasación.

En algunas ocasiones, el comienzo de la reacción en el lugar de la inyección se observó durante una perfusión prolongada o se retardó en una semana a 10 días.

La tabla siguiente relaciona las reacciones adversas asociadas con la administración de paclitaxel, en monoterapia, administrado en perfusión de tres horas en enfermedad metastásica (812 pacientes tratados en estudios clínicos) y efectos adversos comunicados en la vigilancia post-comercialización * de Paclitaxel.

La frecuencia de las reacciones adversas listadas 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).

Frecuencia \ Sistema Orgánico	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raras	Muy Raras	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones	infección (principalmente en el tracto urinario e infecciones en el tracto respiratorio superior) con casos notificados de desenlace de muerte.		shock septicémico	neumonía*, sepsis*, peritonitis*		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	mielosupresión, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hemorragias			neutropenia febril*	leucemia mielógena aguda*, síndrome mielodisplásico*	
Trastornos del sistema inmunológico	reacciones de hipersensibilidad menores (principalmente rubor y erupción)		reacciones de hipersensibilidad significativas, precisando tratamiento (hipotensión, edema angioneurótico, distrés respiratorio urticaria generalizada, escalofríos y dolores de espalda, dolor en el pecho, taquicardia dolor abdominal, dolor en las extremidades, diaforesis e hipertensión).	reacciones anafilácticas*	shock anafiláctico*	
Trastornos del metabolismo y la nutrición					anorexia	Síndrome de lisis tumoral*
Trastornos psiquiátricos					estado de confusión*	
Trastornos del sistema nervioso	neurotoxicidad (principalmente neuropatía periférica)			neuropatía motora (con resultado de debilidad distal menor)*	neuropatía autónoma (con resultado de fleo paralítico e hipotensión ortostática)*, ataques epilépticos*, convulsiones*, encefalopatía*,	

					mareos*, dolor de cabeza*, ataxia*	
Trastornos oculares					alteraciones visuales y/o del nervio óptico (escotomas centellantes)*, especialmente en pacientes que habían recibido dosis superiores a las recomendadas.	Edema macular*, fotopsia*, flotadores vítreos*
Trastornos del oído y del laberinto					Ototoxicidad*, pérdida de la audición*, tinnitus*, vértigo*	
Trastornos cardíacos		bradicardia	cardiomiopatía, taquicardia sintomática ventricular, taquicardia con bigeminismo, bloqueo auriculoventricular y síncope, infarto de miocardio	insuficiencia cardíaca	fibrilación auricular*, taquicardia supraventricular*	
Trastornos vasculares	hipotensión		hipertensión, trombosis, tromboflebitis		shock	flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Disnea*, derrame pleural*, neumonía intersticial*, fibrosis pulmonar*, embolia Pulmonar*, insuficiencia respiratoria*	tos*	
Trastornos gastrointestinales	náuseas, vómitos, diarrea, inflamación de la mucosa			obstrucción intestinal*, perforación intestinal*, colitis isquémica*, pancreatitis*	trombosis mesentérica*, colitis pseudomembranosa*, esofagitis*, estreñimiento*, ascitis*, colitis neutropénica*	
Trastornos hepato-biliares					necrosis hepática*, encefalopatía hepática* (en ambos casos se notificaron resultados mortales).	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	alopecia	alteraciones leves y transitorias de las uñas y de la piel.		prurito, erupción cutánea, eritema	síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, urticaria,	esclerodermia*

					oncolisis (los pacientes deben protegerse las manos y los pies del sol).	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artralgia, mialgia					
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		reacciones en el lugar de la inyección (incluye edema localizado, dolor, eritema, induración, en ocasiones la extravasación puede causar celulitis, fibrosis cutánea y necrosis cutánea).		astenia*, pirexia*, deshidratación*, edema*, malestar*		
Exploraciones complementarias		elevación importante de AST (SGOT), elevación importante de fosfatasa alcalina	elevación importante de bilirrubina	incremento de la creatinina sérica*		

*tal y como se ha reportado en los estudios postcomercialización

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

Tratamiento combinado

La siguiente descripción se refiere a dos estudios principales en quimioterapia de primera línea del carcinoma de ovario (paclitaxel + cisplatino: más de 1.050 pacientes); dos estudios fase III en primera línea de tratamiento de carcinoma de mama metastásico: un estudio utilizó la combinación con doxorubicina (paclitaxel + doxorubicina: 267 pacientes), y en el otro estudio se administró la combinación con trastuzumab (un análisis de subgrupo preespecificado de paclitaxel + trastuzumab: 188 pacientes) y dos estudios en fase III para el tratamiento de CPNM avanzado (paclitaxel + cisplatino: más de 360 pacientes) (ver sección 5.1).

Se observó neurotoxicidad, atralgia/mialgia e hipersensibilidad más grave y más frecuentemente en pacientes que habían recibido paclitaxel por perfusión durante 3 horas seguido de cisplatino para la quimioterapia en primera línea del carcinoma de ovario, que en aquellos tratados con ciclofosfamida seguida de cisplatino. La mielosupresión apareció menos frecuentemente y en menor grado con la perfusión de paclitaxel durante 3 horas seguida por cisplatino, comparado con la ciclofosfamida seguida por cisplatino.

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

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

Cuando se administró doxorubicina en combinación con paclitaxel en cáncer de mama metastásico, se observaron anomalías en la contractilidad cardiaca (20% de reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda) en el 15% de los pacientes frente al 10% observado en los tratados con el régimen estándar FAC. Se ha comunicado *insuficiencia cardiaca congestiva* en <1% de los pacientes en ambos grupos de tratamiento, paclitaxel/doxorubicina y estándar FAC. La administración de trastuzumab en combinación con paclitaxel en pacientes previamente tratados con antraciclinas dio como resultado un aumento de la frecuencia y la gravedad de la *disfunción cardiaca* en comparación con pacientes tratados con paclitaxel en monoterapia (NYHA Clase I/II 10% frente a 0%; NYHA Clase III/IV 2% frente a 1%) aunque raramente se asociaron a muerte (ver la Ficha Técnica de trastuzumab). Excepto en estos raros casos, los pacientes respondieron al tratamiento médico apropiado.

Se han notificado casos de neumonitis por radiación en pacientes que recibían simultáneamente radioterapia.

Sarcoma de Kaposi vinculado a SIDA

Exceptuando las reacciones adversas hematológicas y hepáticas (ver más abajo), la frecuencia y gravedad de estas reacciones era generalmente similar entre los pacientes con SK y los pacientes tratados con paclitaxel en monoterapia para otros tumores sólidos, basándose en los datos de un estudio clínico en el que se incluyeron 107 pacientes.

Hematología y alteraciones del sistema linfático: El principal problema de toxicidad limitante de la dosis que se observa con paclitaxel es la depresión medular. La neutropenia es la toxicidad hematológica más importante. Durante el primer ciclo del tratamiento, el 20 % de los pacientes experimentaron neutropenia grave (< 500 células/mm³). Esta tasa se elevó al 39% de los pacientes durante todo el tratamiento. La neutropenia se observó durante > 7 días en el 41% de los pacientes y durante 30-35 días en el 8% de los pacientes. En los casos en los que se hizo un seguimiento desapareció a los 35 días. El 22% de los pacientes experimentaron neutropenia de Grado 4 durante al menos 7 días.

La fiebre neutropénica relacionada con paclitaxel se ha notificado en el 14% de los pacientes y en el 1,3% de los ciclos de tratamientos. Hubo 3 casos de episodios sépticos que fueron mortales (2,8%), durante la administración de paclitaxel que estaban relacionados con la administración del medicamento.

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

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

Trastornos hepatobiliares: De la totalidad de pacientes ($> 50\%$ recibían inhibidores de proteasas) que presentaban una función hepática normal en el momento basal, el 28%, 43% y 44% registraron un aumento de la tasas de bilirrubina, fosfatasa alcalina y AST (SGOT), respectivamente. Para cada una de estos parámetros, el aumento fue grave 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: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

No se conoce un antídoto para la sobredosis por paclitaxel. En caso de sobredosis, el paciente debe ser estrechamente monitorizado. El tratamiento debe dirigirse primeramente a las principales complicaciones derivadas de la sobredosificación que consisten en mielosupresión, neurotoxicidad periférica y mucositis.

Población pediátrica

La sobredosis en la población pediátrica puede asociarse con la toxicidad aguda al etanol.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Alcaloides de plantas y otros productos naturales, taxanos

Código ATC: L01C D01

Paclitaxel es un nuevo agente antimicrotubular que promueve 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 de microtúbulos durante el ciclo celular y durante la mitosis.

Carcinoma de ovario

La eficacia y seguridad de paclitaxel en primera línea de tratamiento del carcinoma de ovario, fue evaluada en dos amplios estudios clínicos controlados y aleatorios (frente a ciclofosfamida 750 mg/m² /cisplatino 75 mg/m²). En el ensayo Intergrupo (B-MS CA 139-209) alrededor de 650 pacientes con carcinoma de ovario primario en estadios II_{b,c}, III, o IV recibieron un tratamiento máximo de 9 ciclos con paclitaxel (175 mg/m² durante 3 horas) seguido de cisplatino (75 mg/m²) o el tratamiento control. En el segundo ensayo (GOG-111/B-MS CAS 139-022) más de 400 pacientes con carcinoma de ovario y con tumor residual > 1 cm en estadios III y IV, después de laparotomía previa, o metástasis periférica, recibieron un máximo de 6 ciclos de tratamiento de paclitaxel (135 mg/m² durante 24 horas) seguido de cisplatino (75 mg/m²) o el tratamiento control. Aunque no se compararon directamente las dos pautas posológicas, en ambos ensayos los pacientes tratados con paclitaxel en combinación con cisplatino obtuvieron una tasa de respuesta, un tiempo hasta la progresión y supervivencia significativamente mayores a las obtenidas con la terapia estándar. Se observó un incremento de la neurotoxicidad, y de artralgia/mialgia, pero una menor mielosupresión en las pacientes con carcinoma de ovario avanzado a las que se administró en perfusión de tres horas paclitaxel/cisplatino en comparación con las pacientes que recibieron ciclofosfamida/cisplatino.

Carcinoma de mama

En el estudio de tratamiento adyuvante del carcinoma de mama, 3.121 pacientes con carcinoma de mama con ganglios positivos fueron tratadas con tratamiento adyuvante con paclitaxel o no se les administró quimioterapia, tras recibir 4 ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida (CALGB 9344, BMS CA 139-223). La mediana del seguimiento fue de 69 meses. Globalmente, las pacientes que habían recibido tratamiento con paclitaxel tuvieron una reducción significativa (18%) del riesgo de recurrencia (p=0,0014), y una reducción significativa del 19 % del riesgo de muerte (p=0,0044) en relación a las pacientes que habían recibido solo tratamiento con AC. Análisis retrospectivos mostraron beneficios en todos los subgrupos. En pacientes con tumores con receptor hormonal negativo/desconocido, la reducción del riesgo de recaída 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 recaída fue del 9% (IC 95%: 0,78-1,07). Debido al diseño del estudio, no se investigó el efecto de tratamiento con AC más allá de 4 ciclos de tratamiento. Teniendo en cuenta los resultados de este estudio únicamente, no se puede excluir que el efecto observado pueda ser debido en parte, a la diferencia en la duración de la quimioterapia en los dos brazos de tratamiento (4 ciclos de tratamiento con AC frente a 8 ciclos de tratamiento con AC + paclitaxel). Así, el tratamiento adyuvante con paclitaxel debería considerarse como una alternativa a una terapia con AC prolongada.

En un segundo gran estudio en el tratamiento adyuvante del carcinoma de mama con ganglios positivos, con un diseño similar, se distribuyó aleatoriamente a 3.060 pacientes para que recibieran, o no, 4 ciclos de paclitaxel a dosis de 225 mg/m², una vez que habían recibido 4 ciclos de tratamiento con AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). Tras una mediana de seguimiento de 64 meses, las pacientes que recibieron paclitaxel mostraron una reducción significativa del 17 % en el riesgo de recaídas, comparado con las pacientes que recibieron solamente el tratamiento AC (p=0,006). Se asoció el tratamiento con paclitaxel a

una reducción del 7% (IC 95%: 0,78-1,12) en el riesgo de muerte. Todos los análisis de subgrupos fueron favorables al brazo de paclitaxel. En este estudio, las pacientes con tumores con receptores hormonales positivos, tuvieron una reducción del riesgo de recaída del 23% (IC 95%: 0,6-0,92). En el subgrupo de pacientes con tumores con receptores hormonales negativos, la reducción del riesgo de recaída fue del 10% (IC 95%: 0,7-1,11).

- La seguridad y la eficacia de paclitaxel en el tratamiento de primera línea del carcinoma de mama metastásico se evaluó en dos estudios de fase III abiertos, aleatorios y controlados.
- En el primer estudio (BMS CA 139-278) se comparó la combinación de un bolo de doxorubicina (50 mg/m²) seguido de paclitaxel 24 horas más tarde (220 mg/m² administrado por perfusión durante 3 horas) (AT), con un régimen estándar FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², ciclofosfamida 500 mg/m²). Ambos regímenes se administraron cada tres semanas, durante 8 ciclos de tratamiento. En este estudio aleatorio, participaron 267 pacientes con carcinoma de mama metastásico que no habían recibido previamente quimioterapia, o que únicamente habían recibido quimioterapia adyuvante sin antraciclina. Los resultados mostraron una diferencia significativa en tiempo hasta la progresión a favor de las pacientes que habían recibido AT, comparado con aquellas que habían recibido FAC (8,2 vs. 6,2 meses, p=0,029). La mediana de supervivencia fue mejor en las pacientes tratadas con paclitaxel/doxorubicina que en las que recibieron FAC (23 vs. 18,3 meses; p=0,004). En los grupos de AT y FAC, el 44% y el 48% de las pacientes recibieron quimioterapia de seguimiento; que incluía taxanos en el 7% y en el 50% de los casos, respectivamente. La tasa de respuesta global fue significativamente superior en el grupo AT comparado con el grupo FAC (68% vs. 55%). Un 19% de las pacientes que recibieron paclitaxel/doxorubicina presentaron respuesta completa, frente a un 8% de las pacientes del grupo FAC. Todos los resultados de eficacia se confirmaron posteriormente en una revisión ciega de los datos por un comité externo independiente.
- En el segundo estudio pivotal, se evaluaron la eficacia y seguridad de paclitaxel y Herceptin[®] en combinación en un análisis de subgrupos preespecificado (pacientes con cáncer de mama metastásico que habían recibido previamente tratamiento adyuvante con antraciclinas) del estudio HO648g. La eficacia de Herceptin[®] en combinación con paclitaxel en pacientes que no habían recibido previamente tratamiento adyuvante con antraciclinas, no ha sido demostrada. La combinación de trastuzumab (dosis de carga de 4 mg/kg y después 2 mg/kg semanal) y paclitaxel (175 mg/m²) en perfusión de 3 horas, cada tres semanas, se comparó con paclitaxel como fármaco único (175 mg/m²) en perfusión de 3 horas, cada tres semanas en 188 pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2 (2+ o 3+ determinado por inmunohistoquímica) que habían sido tratadas previamente con antraciclinas. Paclitaxel se administró cada tres semanas durante al menos 6 ciclos, mientras que trastuzumab se administró semanalmente hasta 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), porcentaje de respuesta (41% frente a 17%) y duración de la respuesta (10,5 frente a 4,5 meses) cuando se comparó con paclitaxel en monoterapia. La toxicidad más significativa observada con la combinación paclitaxel /trastuzumab fue la disfunción cardíaca (ver sección 4.8.).

Carcinoma de pulmón no microcítico avanzado

En el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, se ha evaluado la combinación de paclitaxel 175 mg/m² seguido de cisplatino 80 mg/m² en dos ensayos en Fase III (367 pacientes en los regímenes conteniendo paclitaxel). Ambos fueron estudios aleatorios, en uno de ellos el tratamiento de referencia fue cisplatino 100 mg/m², y en el otro fue tenipósido 100 mg/m² seguido de cisplatino 80 mg/m² (incluyendo 367 pacientes). Los resultados en ambos estudios fueron similares. En la variable principal de mortalidad, no hubo diferencia significativa entre el régimen con paclitaxel y los de referencia (tiempos medios 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, tampoco hubo diferencias significativas en el grado de supervivencia libre de progresión. Hubo un beneficio significativo en la tasa de respuesta clínica. Los resultados de calidad de vida sugieren que los regímenes que incluyen paclitaxel pueden ser más beneficiosos en cuanto a pérdida del apetito y muestran una clara inferioridad de los regímenes con paclitaxel con respecto a la neuropatía periférica (p<0,008).

Sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA

En el tratamiento del SK relacionado con SIDA, se analizaron la eficacia y la seguridad de paclitaxel en un estudio no comparativo en pacientes con SK avanzado, tratados previamente con quimioterapia sistémica. El objetivo principal fue evaluar la tasa de respuesta tumoral. De los 107 pacientes, 63 se consideraron como resistentes a la antraciclina liposomal. Este subgrupo es considerado como el núcleo de población de referencia en materia de eficacia. La tasa global de éxito (respuesta total o parcial) tras 15 ciclos de tratamiento fue de un 57% (IC 44% - 70%) en los pacientes resistentes a la antraciclina liposomal. Más de la mitad de las respuestas eran visibles tras los 3 primeros ciclos. Entre los pacientes resistentes a la antraciclina liposomal, las tasas de recesión eran comparables entre los pacientes que nunca habían tomado inhibidores de proteasas (55,6%) y los que habían tomado uno en los dos meses previos al tratamiento con paclitaxel (60,9%). La mediana del tiempo hasta la progresión en el núcleo de población de referencia fue de 468 días (IC 95%= 257-NC). La mediana de la supervivencia no pudo determinarse pero el límite inferior fue de 617 días para el 95% de la población de referencia.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

La farmacocinética de paclitaxel se determinó con dosis de 135 y 175 mg/m² en perfusiones continuas de 3 y 24 horas. El valor medio estimado de la vida media terminal osciló de 3,0 a 52,7 horas, y el valor medio del aclaramiento corporal total, de acuerdo con un modelo no compartimental, osciló de 11,6 a 24,0 l/h/m², el aclaramiento corporal total pareció disminuir a concentraciones plasmáticas elevadas de paclitaxel. El volumen medio de distribución en el estado de equilibrio, osciló en un rango de 198 a 688 l/m², indicando la presencia de una distribución extravascular y/o fijación tisular importantes. Con un tiempo de perfusión de 3 horas, el incremento de dosis muestra una farmacocinética no lineal. El incremento del 30% de la dosis de 135 mg/m² a 175 mg/m² produjo un aumento de los valores de C_{max} y de AUC_{0→∞} del 75% y del 81%, respectivamente.

Tras una dosis intravenosa de 100 mg/m², administrada en forma de perfusión durante 3 horas a 19 pacientes que sufrían SK, el valor medio de la C_{max} fue 1.530 ng/ml (intervalo 761 -2.860 ng/ml) y el valor medio de la AUC fue 5.619 ng.h/ml (intervalo 2.609 – 9.428 ng.h/ml). El aclaramiento fue 20,6 l/h/m² (intervalo 11-38) y el volumen de distribución fue 291 l/m² (intervalo 121-638). El promedio de la vida media de eliminación terminal fue de 23,7 horas (intervalo 12-33).

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

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

La disposición de paclitaxel en humanos no ha sido totalmente establecida. Los valores medios de la recuperación urinaria acumulada del fármaco inalterado se han estimado entre 1,3 y 12,6% de la dosis administrada, sugiriendo la presencia de un aclaramiento no renal importante. El metabolismo hepático y el aclaramiento biliar podrían ser los mecanismos principales de eliminación de paclitaxel. Paclitaxel se metaboliza principalmente por las enzimas del citocromo P450. Después de la administración de paclitaxel radiomarcado, una media del 26%, 2% y 6% de la radiactividad fue excretada en las heces en forma de 6 α -hidroxipaclitaxel, 3'-p-hidroxipaclitaxel, y 6 α -3'-p-dihidroxi-paclitaxel, respectivamente. La formación de estos metabolitos hidroxilados está catalizada por CYP2C8, -3A4 y ambos -2C8 y -3A4, respectivamente. No se ha estudiado formalmente el efecto de la alteración hepática o renal sobre la disposición de paclitaxel tras perfusión continua de 3 horas. Los parámetros farmacocinéticos de un paciente sometido a hemodiálisis al que se administró paclitaxel 135 mg/m² en perfusión de 3 horas, se mantuvieron en el rango observado para los pacientes no dializados.

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

Para el uso de paclitaxel en combinación con otras terapias, por favor consulte la Ficha Técnica de cisplatino, doxorubicina o trastuzumab, para 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 los estudios publicados, debido a su mecanismo de acción farmacodinámico, paclitaxel es un agente potencialmente carcinogénico y genotóxico a dosis clínicas. Paclitaxel ha demostrado ser mutagénico en ensayos en modelos mamíferos tanto *in vivo* como *in vitro*.

Paclitaxel ha mostrado ser embriotóxico y fetotóxico en conejos, y que disminuye la fertilidad en ratas. Las reacciones adversas en los órganos reproductivos se observó a dosis bajas, y a dosis tóxicas disminución de la fertilidad en el hombre y en la mujer. La toxicidad embriofetal indicada como mortalidad intrauterina, aumento de las resorpciones e incremento de la mortalidad fetal se observó en dosis maternas tóxicas en ratas y conejos. En conejos se observaron efectos teratogénicos a dosis menores que la dosis tóxica maternal. Se observó una excreción limitada en la leche ratas hembras que lactaban. Paclitaxel no fue mutagénico pero causó aberraciones cromosómicas *in vitro* e *in vivo*. El potencial carcinogénico de paclitaxel no ha sido estudiado. Se observó histopatológicamente efectos neurotóxicos tras dosis repetidas sin evidencia, o evidencia limitada de recuperación.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Acido cítrico anhidro (E330)

Etanol anhidro

Ricinoleato de macroglicerol, (aceite de ricino polioxietileno) (Cremophor)

6.2 Incompatibilidades

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

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe ser mezclado con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

Antes de la apertura del vial:

2 años.

Tras la apertura del vial, antes de la dilución:

Tras la primera utilización y tras múltiples inserciones de aguja y retiradas de producto, se ha demostrado que el concentrado no utilizado mantiene la estabilidad microbiológica y fisicoquímica durante 28 días, a menos de 25°C, protegido de la luz, salvo que el producto se haya mantenido en condiciones asépticas controladas y validadas. Cualquier otro periodo de almacenamiento y condición de conservación serán responsabilidad del usuario.

Después de la dilución:

Se ha demostrado la estabilidad química y física de las soluciones preparadas para la perfusión a temperaturas de 2° a 8° C y hasta 25°C durante 7 días cuando se diluye en solución de glucosa al 5%, glucosa al 5% en solución de Ringer, glucosa al 5% y solución de cloruro de sodio al 0,9%, y durante 14 días cuando se diluye en una solución para inyección de cloruro de sodio al 0,9%.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución diluida debe ser empleada inmediatamente. Si no es así, las condiciones de conservación y uso antes de su empleo serán responsabilidad del usuario y no deberían exceder de 24 horas a una temperatura de 2° a 8°C, a menos que la dilución se haya efectuado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Antes de la apertura del vial:

Este medicamento no requiere condiciones especiales de temperatura para su conservación.

Tras la apertura del vial, antes de la dilución:

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las instrucciones de conservación del producto diluido, ver sección 6.3.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio Tipo 1 flint (con tapones de goma bromobutilocon laminado de fluororesina de 13 mm y 20 mm y cápsula de aluminio flip-off) conteniendo 30 mg, 100 mg y 300 mg de paclitaxel en 5 ml, 16,7 ml o 50 ml de solución, respectivamente.

Los viales se envasan en cajas individuales. También están disponibles envases conteniendo 10 cajas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se deberán seguir todas las directrices nacionales de manipulación de citostáticos/citotóxicos.

Manipulación: Como sucede con todos los fármacos citotóxicos, paclitaxel debe manipularse con precaución. La reconstitución debe llevarse a cabo por personal experimentado, en áreas designadas específicamente para ello, bajo condiciones de asepsia. Deberán usarse guantes de protección. Deberán 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 ha descrito la sensación de hormigueo y de quemazón, y se ha observado enrojecimiento. En caso de contacto con mucosas, éstas deben lavarse inmediatamente con agua. Tras su inhalación, se han descrito disnea, dolor torácico, quemazón en la garganta y náuseas.

La conservación refrigerada de viales cerrados puede formar precipitados que se redisuelven con una agitación ligera, o sin ella, cuando el preparado alcanza la temperatura ambiente. Esto no afecta a la calidad del producto. Si la solución permaneciera turbia o si quedara un precipitado insoluble, deberá desecharse el vial.

Después de múltiples pinchazos de la aguja o extracciones de producto, el vial mantiene la estabilidad microbiológica, química o física de hasta 28 días a 25°C. Otros periodos de almacenamiento y condiciones de conservación serán responsabilidad del usuario.

No se recomienda el uso de dispositivos “Chemo-Dispensing Pin” o “Spike”, ya que pueden dañar el elastómero, lo que produciría la pérdida de la esterilidad.

Preparación de la solución para perfusión: Antes de proceder a la perfusión, el paclitaxel debe reconstituirse bajo condiciones asépticas. El paclitaxel se reconstituye con solución para perfusión de NaCl 0,9% o de solución para perfusión de glucosa 5% o solución para perfusión de glucosa 5% más NaCl 0,9% o solución Ringer más glucosa 5% a una concentración de 0,3 a 1,2 mg/ml.

La estabilidad química y física de la perfusión reconstituida a 25°C es de 72 horas.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si el producto no se usa inmediatamente el tiempo y condiciones de conservación serán responsabilidad del usuario.

Después de la reconstitución, la solución puede estar turbia dependiendo del producto en el que se haya diluido, y no aclarará por filtración. El paclitaxel debe perfundirse a través de un filtro en serie con una

membrana microporosa con un diámetro de poro no superior a 0,22 µm. El ensayo de un sistema de perfusión usando un filtro en serie reveló que no se reducía de manera significativa la potencia.

Raramente, se ha notificado la aparición de precipitados durante la perfusión de paclitaxel, normalmente al final de la perfusión de 24 horas. Aunque no se ha establecido la causa de esta precipitación, probablemente está ligada a la sobresaturación de la solución. Para reducir el riesgo de precipitación, el paclitaxel debe ser usado tan rápido como sea posible después de la reconstitución y se deberá evitar la vibración o agitación excesivas. Los equipos de perfusión deberán lavarse concienzudamente antes de su uso. Se deberá examinar con regularidad el aspecto de la solución durante la perfusión, y en caso de aparecer precipitados, ésta deberá interrumpirse.

Para minimizar el riesgo a la exposición de las pacientes al DEHP (di-(e-etilhexil)ftalato), que podría formarse por lixiviación a partir de las bolsas de perfusión, los equipos de perfusión u otros equipos médicos de PVC, la solución reconstituida de paclitaxel para perfusión deberá conservarse en botellas que no sean de PVC (vidrio, polipropileno) o envases de plástico que no sean de PVC (polipropileno, poliolefina) y administrarse con equipos de perfusión revestidos de polietileno. Los filtros (p. ej. Ivex-2) con tubos cortos de PVC de entrada/salida no han dado lugar a lixivitaciones significativas de DEHP.

Eliminación: Todos los elementos utilizados en la preparación, administración o que hayan estado en contacto de cualquier otra manera con paclitaxel deberán eliminarse acorde con las directrices locales de eliminación de citostáticos/citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cipla Europe NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Amberes. Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2015