

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
PACLITAXEL 30 mg/5mL, 100 mg/16,7 mL, 300 mg/50 mL**

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

PACLITAXEL 30 mg/5mL solución inyectable
PACLITAXEL 100 mg/16,7 mL solución inyectable
PACLITAXEL 300 mg/50 mL solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 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 anhidro, macrogolglicerol ricinoleato

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable o para perfusión.

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Terapia de primera línea y terapia posterior para el tratamiento del carcinoma ovárico avanzado. Como terapia de primera línea está indicado en combinación con cisplatino. Tratamiento de cáncer mamario después de un fracaso de una quimioterapia de combinación para la enfermedad metastásica o de una recaída dentro de 6 meses de quimioterapia coadyuvante. La terapia previa debiera haber incluido una antraciclina, a menos que estuviera clínicamente contraindicada. Tratamiento coadyuvante del cáncer mamario nodo-positivo, administrado en forma secuencial a la quimioterapia combinada estándar que contiene doxorubicina. En combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer pulmonar de célula no pequeña en pacientes que no son candidatos para cirugía potencialmente curativa y/o terapia de radiación. Tratamiento de segunda línea del sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA.

4.2 Posología y método de administración

Paclitaxel 6 mg/ml solo debe ser administrado bajo la supervisión de un oncólogo calificado en unidades especializadas en administración de agentes citotóxicos (ver sección 6.6).

Previamente a la administración de Paclitaxel 6 mg/ml, todos los pacientes deberán recibir una pre medicación con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas-H2, por ejemplo:

Producto medicinal	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 min
Cimetidina o ranitidina	300 mg IV 50 mg IV	30 a 60 min

* 8 – 20 mg para pacientes SK

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

Para instrucciones sobre la disolución del producto antes de la administración vea la sección 6.6. Paclitaxel 6 debe ser administrado de manera intravenosa a través de un filtro en línea con una membrana microporosa $\leq 0.22 \mu\text{m}$ (ver sección 6.6).

Primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario:

Aunque se están estudiando otras pautas de dosificación, se recomienda un régimen de combinación de Paclitaxel y cisplatino.

De acuerdo a la duración de la perfusión, se recomiendan las siguientes dosis: 175 mg/m² de Paclitaxel por vía intravenosa durante 3 horas, seguido de una dosis de 75 mg/ m² de cisplatino cada tres semanas o 135 mg/ m² de Paclitaxel 6 mg/ml, en una perfusión de 24 horas, seguido de 75 mg/ m² de cisplatino, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos (véase sección 5.1.)

Segunda línea de quimioterapia del carcinoma de ovario:

La dosis recomendada de Paclitaxel es de 175 mg/ m², administrado durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Quimioterapia adyuvante en carcinoma de mama:

La dosis recomendada de Paclitaxel es de 175 mg/ m², administrado durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos, durante cuatro ciclos y a continuación del tratamiento AC.

Primera línea de quimioterapia de carcinoma de mama:

Cuando Paclitaxel se utiliza en combinación con doxorubicina (50 mg/ m²), debe administrarse 24 horas después de la doxorubicina. La dosis recomendada de Paclitaxel es de 220 mg/ m² por vía intravenosa durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos (véanse secciones 4.5 y 5.1).

Cuando se utiliza en combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de Paclitaxel es de 175 mg/ m² administrado por vía intravenosa durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos (véase sección 5.1.).

La perfusión de Paclitaxel puede comenzar al día siguiente de la primera 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 de trastuzumab, ver la Ficha Técnica de trastuzumab).

Segunda línea de quimioterapia de carcinoma de mama:

La dosis recomendada de Paclitaxel es 175 mg/ m² administrados durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Tratamiento del NSCLC avanzado:

La dosis recomendada de Paclitaxel es de 175 mg/ m², administrado durante un período de 3 horas, seguido de 80 mg/ m² de cisplatino, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Tratamiento de SK vinculado al SIDA:

La dosis recomendada de Paclitaxel es de 100 mg/ m², administrada en una perfusión intravenosa de 3 horas, cada dos semanas.

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

La administración de Paclitaxel 6 mg/ml no debe reanudarse hasta que el recuento de neutrófilos sea \geq a 1.500/mm³ (\geq a 1.000/ mm³ para pacientes SK) y el de plaquetas \geq a 100.000/mm³ (\geq a 75.000/ mm³ para pacientes SK).

Los pacientes que presenten una neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<$ 500/mm³ por una semana o más) o neuropatía periférica grave, deberán recibir una dosis reducida en un 20% (25% en los pacientes SK) en los ciclos sucesivos (véase sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática:

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

Población pediátrica:

Paclitaxel no está recomendado para su uso en niños por debajo de los 18 años de edad debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ingrediente activo o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1, especialmente al macroglicerol ricinoleato (véase sección 4.4).

Paclitaxel está contraindicado en pacientes con un recuento de neutrófilos $<$ 1.500/mm³ ($<$ 1.000/mm³ en pacientes de SK).

Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con Pacitaxel.

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

Paclitaxel está también contraindicado en pacientes con SK que sufren infecciones concurrentes, graves y no controladas.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

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

Dada la posibilidad de extravasación, se recomienda monitorear cuidadosamente el lugar de la infusión debido a la posibilidad de infiltración durante la administración del fármaco.

Los pacientes deberán ser pre medicados con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas-H2 (véase sección 4.2).

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

Reacciones de hipersensibilidades significativas, caracterizadas por disnea e hipotensión que requirieron tratamiento, angioedema y urticaria generalizada, se presentaron en < 1% de los pacientes que recibieron Paclitaxel tras una pre medicación 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.

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

Pacientes con **insuficiencia hepática** pueden ver incrementado el riesgo de toxicidad, especialmente mielosupresión de grado 3-4. No existe evidencia de que la toxicidad de Paclitaxel se incremente cuando se administra como infusión de 3 horas a pacientes con función hepática levemente anormal. Cuando se administra Paclitaxel en una infusión de mayor duración puede observarse mayor mielosupresión en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar el desarrollo de mielosupresión profunda (ver sección 4.2). No existen datos adecuados para recomendar la modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver sección 5.2). No existen datos para pacientes con colestasis basal grave. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con Paclitaxel.

En raras ocasiones se han comunicado **anomalías graves de la conducción cardíaca** con Paclitaxel como agente único. Si los pacientes desarrollan alteraciones significativas de la conducción durante la administración de Paclitaxel, se administrará la terapia adecuada monitorizando al paciente durante el tratamiento posterior con Paclitaxel. Durante la administración de Paclitaxel, se han descrito hipotensión, hipertensión y bradicardia; generalmente los pacientes son asintomáticos y no requieren tratamiento. Es recomendable monitorizar las constantes vitales, especialmente durante la primera hora de perfusión de Paclitaxel. En pacientes con CPCNP se han observado eventos cardiovasculares graves con una frecuencia mayor que en los pacientes con carcinoma de mama u ovario. En el estudio clínico de SK vinculado al SIDA se 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. Cuando las pacientes son candidatas para el tratamiento con Paclitaxel con estas combinaciones deberán someterse a una revisión de la

función cardíaca de base que incluya historial clínico, examen físico, ECG, ecocardiograma y/o gammagrafía isotópica. La función cardíaca debe monitorizarse durante el tratamiento (por ejemplo, cada tres meses). La monitorización ayudará a identificar a aquellas pacientes que desarrollen disfunción cardíaca y los médicos tratarán de evaluar cuidadosamente la dosis acumulativa (mg/m²) de antraciclina administrada cuando decidan la frecuencia de su administración en lo que respecta a la valoración de la función ventricular. Cuando las pruebas indiquen deterioro de la función cardíaca, aunque sea asintomática, los médicos deberán tratar de evaluar detalladamente los beneficios clínicos de esta terapia frente al potencial para producir daño cardíaco, incluyendo el potencial para producir daño cardíaco irreversible. Si se 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 las Fichas Técnicas de trastuzumab o doxorubicina.

Aunque la aparición de **neuropatía periférica** es frecuente, el desarrollo de síntomas graves no es habitual. En casos graves, se recomienda reducir la dosis en un 20% (25 % para pacientes SK) en los ciclos sucesivos de Paclitaxel. En pacientes diagnosticados de CPCNP así como en pacientes con carcinoma de ovario se observó que la administración de Paclitaxel en perfusión de 3 horas junto con cisplatino, en primera línea de tratamiento, provocó una mayor incidencia de neurotoxicidad grave tanto con la administración de Paclitaxel en monoterapia o de ciclofosfamida seguida de cisplatino.

Se debe prestar especial atención para evitar la administración intraarterial de Paclitaxel, ya que tras la administración intraarterial se observaron reacciones tisulares graves en estudios de tolerancia local realizados en animales.

Paclitaxel en combinación con radiación en pulmones, sin considerar el orden cronológico, puede contribuir al desarrollo de **neumonitis intersticial**.

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

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

Ya que Paclitaxel contiene etanol (49 Vol.-%), debe tenerse en cuenta posibles efectos sobre el SNC y otros.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Cisplatino

En la administración de Paclitaxel en primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario, la secuencia recomendada es la administración de Paclitaxel antes que cisplatino. Cuando Paclitaxel es administrado antes que cisplatino, el perfil de seguridad de Paclitaxel se corresponde con el descrito en su uso como agente único. Cuando se administró Paclitaxel después de cisplatino, los pacientes mostraron una marcada mielosupresión y un descenso aproximado del 20% en el aclaramiento de Paclitaxel. Los pacientes tratados con Paclitaxel y cisplatino pueden sufrir un incremento del riesgo de alteraciones renales comparado al riesgo producido por la administración de cisplatino como agente único en los cánceres

ginecológicos.

Doxorrubicina

La eliminación de la doxorrubicina y sus metabolitos activos pueden ser reducidos cuando doxorrubicina y Paclitaxel se administran en un corto intervalo de tiempo entre ellos, para el tratamiento inicial del cáncer de mama metastásico Paclitaxel debe administrarse 24 horas después de la doxorrubicina (véase sección 5.2).

Isoenzimas del Citocromo 450

El metabolismo de Paclitaxel es catalizado, en parte, por las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C8 y CYP3A4 (Ver 5.2). Por tanto, en ausencia de un estudio de interacción PK fármaco-fármaco, debe tenerse cuidado cuando se administra paclitaxel concomitantemente con medicamentos conocidos por inhibir CYP2C8 o CYP3A4 (como ketaconazol y otros fungicidas en base a imidazol, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir) porque la toxicidad de paclitaxel puede verse incrementada debido a la mayor exposición a paclitaxel. No se recomienda la administración concomitante de paclitaxel con medicamentos que inhiben CYP2C8 o CYP3A4 (como rifampicina, carbamazepina, fenitoina, efavirenz, nevirapina) ya que la eficacia puede verse comprometida por la menor exposición a paclitaxel.

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.

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

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

4.6 Embarazo, fertilidad y lactancia

No se dispone de información sobre el uso de paclitaxel en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado ser tanto embriotóxico como fetotóxico en conejos, además de reducir la fertilidad en ratas.

Como con otros productos citotóxicos, paclitaxel puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Por tanto, paclitaxel no debe ser usado durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Debe advertirse a las mujeres con potencial para concebir que eviten el embarazo y que en caso de embarazo deben informar inmediatamente a su médico

Hombres y mujeres en edad fértil y/o sus parejas deben utilizar métodos anticonceptivos por al menos 6 meses después del tratamiento con paclitaxel. Los pacientes varones deben buscar

asesoría sobre la crioconservación de espera antes de su tratamiento con paclitaxel debido a la posibilidad de infertilidad.

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

Paclitaxel 6 mg/ml no ha demostrado interferir en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que Paclitaxel contiene alcohol (véanse secciones 4.4 y 6.1).

4.8 Efectos no deseados

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

A menos que se indique lo contrario, la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas entre pacientes que reciben paclitaxel para el tratamiento de carcinoma de ovario, carcinoma de mama o CPCNP son generalmente similares. Ninguna de las toxicidades observadas se ha visto claramente influenciadas por la edad.

Una reacción de hipersensibilidad significativa con posible resultado fatal (definido como hipotensión que requiera terapia, angioedema, distrés respiratorio que requiera terapia con broncodilatador o urticaria generalizada) ocurrió en dos (< 1%) pacientes. Treinta y cuatro por ciento de pacientes (17% de todos los cursos) experimentaron reacciones menores de hipersensibilidad. Estas reacciones menores, principalmente rubor y urticaria, no requirieron intervención terapéutica ni evitaron la continuación de la terapia con paclitaxel.

El efecto adverso más frecuentemente significativo fue la **mielosupresión**. Un 28% de los pacientes presentaron neutropenia grave (< 500 células/mm³), pero no se asoció con episodios febriles. Tan sólo un 1% de los pacientes presentó neutropenia grave durante ≥ 7 días. Se detectó trombocitopenia en el 11% de los pacientes. Durante el estudio, un 3% de los pacientes presentaron al menos en una ocasión, nadir < 50.000/mm³ en el recuento de plaquetas. Se observó **Anemia** en un 64% de los pacientes, siendo grave (Hb < 5 mmol/l) en solo 6% de pacientes. La incidencia y gravedad de la anemia se relaciona con el estado basal de hemoglobina.

Neurotoxicidad, fundamentalmente neuropatía periférica fue más frecuente y grave con 175 mg/m² en perfusión de tres horas (85% de neurotoxicidad, 15% grave) que con 135 mg/m² en perfusión de 24 horas (25% de neuropatía periférica, 3% grave) cuando se combinó paclitaxel con cisplatino. En pacientes con CPCNP, y pacientes con carcinoma de ovario tratados con paclitaxel durante tres horas seguido de cisplatino, hay un incremento aparente en la incidencia de neurotoxicidad grave. La neuropatía

periférica puede presentarse después del primer ciclo y empeorar con posteriores 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 neuropatías previas derivadas de la administración de otras terapias anteriores, 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 se trató de casos graves.

Durante la administración intravenosa pueden aparecer **reacciones en el lugar de la inyección** ocasionando edema localizado, dolor, eritema e induración; en ocasiones, la extravasación puede producir celulitis. Se han informado casos de necrosis cutánea y/o descamación, a veces relacionados con la extravasación. También se puede producir decoloración de la piel. En raras ocasiones se han comunicado recurrencias de reacciones cutáneas en el lugar de la extravasación previa, tras la administración de paclitaxel en un lugar diferente. Por el momento se desconoce un tratamiento específico para las reacciones por extravasación.

En algunos casos, la aparición de reacción en el lugar de la inyección ocurrió durante una infusión prolongada o se retrasó una semana a 10 días.

Alopecia

Se observó alopecia en 87% de pacientes y fue de aparición repentina. Se espera una pérdida de cabello pronunciada de $\geq 50\%$ en la mayoría de pacientes que experimentan alopecia.

La tabla que se muestra a continuación incluye una lista de las reacciones adversas de cualquier gravedad asociadas con la administración de paclitaxel, como agente único, administrado en perfusión de tres horas en enfermedad metastásica (812 pacientes tratados en estudios clínicos) e informados en los datos de seguridad (*) post-comercialización de paclitaxel. **Estos últimos pueden atribuirse al paclitaxel independientemente del régimen de tratamiento.**

La frecuencia de reacciones adversas listada a continuación se define de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy rara ($< 1/10,000$), desconocida (que no puede ser estimada a partir de los datos disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencia se presentan los efectos en orden descendente en gravedad.

Infecciones e infestaciones

Muy frecuente: infección (principalmente infecciones del tracto urinario y de las vías respiratorias altas), con notificaciones de casos con resultado de muerte

Poco frecuente: shock séptico

Rara:* sepsis, peritonitis, neumonía

Trastornos de la sangre y sistema linfático

<i>Muy frecuente:</i>	mielosupresión, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, sangrado
<i>Rara:</i>	neutropenia febril*
<i>Muy rara:</i>	leucemia mieloide aguda*, síndrome mielodisplásico*
<i>Desconocida:</i>	coagulación intravascular diseminada (CID)

Se ha reportado Coagulación intravascular diseminada (CID) a menudo asociada con sepsis o falla multiorgánica.

Trastornos del sistema inmunológico

<i>Muy frecuente:</i>	reacciones de hipersensibilidad menores (principalmente rubor y urticaria)
<i>Poco frecuente:</i>	reacciones de hipersensibilidad significativa que requirieron terapia (como hipotensión, edema angioneurótico, distrés respiratorio, urticaria generalizada, escalofríos, dolor de espalda, dolor de pecho, taquicardia, dolor abdominal, dolor en las extremidades, diaforesis e hipertensión)
<i>Rara:</i>	reacciones anafilácticas*
<i>Muy rara:</i>	shock anafiláctico*

Trastornos del metabolismo y nutrición

<i>Muy raro:</i>	Anorexia*
<i>Desconocido:</i>	Síndrome de lisis tumoral*

Trastornos psiquiátricos

<i>Muy raro:</i>	Estado de confusión*
------------------	----------------------

Trastornos del sistema nervioso

<i>Muy frecuente:</i>	neurotoxicidad (principalmente: neuropatía periférica)*
<i>Rara:</i>	neuropatía motora (con debilidad distal menor resultante)*
<i>Muy rara:</i>	ataque epiléptico*, neuropatía autonómica (resultante en íleo paralítico e hipotensión ortostática)*, encefalopatía*, convulsiones*, mareos*, ataxia*, dolor de cabeza*

* Puede persistir más de 6 meses después de la interrupción del paclitaxel

Trastornos visuales

<i>Muy raro:</i>	nervio óptico y/o alteraciones visuales (escotomas centelleantes)*, particularmente en pacientes que han recibido dosis más altas de las recomendadas
<i>Desconocida:</i>	Edema macular*, fotopsia*, flotadores vítreos*

Trastornos del oído y laberinto

<i>Muy raro:</i>	Pérdida de la audición*, ototoxicidad*, tinnitus*, vértigo*
------------------	---

Trastornos cardíacos

<i>Poco frecuente:</i>	infarto al miocardio, Bloqueo AV y síncope, cardiomiopatía, taquicardia ventricular asintomática, taquicardia con bigeminismo
<i>Rara:</i>	Insuficiencia cardíaca
<i>Muy rara:</i>	fibrilación auricular*, taquicardia supraventricular*

Trastornos vasculares

Muy frecuente: Hipotensión
Poco frecuente: Trombosis, hipertensión, tromboflebitis
Muy rara: Shock*
Desconocida: Flebitis*

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Rara: insuficiencia respiratoria*, embolia pulmonar*, fibrosis pulmonar*, neumonía intersticial*, disnea*, efusión pleural*
Muy rara: Tos*

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: diarrea, vómitos, náusea, inflamación de la mucosa
Rara: obstrucción intestinal*, perforación intestinal*, colitis isquémica*, pancreatitis*
Muy rara: trombosis mesentérica*, colitis pseudomembranosa*, colitis neutropénica*, ascitis*, esofagitis*, estreñimiento*

Trastornos Hepatobiliares

Muy rara: necrosis hepática*, encefalopatía hepática* (ambos con reporte de resultado fatal)

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Muy frecuente: alopecia
Frecuente: cambios transitorios y leves en uñas y piel
Rara: prurito*, urticaria*, eritema*
Muy rara: Síndrome de Stevens-Johnson*, necrosis epidérmica*, eritema multiforme*, dermatitis exfoliativa*, urticaria*, onicosis (pacientes en terapia deben usar protección solar en manos y pies*)
Desconocida: escleroderma*, Síndrome de Eritrodisestesia palmo-plantar*,^d

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo

Muy frecuente: Artralgia, mialgia
Desconocida: Lupus eritematoso sistémico*

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Frecuente: reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo edema localizado, dolor, eritema, induración, en ocasiones la extravasación puede resultar en celulitis, fibrosis de la piel y necrosis de la piel)
Rara: Pirexia*, deshidratación*, astenia*, edema*, malestar*

Investigaciones

Frecuente: Elevación grave en AST (SGOT), elevación grave de la fosfatasa alcalina
Poco frecuente Elevación grave en la bilirrubina
Rara: Aumento en la creatinina en sangre *

Las pacientes con cáncer de mama que recibieron paclitaxel en tratamiento de adyuvancia a continuación del tratamiento AC experimentaron mayor toxicidad neurosensorial, reacciones de hipersensibilidad, artralgia/mialgia, anemia, infección, fiebre, náuseas/vómitos y diarrea que los pacientes que solamente recibieron tratamiento AC. Sin embargo, la frecuencia de estas reacciones fue la habitual con el uso de paclitaxel como agente único, tal como se indicó más arriba.

Tratamiento de combinación

La siguiente discusión se refiere a dos estudios principales para la quimioterapia de primera línea en el carcinoma de ovario (paclitaxel + cisplatino: más de 1050 pacientes); dos estudios fase III en primera línea de tratamiento de cáncer de mama metastásico: un estudio utilizó la combinación con doxorubicina (paclitaxel + doxorubicina: 267 pacientes); y en el otro estudio se administró la combinación con trastuzumab (un análisis de subgrupo planeado, paclitaxel + trastuzumab: 188 pacientes) y dos estudios en fase III para el tratamiento de CPCNP avanzado (paclitaxel + cisplatino: más de 360 pacientes) (véase sección 5.1).

Cuando se administró paclitaxel en perfusión de tres horas, seguido de cisplatino para la primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario, apareció con mayor frecuencia y gravedad neurotoxicidad, artralgia/mialgia e hipersensibilidad en estos pacientes, que en aquellos tratados con ciclofosfamida seguida de cisplatino. La mielosupresión fue menos frecuente y grave con paclitaxel en perfusión de tres horas seguido de cisplatino en comparación con ciclofosfamida seguida de cisplatino

En la quimioterapia de primera línea del cáncer 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/m²) en perfusión de 3 horas, 24 horas después de la doxorubicina (50 mg/m²), en comparación con los datos de la terapia estándar FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², ciclofosfamida 500 mg/m²). Las náuseas y vómitos fueron menos frecuentes y menos graves en el régimen de paclitaxel (220 mg/m²) / doxorubicina (50 mg/m²) comparados con los datos del régimen estándar FAC. El uso de corticosteroides podría haber contribuido a disminuir la frecuencia y gravedad de las náuseas y vómitos en la rama de paclitaxel/doxorubicina.

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

Cuando doxorubicina se administraba en combinación con paclitaxel en cáncer de mama metastásico, se observaron anomalías en la contracción cardíaca ($\geq 20\%$ de reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda) en el 15% de los pacientes frente al 10% del régimen estándar FAC. Se ha comunicado insuficiencia cardíaca congestiva en $< 1\%$ en ambas ramas de tratamiento, paclitaxel/doxorubicina y estándar FAC.

La administración de trastuzumab en combinación con paclitaxel en pacientes previamente tratados con antraciclinas dio como resultado un incremento de la frecuencia y de la severidad de la disfunción cardíaca en comparación con pacientes tratados con paclitaxel como fármaco único (NYHA Clase I/II 10% frente a 0%; NYHA Clase III/IV 2% frente a 1%) y raramente se ha asociado con la muerte (ver la Ficha Técnica de trastuzumab). En todos, excepto casos excepcionales, los pacientes respondieron al tratamiento médico apropiado.

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

Sarcoma de Kaposi vinculado a SIDA

Exceptuando las reacciones adversas hematológicas y hepáticas (véase a continuación), la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas son generalmente similares entre los pacientes con SK y los pacientes tratados con paclitaxel en monoterapia para otros tumores sólidos, en base a los datos del estudio clínico con 107 pacientes.

Alteraciones de la sangre y del sistema linfático:

El principal problema de toxicidad limitante de la dosis observado fue la mielosupresión. La neutropenia es la toxicidad hematológica más importante. Durante el primer ciclo del tratamiento, 20% de los pacientes experimentaron una neutropenia grave (< 500 células/mm³). Durante el periodo total de tratamiento se observó neutropenia grave en el 39% de los pacientes. Se ha registrado una neutropenia de más de 7 días en el 41% de los pacientes y de 30-35 días en el 8% de los pacientes. En todos los pacientes que recibieron seguimiento, ésta desapareció dentro de los 35 días siguientes. El 22% de los pacientes experimentaron una incidencia de neutropenia de grado 4 durante ≥ 7 días.

Se registró fiebre neutropénica relacionada con paclitaxel en el 14% de los pacientes y en el 1,3% de los ciclos de tratamientos. Hubo 3 casos de episodios sépticos que fueron mortales (2,8%), relacionados con la administración de paclitaxel.

Se observaron casos de trombocitopenia en el 50% de los pacientes siendo grave (< 50.000 células/mm³) en el 9%. Solamente el 14% experimentó una disminución de plaquetas < 75.000 células/mm³, al menos una vez en el tratamiento. En 3% de los pacientes se constató accidentes hemorrágicos relacionados con paclitaxel pero los episodios hemorrágicos fueron localizados.

En el 61% de los pacientes se observó anemia (Hb < 6.9 mmol/l) y fue grave en el 10% (Hb < 5 g/dl). En 21% de los casos los pacientes necesitaron transfusiones de hematies.

Trastornos Hepatobiliares

Entre los pacientes que presentaban una función hepática basal normal (> 50% recibían inhibidores de la proteasa), el 28%, 43% y 44% registraron un aumento de la tasa de bilirrubina, fosfatasa alcalina y AST (SGOT) respectivamente. Para cada una de estos parámetros, los aumentos fueron graves en el 1% de los casos.

4.9 Sobredosis

No existe antídoto conocido en caso de sobredosis con paclitaxel.

En caso de sobredosis, el paciente debe ser monitoreado de manera cercana. Deben tratarse las toxicidades primarias anticipadas como mielosupresión, la neurotoxicidad periférica y la mucositis.

La sobredosis en pacientes pediátricos puede estar asociada con la toxicidad aguda por etanol.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo fármaco-terapéutico: **agentes antineoplásicos**, alcaloides vegetales y otros productos naturales, taxanos
Código ATC: L01C D01.

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

Carcinoma ovárico

En primera línea quimioterápica del carcinoma de ovario, la eficacia y seguridad de paclitaxel fue evaluada en dos amplios estudios controlados y aleatorizados (vs. ciclofosfamida 750 mg/m² /cisplatino 75 mg/m²). En el ensayo del intergrupo (BMS CA 139-209) alrededor de 650 pacientes con carcinoma de ovario primario en estadios IIb-c, III, ó IV recibieron un tratamiento máximo de 9 ciclos con paclitaxel (175 mg/m² durante 3 horas) seguido de cisplatino (75 mg/m²) o en comparación con el régimen control.

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

En el segundo ensayo más importante (GOG-111/BMS CAS 139-022) se evaluó un máximo de 6 ciclos con paclitaxel (135 mg/m² durante 24 horas) seguido de cisplatino (75 mg/m²) o tratamiento control que incluyó alrededor de 400 pacientes con carcinoma de ovario en

estadios III/IV, con enfermedad residual >1 cm después de laparotomía de estadiaje o con metástasis a distancia. Aunque las dos diferentes posologías de paclitaxel no se han comparado una con otra directamente, en ambos ensayos los pacientes tratados con paclitaxel en combinación con cisplatino tuvieron significativamente un alto porcentaje de respuesta, un mayor tiempo hasta la progresión y una mayor supervivencia comparada con la terapia estándar. Se observó un incremento de la neurotoxicidad, artralgia/mialgia, pero disminuyó la mielosupresión en los pacientes con carcinoma de ovario avanzado en los que se administró en perfusión de tres horas paclitaxel/cisplatino en comparación con aquellos pacientes que recibieron ciclofosfamida/cisplatino.

Carcinoma de mama

En el estudio de tratamiento adyuvante de carcinoma de mama, 3.121 pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos fueron tratados con paclitaxel en tratamiento adyuvante o no se les administró quimioterapia, tras recibir cuatro ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida (CALGB 9344, BMS CA 139-223). La mediana del seguimiento fue de 69 meses. En los datos globales, los pacientes tratados con paclitaxel tuvieron una reducción significativa del 18% del riesgo relativo de recurrencia de la enfermedad en relación a los pacientes que habían recibido sólo tratamiento AC ($p=0,0014$), y una reducción significativa del 19% en el riesgo de muerte ($p=0,0044$) en relación a los pacientes que habían recibido solo tratamiento AC. Los análisis retrospectivos mostraron beneficio en todos los pacientes evaluados.

En los pacientes con tumores con receptores hormonales negativos/desconocidos, la reducción del riesgo de recurrencia de la enfermedad fue 28% (IC 95%:0,59-0,86). En el subgrupo de pacientes con tumores con receptores de hormonas positivos, la reducción del riesgo de recurrencia de la enfermedad fue 9% (IC 95%: 0,78-1,07). Sin embargo, el diseño del estudio no investigó el efecto de la ampliación de la terapia AC más allá de 4 ciclos. En base solo a este estudio no puede excluirse que los efectos observados podrían deberse parcialmente a la diferencia en la duración de la quimioterapia entre las dos ramas (AC, 4 ciclos; AC + paclitaxel, 8 ciclos). Por lo tanto, el tratamiento adyuvante con paclitaxel deberá considerarse como una alternativa a la ampliación de la terapia AC.

En un segundo estudio clínico amplio sobre tratamiento adyuvante para cáncer de mama y ganglios positivos con un diseño similar, se aleatorizaron 3.060 pacientes que recibieron o no cuatro ciclos de paclitaxel a dosis mayores de 225 mg/m² seguidos de cuatro ciclos de AC (NSABP B-28, BMS CA 139-270). La mediana del seguimiento fue de 64 meses, los pacientes tratados con paclitaxel tuvieron una reducción significativa del 17% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad en relación con los pacientes que solo recibieron AC ($p=0,006$); el tratamiento con paclitaxel fue asociado con una reducción en el riesgo de muerte del 7% (IC 95%:0,78-1,12). Los análisis por subgrupos eran favorables a la rama de paclitaxel. En este estudio los pacientes con tumor receptor hormonal positivo experimentaron una reducción en el riesgo de recurrencia de la enfermedad del 23% (IC 95%:0,6-0,92); en el subgrupo de pacientes con tumor con receptores hormonales negativos la reducción del riesgo de recurrencia de la enfermedad fue del 10% (IC 95%:0,7-1,11).

La eficacia y seguridad de paclitaxel en el tratamiento de primera línea para el cáncer de mama metastásico fueron evaluadas en dos estudios pivotaes, de fase III, aleatorizados y de etiqueta abierta.

- En el primer estudio (BMS CA 139-278), la combinación de doxorubicina en bolo (50 mg/m²) seguido después de 24 horas de paclitaxel (220 mg/m² en perfusión de 3 horas) (AT) fue comparada con el régimen estándar FAC (5-FU 500 mg/m² , doxorubicina 50 mg/m² , ciclofosfamida 500 mg/m²), ambos administrados cada tres semanas durante ocho ciclos. En este estudio aleatorizado, se incluyeron 267 pacientes con cáncer de mama metastásico, que no habían recibido tratamiento quimioterápico previo o solo quimioterapia sin antraciclinas, en la configuración adyuvante. Los resultados mostraron una diferencia significativa en el tiempo de progresión para los pacientes que recibieron AT comparado con aquellos que habían recibido FAC (8,2 vs 6,2 meses; p=0,029). La mediana de supervivencia estuvo a favor de paclitaxel/doxorubicina en comparación con FAC (23,0 vs 18,3 meses; p=0,004). En la rama de tratamiento AT y FAC recibieron 44% y 48% respectivamente de quimioterapia continuada la cual incluía la administración de taxanos en un 7% y 50%, respectivamente. El índice de respuesta total también fue significativamente mayor en la rama AT comparada con la rama FAC (68% vs 55%). Respuestas completas fueron observadas en el 19% de la rama de los pacientes tratados con paclitaxel/doxorubicina frente el 8% de la rama de los pacientes tratados con FAC. Todos los resultados de eficacia han sido posteriormente confirmados tras una revisión ciega independiente.
- En el segundo estudio pivotal, se evaluó la eficacia y seguridad de paclitaxel y trastuzumab en combinación en un análisis planificado de subgrupos (pacientes con cáncer de mama metastásico que habían recibido previamente tratamiento adyuvante con antraciclinas) del estudio HO648g. La eficacia de trastuzumab en combinación con paclitaxel en pacientes que no habían recibido previamente tratamiento adyuvante con antraciclinas, no ha sido demostrada. La combinación de trastuzumab (dosis de carga de 4 mg/kg y después 2 mg/kg semanal) y Paclitaxel (175 mg/m² en perfusión de 3 horas, cada tres semanas, se comparó con Paclitaxel como fármaco único (175 mg/m²) en perfusión de 3 horas, cada tres semanas en 188 pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2 (2+ ó 3+ determinado por inmunohistoquímica) que habían sido tratados previamente con antraciclinas. Paclitaxel se administró cada tres semanas durante al menos 6 ciclos, mientras que trastuzumab se administró semanalmente hasta la progresión de la enfermedad. El estudio mostró un beneficio significativo para la combinación paclitaxel/trastuzumab en términos de tiempo hasta la progresión (6,9 frente a 3,0 meses), porcentaje de respuesta (41% frente a 17%) y duración de la respuesta (10,5 frente a 4,5 meses) si se compara con paclitaxel sólo. La toxicidad más significativa observada con la combinación paclitaxel/trastuzumab fue la disfunción cardíaca (véase sección 4.8.).

Carcinoma avanzado de células no pequeñas

En el tratamiento del carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado, se evaluó la combinación de paclitaxel 175 mg/m² seguido de cisplatino 80 mg/m² en dos ensayos en fase III (367 pacientes en los regímenes con paclitaxel). Ambos fueron estudios aleatorizados, siendo cisplatino 100 mg/m² el tratamiento de referencia en uno de ellos y en el otro tenipósido 100 mg/m² seguido de cisplatino 80 mg/m² como referente (incluyendo 367 pacientes en el grupo de control).

Los resultados en ambos estudios fueron similares. En cuanto a los resultados primarios de mortalidad no hubo diferencia significativa entre el régimen con paclitaxel y los de referencia

(la mediana de los tiempos de supervivencia es de 8,1 y 9,5 meses en los regímenes con paclitaxel, y de 8,6 y 9,9 meses en los de referencia). De forma similar, para la supervivencia libre de enfermedad no se observó una diferencia significativa entre los tratamientos. Hubo un beneficio significativo en términos de tasa de respuesta clínica. Los resultados de calidad de vida sugieren un beneficio para los regímenes que incluyen paclitaxel en cuanto a la pérdida del apetito y una clara evidencia de inferioridad de los regímenes que contienen paclitaxel en cuanto a la neuropatía periférica ($p < 0,008$).

Sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA

En el tratamiento de Sarcoma de Kaposi vinculado a SIDA, se analizó la eficacia y la seguridad de paclitaxel en un estudio no comparativo en pacientes con SK avanzado tratados con quimioterapia sistémica. El criterio de valoración primario fue la mejor respuesta tumoral. Entre los 107 pacientes, 63 se consideraron como resistentes a la antraciclina liposomal. Este subgrupo sirve de población de referencia en materia de eficacia. La tasa global de éxito (recesión total o parcial) fue de un 57% (intervalo de confianza entre el 44 y el 70%) después de 15 ciclos de tratamiento en los pacientes resistentes a la antraciclina liposomal. Más del 50% de las recesiones eran visibles después de 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 la proteasa (55.6 %) y los que habían recibido una al menos 2 meses antes del tratamiento con paclitaxel (60,9%). La mediana de tiempo hasta la progresión en la población de referencia fue de 468 días (IC 95%= 257-NC). La mediana de supervivencia no pudo determinarse pero el límite inferior de 95% fue de 617 días en los pacientes centrales.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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

Después de una dosis intravenosa de 100 mg/m² administrada en forma de perfusión durante 3 horas a 19 pacientes que sufrían SK, la C_{max} fue 1,530 ng/ml (rango 761 -2,860 ng/h/ml) y la AUC media fue 5,619 ng/h/ml (rango 2,609 - 9,428 ng/h/ml). El aclaramiento fue 20.6 l/h/m² (rango 11- 38) y el volumen de distribución fue 291 l/m² (rango 121-638). El promedio de la semivida de eliminación terminal fue de 23,7 horas (rango 12-33).

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

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

La disposición metabólica de paclitaxel no ha sido totalmente establecida en humanos. Los valores medios de la recuperación urinaria del fármaco no modificado, se han estimado entre 1,3 a 12,6% de la dosis administrada, indicando la presencia de un aclaramiento no-renal importante. El metabolismo hepático y el aclaramiento biliar pueden ser el mecanismo principal de distribución 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-dihidroxipaclitaxel respectivamente. La formación de estos metabolitos hidroxilados es catalizada por CYP2C8, -3A4 y ambos, -2C8 y -3A4, respectivamente. No se ha estudiado formalmente el efecto de la alteración hepática o renal sobre la distribución de paclitaxel tras una perfusión continua de 3 horas. Los parámetros farmacocinéticos de un paciente sometido a hemodiálisis al que se administró Paclitaxel 135 mg/m² en perfusión de 3 horas, se mantuvieron en el rango definido para los pacientes no dializados.

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

Para el uso de paclitaxel en combinación con otras terapias, por favor consulte la Ficha Técnica de cisplatino, doxorubicina o trastuzumab, con el fin de obtener información sobre el uso de estos medicamentos.

5.3 Datos de seguridad preclínica

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de paclitaxel. No obstante, debido a su mecanismo de acción farmacodinámico, paclitaxel es un agente potencialmente carcinogénico y genotóxico. Paclitaxel ha demostrado ser mutagénico en modelos de mamífero in vivo e in vitro.

Paclitaxel ha mostrado ser embriotóxico y fototóxico en conejos, y reductor de la fertilidad en ratas.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Etanol anhidro (ver sección 4.4)

Macrogolglicerol ricinoleato (ver sección 4.4)

6.2 Incompatibilidades

El macrogolglicerol ricinoleato puede dar lugar a la lixiviación de DEHP [di-(2-etilhexil) ftalato] de los envases plásticos de cloruro de polivinilo (PVC), a niveles que se incrementan

con el tiempo y concentración. Por tanto, para la preparación, conservación y administración de las soluciones diluidas de Paclitaxel deben utilizarse equipos que no contengan plástico PVC.

6.3 Vida útil

Ver fecha de expira indica en el envase.

Almacenar a no más de 30°C

Vida útil en uso

24 horas mantenido entre 2 °C y 8°C diluido en dextrosa al 5% o cloruro de sodio al 0,9 %.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Mantenga el frasco ampolla en su envase de cartón para proteger de la luz.

6.5 Naturaleza y contenidos del envase

Frasco ampolla de vidrio tipo I con tapón de halobutilo recubiertos de fluoropolímero y recubrimiento de tapa de aluminio.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otra manipulación

Manipulación

Como todos los agentes antineoplásicos, paclitaxel se debe manipular con precaución.

Las mujeres embarazadas o con potencial de concebir deben evitar la manipulación de agentes citotóxicos.

Las diluciones se llevarán a cabo en condiciones de asepsia por personal experimentado y en un área específica. Deberán usar guantes de protección. Deben tomarse precauciones para evitar todo contacto con la piel y mucosas. En caso de contacto con la piel, se lavará el área afectada con agua y jabón. Tras la exposición tópica se han descrito hormigueo, sensación de quemazón y enrojecimiento. En caso de contacto con las membranas mucosas, éstas deben lavarse a fondo con abundante agua. Se han descrito tras la inhalación, disnea, dolor torácico, quemazón en la garganta y náuseas.

Si los viales cerrados se refrigeran o congelan puede formarse un precipitado que se resuelve agitándolo ligeramente o sin agitar cuando se alcanza la temperatura ambiente. Esto no afecta a la calidad del producto. Si la solución permanece turbia o si queda un precipitado insoluble, debe desecharse el vial.

Preparación para administración IV

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

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no es usado inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso antes de su uso serán de responsabilidad del usuario y normalmente no serán mayores a 24 horas a 2 - 8°C, a

menos que la dilución haya tenido lugar bajo condiciones asépticas controladas y validadas. Después de la dilución, la solución tendrá un solo uso.

Luego de la preparación, las soluciones pueden mostrar turbidez atribuida al vehículo de formulación y que no es eliminada por filtración. Paclitaxel debe ser administrado por medio de un filtro en línea con una membrana microporosa $\leq 0,22 \mu\text{m}$. No se han observado pérdidas de potencia relevantes tras la liberación simulada de la solución a través de equipos para perfusión intravenosa provistos de filtro en línea.

Se han notificado casos aislados de precipitación durante las perfusiones de Paclitaxel, generalmente hacia el final del período de perfusión de 24 horas. Aunque no se ha establecido la causa de esta precipitación, probablemente está ligada a la sobresaturación de la solución diluida. Para reducir el riesgo de precipitación, Paclitaxel debe administrarse tan pronto como sea posible una vez realizada la dilución, y deben evitarse la excesiva agitación, vibración o sacudidas. Los equipos para perfusión deben lavarse abundantemente antes de utilizarse. Durante la perfusión debe examinarse con regularidad el aspecto de la solución y, en caso de observarse precipitación, la perfusión debe interrumpirse.

Para minimizar la exposición del paciente al DEHP que puede formarse por lixiviación del plástico PVC presente en bolsas, equipos de perfusión o demás instrumentos médicos, las soluciones diluidas de Paclitaxel deberán conservarse en envases que no sean de PVC (vidrio, polipropileno), o bolsas plásticas (polipropileno, poliolefina) y administrarse con un equipo de polietileno. La utilización de los modelos de filtros que tienen incorporado un tubo corto de salida/entrada de plástico PVC, no ha resultado en una lixiviación significativa de DEHP.

Eliminación:

Todos los artículos utilizados en la preparación, administración o que hayan entrado en contacto de otra forma con paclitaxel, deben ser eliminados de acuerdo con las exigencias locales para los productos citotóxicos.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Aprobado por Resolución 9490 de 16-4-2020