

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PAXIRA[®] SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/5 mL
PAXIRA[®] SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/16,7 mL
PAXIRA[®] SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/50 mL
(Paclitaxel)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PAXIRA[®] SOLUCIÓN INYECTABLE 30 mg/5 mL
PAXIRA[®] SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/16,7 mL
PAXIRA[®] SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mg/50 mL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco contiene 6 mg/mL de paclitaxel.
Cada frasco ampolla de 5 mL contiene paclitaxel 30mg.
Cada frasco ampolla de 16,7 mL contiene paclitaxel 100mg
Cada frasco ampolla de 50 mL contiene paclitaxel 300mg.

3. FORMA FARMACEUTICA

Solución Inyectable.

4. PARTICULARIDADES CLINICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Indicaciones terapéuticas:

- PAXIRA[®] está indicado para el tratamiento primario de cáncer de ovario en combinación con un agente compuesto de platino.
- PAXIRA[®] está indicado para el tratamiento de cáncer ovárico metastásico y cáncer de mama metastásico, después de la falla del tratamiento estándar.
- PAXIRA[®] está indicado para el tratamiento de cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP).
- PAXIRA[®] está indicado para el tratamiento adyuvante de cáncer de mama con ganglios positivos y se administra secuencialmente a doxorubicina y ciclofosfamida.
- PAXIRA[®] está indicado para el tratamiento de cáncer metastásico de mama, en combinación con trastuzumab, en pacientes que tienen tumores que sobre expresan HER-2 y que no han recibido quimioterapia previa para su enfermedad metastásica.
- PAXIRA[®] está indicado para el tratamiento de los pacientes con sarcoma de Kaposi avanzado (SK) vinculado al SIDA, para los cuales ha fracasado una terapia previa con antraciclina liposomal.

4.2 Dosis y método de administración

Todos los pacientes deben ser premedicados antes de administrarles paclitaxel con el fin de evitar reacciones de hipersensibilidad severa (**ver sección 4.4 Advertencias y Precauciones especiales para el uso**). Antes de cada ciclo de tratamiento, debe premedicarse a los pacientes con los siguientes medicamentos:

- Dexametasona de 20 mg vía oral 12 horas y 6 horas antes de iniciar la **inperfusión** de paclitaxel.
- Prometazina de 25 mg a 50 mg vía intravenosa u otro antagonista H₁ adecuado, 30 minutos antes de iniciar la **inperfusión** de paclitaxel.
- Cimetidina de 300 mg o ranitidina de 50 mg por **inperfusión** intravenosa durante 15 minutos, iniciando 30 minutos antes de la infusión de paclitaxel.
- Para el tratamiento primario de cáncer de ovario, se recomienda que paclitaxel se use en dosis de:
 - 175 mg/m², administrado vía intravenosa durante 3 horas, seguido de cisplatino de 75 mg/m². La **inperfusión** debe repetirse cada tres semanas.
 - 135 mg/m², administrado vía intravenosa durante 24 horas, seguido de cisplatino de 75 mg/m². La **inperfusión** debe repetirse cada tres semanas.

Para el tratamiento de cáncer de ovario metastásico o cáncer de mama metastásico, se recomienda que paclitaxel se utilice como monoterapia (agente único) a una dosis de 175 mg/m². Paclitaxel debe administrarse como una **inperfusión** intravenosa durante 3 horas. La **inperfusión** debe repetirse cada 3 semanas según se tolere. Los pacientes han tolerado el tratamiento hasta 9 ciclos de tratamiento con paclitaxel; sin embargo, el periodo óptimo de tratamiento aún está por establecerse.

Para el tratamiento primario o secundario de CPCNP, la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m² administrado vía intravenosa durante 3 horas con un intervalo de 3 semanas entre los tratamientos.

Para el cáncer de mama con ganglios positivos, la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m² administrado vía intravenosa durante 3 horas cada 3 semanas durante cuatro ciclos después del tratamiento de combinación de doxorubicina y ciclofosfamida.

Para el cáncer de mama con sobre-expresión de HER-2, paclitaxel de 175 mg/m² se administra vía intravenosa durante 3 horas con un intervalo de 3 semanas entre periodos durante seis ciclos. Trastuzumab de 2 mg/kg se administra vía intravenosa una vez a la semana hasta la progresión de la enfermedad después de una dosis de carga inicial de 4 mg/kg de peso corporal.

Para el tratamiento de sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA, la dosis es de 100 mg/m² administrado por perfusión IV de 3 horas cada dos semanas. No se recomienda la repetición de un tratamiento de paclitaxel hasta que el conteo de neutrófilos del paciente sea de por lo menos 1,5 x 10⁹ células/L (1.500 células/mm³) y el número de plaquetas sea de por lo menos 100 x 10⁹ células/L (100.000 células/mm³). Si existe neutropenia severa (número de neutrófilos menor que 0,5 x 10⁹ células/L) o neuropatía periférica severa durante el tratamiento con paclitaxel, la dosis de paclitaxel en tratamientos posteriores debe reducirse 20% (**ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**). La incidencia de neurotoxicidad y la gravedad de la neutropenia aumentan con la dosis dentro de un esquema de tratamiento.

Paclitaxel es un antineoplásico citotóxico y como sucede con otros compuestos potencialmente tóxicos, deben tomarse precauciones al manipular paclitaxel. Se recomienda el uso de guantes. Después de la exposición tópica, se observó la presencia de hormigueo, quemadura y enrojecimiento. Si la solución de paclitaxel hace contacto con la piel, ésta debe lavarse perfecta e inmediatamente con jabón y agua. Si paclitaxel hace contacto con las membranas mucosas, éstas deben enjuagarse profusamente con agua. Debido a su inhalación, se reportó disnea, dolor torácico, irritación de ojos, dolor de garganta y náusea. Dada la posibilidad de extravasación, se recomienda supervisar estrechamente el sitio de **imper**fusión por una posible infiltración durante la administración del fármaco.

Dilución

PAXIRA[®] Solución para Inyección **DEBE DILUIRSE ANTES DE LA **imper**FUSIÓN INTRAVENOSA.**

Debe diluirse con:

- Cloruro de sodio al 0,9%
- Dextrosa al 5%
- Mezcla con NaCl al 0,9%/ Dextrosa al 5%

La dilución debe realizarse hasta obtener una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/mL.

Después de la dilución final de PAXIRA[®] Solución inyectable –debe “verterse”o mezclarse suavemente en la solución para que sea dispersado paclitaxel. **NO AGITAR.**

Evite el contacto de paclitaxel solución con un equipo plastificado de cloruro de polivinilo (PVC), vías de **imper**fusión o dispositivos que se utilizan en las preparaciones de soluciones de **imper**fusión. Deben prepararse y almacenarse soluciones diluidas de paclitaxel en frascos de vidrio o en bolsas para **imper**fusión que no sean de PVC. Se toman estas precauciones para evitar la filtración del plastificador DEHP (di-[2-etilhexil] ftalato) de los equipos o bolsas para **imper**fusión de PVC. Paclitaxel solución debe administrarse por medio de equipos de administración revestidos de polietileno, utilizando una bomba de **imper**fusión.

El estudio de compatibilidad conducido por Hospira avala la dilución de paclitaxel solución inyectable con NaCl al 0,9%, Dextrosa al 5% y con una mezcla conteniendo NaCl de al 0,9% / Dextrosa al 5% en concentraciones entre 0,3 mg/mL y 1,2 mg/mL y almacenado en bolsas para **imper**fusión que no sean de PVC hasta por 27 horas a 15°C - 30°C, con o sin protección de la luz.

Manejo y desecho:

Debe seguirse los lineamientos publicados que se relacionan con los procedimientos para un buen manejo y desecho de fármacos citotóxicos. Debe tenerse precaución siempre que se manejen productos citostáticos. Debe seguirse siempre los pasos para evitar la exposición. Esto incluye un equipo adecuado, el uso de guantes y el aseo de las manos con jabón y agua después del manejo de los productos.

4.3 Contraindicaciones

PAXIRA[®] Solución para Inyección no debe utilizarse en pacientes que presentan reacciones de hipersensibilidad a paclitaxel o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a otros medicamentos que contengan aceite de ricino, polioxietilado (Cremophor) (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

Embarazo

PAXIRA[®] está contraindicado durante la lactancia (ver sección **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**).

Pacientes con neutropenia menor de 1.500 células/mm³ (<1.000 / mm³ para pacientes con SK) al inicio de la terapia.

PAXIRA[®] solución inyectable no debe utilizarse en pacientes con un historial de reacciones de hipersensibilidad a PEG 35 aceite de ricino o fármacos formulados en PEG 35 aceite de ricino (por ejemplo: ciclosporina para solución para inyección y tenipósido para solución para inyección).

PAXIRA[®] solución inyectable no debe administrarse en pacientes con tumores sólidos que tengan números iniciales de neutrófilos de < 1,5 x 10⁹ células/L.

En SK, PAXIRA[®] está también contraindicado en pacientes con infecciones simultáneas, graves e incontroladas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Paclitaxel debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos. El manejo adecuado de la reacción de hipersensibilidad severa—sólo es posible cuando las instalaciones apropiadas para el tratamiento y diagnóstico se encuentren disponibles.

Teniendo en cuenta la probabilidad de extravasación, se recomienda que el sitio de **inperfusión** sea inspeccionado cuidadosamente para determinar la posible infiltración mientras se administra el medicamento.

Los pacientes deben ser tratados previamente con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas H₂ (ver sección **4.2 Posología y método de administración**).

Paclitaxel se debe administrar antes del cisplatino si se usa esta combinación (ver sección **4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**).

PAXIRA[®] solución inyectable—se administra sólo por **inperfusión** intravenosa y no debe administrarse vía intracerebral, intrapleural o intraperitoneal.

PAXIRA[®] solución inyectable—debe diluirse antes de la **inperfusión** intravenosa. Antes de la **inperfusión** intravenosa de paclitaxel, debe asegurarse que la sonda permanente se encuentre en la posición correcta ya que podría originarse extravasación, necrosis y/o tromboflebitis con la administración incorrecta (ver sección **4.2 Posología y método de administración**).

Premedicación

Con el objetivo de disminuir la posibilidad de las reacciones de hipersensibilidad debido a la liberación de histamina, los pacientes deben recibir premedicación antes de cada ciclo de tratamiento de paclitaxel. La premedicación debe incluir corticosteroides (por ejemplo: dexametasona), antihistamínicos (por ejemplo: difenhidramina o prametazina) y un antagonista de los receptores H₂ (por ejemplo: cimetidina o ranitidina) (ver sección **4.2 Posología y método de administración**).

Reacciones de hipersensibilidad severa

Caracterizadas por disnea e hipotensión que requieren tratamiento, angioedema y urticaria generalizada se han presentado pocas veces en pacientes premedicados (<1%) que reciben paclitaxel. Estas reacciones están probablemente relacionadas con histamina. En caso de una reacción de hipersensibilidad severa, debe interrumpirse de inmediato la **inperfusión** de paclitaxel y debe administrarse el tratamiento sintomático adecuado. El paciente no debe volver a exponerse al medicamento.

Supresión de la médula ósea

(Principalmente neutropenia) es la toxicidad limitante de la dosis. Se deben realizar recuentos de células sanguíneas frecuentes. Los pacientes no deben volver a tratarse hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1.500 / \text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ para pacientes con SK) y el recuento de trombocitos $\geq 100.000 / \text{mm}^3$ ($\geq 75.000 / \text{mm}^3$ para pacientes con SK). Durante la investigación clínica para SK, la mayoría de los pacientes recibieron factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).

Los pacientes con **insuficiencia hepática** podrían tener un mayor riesgo de toxicidad, especialmente la supresión de la médula ósea de grado III-IV. No hay evidencia de que la toxicidad de paclitaxel esté aumentada durante una **inperfusión** de 3 horas en pacientes con función hepática ligeramente anormal. Si paclitaxel se administra a través de **inperfusiones** de más larga duración, se puede encontrar un aumento en la inhibición de la médula ósea en pacientes con función hepática moderada a severamente reducida. Los pacientes deben ser examinados cuidadosamente para supresión severa de la médula ósea (ver sección **4.2 Posología y método de administración**). No se dispone de datos suficientes para recomendar modificaciones de la dosis en pacientes con función hepática leve o moderadamente reducida (ver sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**).

No hay datos disponibles para pacientes con colestasis grave al inicio de la terapia.

Los pacientes con insuficiencia hepática severa no pueden ser tratados con paclitaxel.

Toxicidad Cardiovascular

Rara vez se notificaron anomalías de conducción eléctrica cardíaca severa durante el tratamiento con paclitaxel. Si el paciente desarrolla anomalías de conducción eléctrica significativa durante la administración de paclitaxel, debe administrarse un tratamiento adecuado e iniciar una supervisión electrocardiográfica continua durante el tratamiento posterior con paclitaxel. (Ver sección **4.8 Reacciones adversas**). Se observó hipotensión, hipertensión y bradicardia durante la administración de paclitaxel; los pacientes están generalmente asintomáticos, por lo que, no requirieron un tratamiento. Se recomienda la supervisión frecuente de los signos vitales, en particular durante las primeras horas de la **inperfusión** de paclitaxel (ver sección **4.8 Reacciones adversas**). Se observaron con más frecuencia los eventos cardiovasculares severos en pacientes con CPCNP que con cáncer de mama o de ovario. Se observó un único caso de paro cardíaco relacionado con paclitaxel durante la investigación clínica del Sida-SK.

Cuando paclitaxel se utiliza en combinación con trastuzumab o doxorubicina para el tratamiento de cáncer de mama metastásico, se recomienda la supervisión de la función cardíaca. Si los pacientes califican para el tratamiento con paclitaxel con estas combinaciones, deben someterse a un examen cardíaco antes de iniciar el tratamiento (anamnesis, examen físico, ECG/ecocardiograma y/o escaneo MUGA). La función cardíaca debe controlarse con más detalle durante el tratamiento (por ejemplo, cada tres meses). Las revisiones pueden ayudar a identificar pacientes cuya función cardíaca disminuye y el médico tratante puede evaluar de manera minuciosa la dosis acumulativa (mg/m^2) de administración de antraciclina antes de tomar una decisión acerca de la frecuencia de la revisión de la función ventricular. Si los controles indican una disminución de la función cardíaca, incluso asintomática, el médico tratante debe sopesar cuidadosamente los beneficios clínicos de un tratamiento adicional contra la probabilidad de causar daño cardíaco, incluido daño potencialmente irreversible. Si el tratamiento se continúa, la función cardíaca se debe evaluar con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 1 a 2 ciclos).

Reacción en el sitio de inyección

Se desconoce hasta el momento un tratamiento específico para la reacción de extravasación. Dada la posibilidad de extravasación, se recomienda supervisar estrechamente el sitio de **inperfusión** por posible infiltración durante la administración del fármaco.

Sistema nervioso

La neuropatía periférica se reporta con frecuencia, rara vez se desarrollan síntomas severos en pacientes que reciben paclitaxel. En casos serios se recomienda una reducción de 20% en la dosis de paclitaxel (25% para pacientes con SK) se recomienda para todos los cursos de seguimiento de paclitaxel-(ver sección 4.8 **Reacciones adversas**).

En pacientes con CPCNP y en pacientes con cáncer de ovario que reciben tratamiento primario, la administración de paclitaxel como una **inperfusión** de tres horas en combinación con cisplatino dio lugar a una incidencia mayor de neurotoxicidad severa que la que se observa por lo general en pacientes que reciben paclitaxel como agente único o ciclofosfamida seguido por cisplatino.

Se deben tomar precauciones especiales para prevenir la administración intraarterial de paclitaxel, ya que se han observado reacciones severas en los tejidos después de este tipo de administración, cuando se analizó la tolerancia local en estudios en animales.

Cuando se combina la irradiación del pulmón e independientemente del orden cronológico, paclitaxel puede contribuir al desarrollo de neumonitis intersticial.

Ya que paclitaxel contiene etanol (alcohol deshidratado), 396 mg/mL; debe haber consideración a los potenciales efectos en el-Sistema Nervioso Central (SNC) y otros efectos de alcohol.

Colitis pseudomembranosa

Se ha informado raramente y también se relacionó con los casos que implicaban a pacientes que no recibían tratamiento simultáneo con antibióticos. Esta reacción debe tenerse en cuenta durante el diagnóstico diferencial de los casos de diarrea severa o constante durante el tratamiento con paclitaxel o poco después de este.

La **mucositis severa** es rara en pacientes con SK. Si se encuentran reacciones severas, la dosis de paclitaxel debe reducirse en un 25%.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

- **Cisplatino:** El método recomendado para la administración de paclitaxel durante la quimioterapia de primera línea contra cáncer de ovario es paclitaxel antes de cisplatino. Si se administra paclitaxel antes de cisplatino, el perfil de seguridad será similar al de la monoterapia de paclitaxel. La administración de cisplatino previa al tratamiento con paclitaxel conlleva a una mayor mielosupresión que la que se observa cuando paclitaxel se administra antes de cisplatino. En pacientes que reciben cisplatino antes que **P**paclitaxel, existe una disminución del 20% en la depuración de paclitaxel. Los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino pueden estar expuestos a un aumento en el riesgo de insuficiencia renal en comparación con la monoterapia de cisplatino para carcinomas ginecológicos.
- **Doxorubicina:** Debido a que la eliminación de doxorubicina y sus metabolitos activos pueden reducirse cuando paclitaxel y doxorubicina se administran secuencialmente, paclitaxel debe administrarse 24 horas después de la administración de doxorubicina durante el tratamiento inicial de cáncer de mama metastásico (ver sección **5.2 Propiedades Farmacocinéticas**).

El metabolismo del paclitaxel es (parcialmente) catalizado por las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450. Si no se ha realizado un examen de PK en la interacción del medicamento, debe adoptarse un enfoque prudente cuando se administra paclitaxel simultáneamente con medicamentos que se sabe que inhiben CYP2C8 o CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozilo, clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir) porque la toxicidad del paclitaxel puede aumentar cuando aumenta la exposición a paclitaxel. No se aconseja la administración concomitante de paclitaxel con medicamentos conocidos por inducir CYP2C8 o CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, nevirapina) debido a que la actividad puede verse obstaculizada por una exposición reducida al paclitaxel.

La depuración de paclitaxel no está influenciada por cimetidina como medicación previa.

La vacunación con una vacuna de microorganismos vivos atenuados en pacientes a los que se les administra paclitaxel puede dar lugar a una infección severa. La respuesta de anticuerpos del paciente frente a las vacunas puede reducirse. Por lo tanto, se debe evitar la vacunación con un microorganismo vivo atenuado durante el tratamiento. Después de suspender la quimioterapia, se recomienda evitar las vacunas de microorganismos vivos atenuados con el debido cuidado y no administrárselas antes de los 3 meses posteriores a la última dosis de quimioterapia. Se debe evitar el uso de vacunas de virus vivos atenuados y se debe buscar asesoramiento especializado para cada caso individual.

La investigación en pacientes SK que usaron simultáneamente otros medicamentos muestran esa eliminación sistemática de paclitaxel fue significativamente menor en presencia de nelfinavir y ritonavir, pero no de indinavir. No hay suficiente información disponible sobre las interacciones

con otros inhibidores de la proteasa. Como resultado, paclitaxel debe administrarse con la debida atención a los pacientes que son tratados simultáneamente con inhibidores de la proteasa.

El uso simultáneo de vacunas de virus vivos está acompañado de un mayor riesgo de enfermedad mortal sistémica por la vacunación. Las vacunas de microorganismos vivos atenuados no se recomiendan para pacientes con inmunosupresión.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de suficiente información sobre el uso de paclitaxel en mujeres embarazadas. Paclitaxel mostró ser embriotóxico y fetotóxico en conejos y redujo la fertilidad en ratas.

Esta es la razón por la cual paclitaxel no se debe administrar durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

A las mujeres en edad reproductiva se les debe aconsejar–evitar quedar embarazadas durante su tratamiento con paclitaxel. Si la mujer recibe durante el embarazo o si se embaraza durante el periodo que reciba dicho fármaco, debe comunicarse con sus médicos tratantes de inmediato y estos deben informarle a la paciente sobre los daños potenciales.

Fertilidad

Las mujeres y los hombres en edad fértil y/o sus parejas deben usar métodos anticonceptivos durante al menos 6 meses después del tratamiento con paclitaxel. Debido al riesgo de infertilidad, los pacientes varones deben recibir asesoría sobre la congelación de espermatozoides antes de iniciar el tratamiento con paclitaxel.

Lactancia

Paclitaxel está contraindicado durante la lactancia (ver sección **4.3 Contraindicaciones**).

Se desconoce si paclitaxel se excreta en la leche humana. Debe suspenderse la lactancia mientras la madre se encuentre en tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha demostrado si paclitaxel tiene un efecto en la habilidad de conducir o en la capacidad de operar maquinaria. Sin embargo, se debe tener en cuenta que paclitaxel contiene alcohol (ver secciones **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso** y **6.1 Excipientes**).

4.8 Reacciones adversas

La siguiente información se basa en la experiencia de 812 pacientes con tumores sólidos tratados en estudios clínicos con monoterapia de paclitaxel. Debido a que la población con SK es muy específica, esto se describe por separado al final de esta sección sobre la base de un estudio clínico de 107 pacientes.

A menos que se indique lo contrario, la frecuencia y gravedad de los efectos adversos son por lo general similares entre los pacientes que reciben paclitaxel para el tratamiento de cáncer de ovario, mama o pulmón. Ninguno de los efectos observados se vio claramente influido por la edad.

En 2 pacientes (<1%) se produjo una reacción de hipersensibilidad severa con un resultado potencialmente fatal (definida como hipotensión que requiere tratamiento, angioedema, problemas respiratorios que requieren tratamiento con un broncodilatador o urticaria generalizada). Se observaron reacciones de hipersensibilidad leve en el 34% de los pacientes (17% de todos los cursos). Estas reacciones leves, que implicaron principalmente sofocos y erupciones cutáneas, no necesitan más intervención terapéutica y no tuvieron impacto en la continuación del tratamiento con paclitaxel.

El efecto indeseable más frecuente fue la supresión de la médula ósea. Se observó neutropenia grave (<500 células/mm³) en el 28% de los pacientes, pero no se asoció con episodios febriles. Se observó una neutropenia grave durante ≥ 7 días en sólo el 1% de los pacientes. Se informó trombocitopenia en el 11% de los pacientes. Se midió un recuento de plaquetas <50.000/mm³ al menos una vez en el 3% de los pacientes. Se observó anemia en el 64% de los pacientes pero fue severa en sólo el 6% de los pacientes (Hb <5 mmol/L). La incidencia y gravedad de la anemia está relacionada con el valor de hemoglobina al inicio del tratamiento.

La neurotoxicidad, principalmente neuropatía periférica, parece ser más frecuente y severa con una ~~in~~perfusión de 175 mg/m² (85% de neurotoxicidad, 15% de severidad) que con una ~~in~~perfusión de 135 mg/m² (neuropatía periférica al 25%, 3% grave) si paclitaxel se combinó con cisplatino. Pareció haber un aumento en la incidencia de neurotoxicidad grave en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas y en pacientes con cáncer de ovario que fueron tratados con paclitaxel durante 3 horas seguido de cisplatino. La neuropatía periférica se puede encontrar durante el primer curso y puede empeorar a medida que aumenta la exposición a paclitaxel. En algunos casos, la neuropatía periférica causó la suspensión del tratamiento con paclitaxel. Los síntomas sensoriales normalmente mejoraron o desaparecieron al cabo de unos meses de terminar la terapia con paclitaxel. La neuropatía ya presente debido a la medicación anterior no es una contraindicación para paclitaxel.

La artralgia o mialgia ocurrió en el 60% de los pacientes y fue severa en el 13%.

Las reacciones en el sitio de inyección durante la administración intravenosa pueden conducir a edema localizado, dolor, enrojecimiento y endurecimiento; la extravasación puede resultar en celulitis. Se ha reportado descamación de la piel, algunas veces relacionadas con la extravasación. También puede encontrarse una decoloración de la piel. Cuando paclitaxel se administró en otro sitio, rara vez se reportó la recurrencia de reacciones cutáneas en el sitio de un extravasado anterior (llamado "Recall"). Actualmente no se conoce un tratamiento específico para la extravasación.

En algunos casos, la primera reacción ocurrió solamente en el sitio de la inyección durante una ~~in~~perfusión extendida una semana a 10 días más adelante.

La alopecia se observó en el 87% de los pacientes y se inició abruptamente. Se espera una pérdida de cabello de $\geq 50\%$ en la mayoría de los pacientes que experimentan alopecia.

Se informó coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo acompañada de sepsis o fallo multiorgánico.

La siguiente tabla proporciona un resumen de los efectos indeseados independientemente de la gravedad, basándose en los hallazgos de paclitaxel administrado en monoterapia como una **hiper**fusión de 3 horas para la enfermedad metastásica (812 pacientes tratados en estudios clínicos) y como se informó en la post-comercialización (Véase*).

La frecuencia de los efectos indeseados mencionados a continuación se basa en la siguiente clasificación: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$, $<1/10$); poco común ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); raro ($\geq 1 / 10.000$, $<1 / 1.000$); muy raro ($<1 / 10.000$). Los efectos no deseados en cada grupo de frecuencia se clasifican en orden decreciente de gravedad.

Sistema/Clase de órganos	Frecuencia	Efectos Adversos
Infecciones e infestaciones	Muy Común	Infecciones (principalmente infecciones del tracto urinario y del tracto respiratorio superior), incluido algunos casos con desenlace mortal
	Poco Común	Shock séptico
	Raro	Sepsis*, peritonitis*, neumonía*
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Muy Común	Mielo-supresión, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, sangrado
	Raro	Neutropenia febril*
	Muy Raro	Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico
Trastornos del sistema inmune	Muy Común	Reacciones leves de hipersensibilidad (principalmente ruborizaciones y urticaria excesivas)
	Poco Común	Reacciones significativas de hipersensibilidad que requieren tratamiento (por ejemplo hipotensión, edema angioneurótico, dificultad para respirar, urticaria generalizada, escalofríos, dolor de espalda, dolor de pecho, taquicardia, dolor abdominal, dolor en las extremidades, diaforesis e hipertensión)
	Raro	Reacciones anafilácticas*
	Muy Raro	Shock anafiláctico*

Sistema/Clase de órganos	Frecuencia	Efectos Adversos
Trastornos del metabolismo y alimentación	Muy Raro	Anorexia
	Desconocido	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos mentales	Muy Raro	Estado de confusión
Trastornos del sistema nervioso	Muy Común	Neurotoxicidad (principalmente: Neuropatía periférica)
	Raro	Neuropatía motora (resultando en ligera debilidad distal)*, convulsión de gran mal *, neuropatía autónoma (que resulta en íleo paralítico e hipotensión ortostática)*
	Muy Raro	Encefalopatía*, convulsiones*, mareo*, ataxia*, dolor de cabeza*
Trastornos oculares	Muy Raro	Anormalidades del nervio óptico/o trastornos visuales (escotoma scintillans)*, particularmente en pacientes que reciben dosis mayores de las recomendadas
	Desconocido	Edema macular*, fotopsia*, inclusiones del humor vítreo
Trastornos del sistema vestibular y del oído	Muy Raro*	Perdida de la audición*, ototoxicidad*, tinitus*, vértigo*
Trastornos cardíacos	Común	Bradicardia
	Poco Común	Infarto al miocardio, bloqueo aurículoventricular y síncope, miocardiomiopatía, taquicardia ventricular asintomática, taquicardia con bigeminismo
	Raro	Paro cardíaco
	Muy Raro	Fibrilación auricular, taquicardia supra-ventricular
Condiciones vasculares	Muy común	Hipotensión
	Poco Común	Trombosis, hipertensión, tromboflebitis
	Muy Raro	Shock*
	Desconocido	Flebitis

Sistema/Clase de órganos	Frecuencia	Efectos Adversos
Trastornos del sistema respiratorio, torácico y del mediastino	Raro	Falla respiratoria*, embolismo pulmonar*, fibrosis pulmonar*, neumonía intersticial, disnea, derrame pleural
	Muy Raro	Tos*
Desordenes gastrointestinales	Muy Común	Diarrea, vómito, náusea, mucositis
	Raro	Obstrucción intestinal*, perforación intestinal*, colitis isquémica*, pancreatitis*
	Muy Raro	Trombosis mesentérica*, colitis pseudomembranosa*, colitis neutropénica*, ascitis*, esofagitis*, constipación*
Trastornos del hígado y de la vesícula biliar	Muy raro*	Necrosis hepática*, encefalopatía hepática (ambas reportadas con resultado fatal)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Muy Común	Alopecia
	Común	Cambios transitorios y suaves en las uñas y la piel
	Raro	Prurito*, urticaria*, eritema*
	Muy Raro	Síndrome de Stevens-Johnson*, necrosis epidérmica*, eritema multiforme*, dermatitis exfoliativa*, urticaria*, onicólisis (los pacientes que reciben tratamiento deben proteger las manos y los pies contra el sol)*
	Desconocido	Esclerodermia*
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo	Muy Común	Artralgia, mialgia
	Desconocido	Lupus eritematoso sistémico*
Trastornos generales y del sitio de administración	Común	Reacciones en el sitio de administración (incluido edema localizado, dolor, eritema, induración, la extravasación a veces puede resultar en celulitis, fibrosis de la piel y necrosis de la piel)
	Raro	Fiebre*, deshidratación*, astenia*, edema*, malestar*

Sistema/Clase de órganos	Frecuencia	Efectos Adversos
Investigaciones	Común	Aumento severo en AST (SGOT). Aumento severo de la fosfatasa alcalina
	Poco Común	Aumento severo de la bilirrubina
	Raro	Aumento de la creatinina sanguínea

* Reportado en la vigilancia posterior a la comercialización.

Durante el tratamiento adyuvante con paclitaxel después de AC, los pacientes con cáncer de mama presentaron más neurotoxicidad, reacciones de hipersensibilidad, artralgia/mialgia, anemia, infección, fiebre, náuseas/vómitos y diarrea que los pacientes que recibieron solo terapia AC. Sin embargo, la frecuencia de estas reacciones adversas fue coherente con la frecuencia de reacciones adversas cuando paclitaxel se administró solo, como se ha descrito anteriormente.

Terapia de combinación

El siguiente análisis se refiere a dos estudios importantes sobre la quimioterapia de primera línea para el cáncer de ovario (paclitaxel + cisplatino: Más de 1.050 pacientes), dos estudios de fase III sobre el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico: Un estudio en combinación con doxorubicina (paclitaxel + doxorubicina: 267 pacientes) y un estudio en combinación con trastuzumab (análisis del subgrupo planificado de paclitaxel + trastuzumab: 188 pacientes) y dos estudios de fase III para el tratamiento del cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado (paclitaxel + cisplatino: más de 360 pacientes) (ver sección **5.1 Propiedades farmacodinámicas**).

Se informó de casos de neurotoxicidad, artralgia/mialgia e hipersensibilidad con mayor frecuencia y severidad en los pacientes que se trataron con paclitaxel seguido por cisplatino, en comparación con los pacientes que se trataron con ciclofosfamida seguido de cisplatino, si paclitaxel se administraba en una **imper**fusión de 3 horas para el tratamiento de primera línea de cáncer de ovario. La mielosupresión parece ser menos frecuente y severa con una **imper**fusión de 3 horas de paclitaxel, en comparación con ciclofosfamida seguido de cisplatino.

Durante el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico, se informaron casos de neutropenia, anemia, neuropatía periférica, artralgia/mialgia, astenia, fiebre y diarrea con más frecuencia y severidad cuando se administraba paclitaxel (220 mg/m²) 24 horas después de doxorubicina (50 mg/m²) en una **imper**fusión de 3 horas, en comparación con la terapia FAC estándar (5-FU 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², ciclofosfamida 500 mg/m²). Las náuseas y los vómitos parecen ser menos frecuentes y severos en paclitaxel (220 mg/m²)/doxorubicina (50 mg/m²), en comparación con el régimen de FAC estándar. La administración de corticosteroides pudo haber contribuido a la baja frecuencia y a la severidad de las náuseas y los vómitos en el grupo con paclitaxel/doxorubicina.

Cuando se administró paclitaxel en una **imper**fusión de 3 horas, en combinación con trastuzumab para el tratamiento de primera línea de los pacientes con cáncer de mama, se informaron más

comúnmente las siguientes reacciones adversas (independientemente de la relación con paclitaxel o trastuzumab) que durante la monoterapia con paclitaxel: Paro cardíaco (un 8% en comparación con un 1%), infección (un 46% en comparación con un 27%), escalofríos (un 42% en comparación con un 4%), fiebre (un 47% en comparación con un 23%), tos (un 42% en comparación con un 22%), erupción (un 39% en comparación con un 18%), artralgia (un 37% en comparación con un 21%), taquicardia (un 12% en comparación con un 4%), diarrea (un 45% en comparación con un 30%), hipertensión en los músculos esqueléticos (un 11% en comparación con un 3%), epistaxis (un 18% en comparación con un 4%), acné (un 11% en comparación con un 3%), herpes simple (un 12% en comparación con un 3%), lesión debido a un accidente (un 13% en comparación con un 3%), insomnio (un 25% en comparación con un 13%), rinitis (un 22% en comparación con un 5%), sinusitis (un 21% en comparación con un 7%) y reacciones en el lugar de la inyección (un 7% en comparación con un 1%). Algunas de estas diferencias en la incidencia se pueden atribuir a un aumento en la cantidad y la duración de los tratamientos con la combinación de paclitaxel/trastuzumab, en comparación con la monoterapia con paclitaxel. Se informaron casos de reacciones adversas severas con una frecuencia equivalente para paclitaxel/trastuzumab como para la monoterapia con paclitaxel.

Cuando se administró doxorubicina en combinación con paclitaxel para el cáncer de mama metastásico, se observaron alteraciones en la contracción cardíaca (una disminución de $\geq 20\%$ en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) en el 15% de los pacientes frente al 10% en el régimen FAC estándar. Se observó paro cardíaco congestivo en $< 1\%$ de los pacientes en los grupos con paclitaxel/doxorubicina y en el grupo FAC estándar. La administración de trastuzumab en combinación con paclitaxel en los pacientes que se trataron previamente con una antraciclina derivó en un aumento de la incidencia y la severidad de la disfunción cardíaca, en comparación con la monoterapia con paclitaxel (un 10% de Clase I/II de la New York Heart Association [NYHA], en comparación con un 0%; 2% de Clase III/IV de la NYHA, en comparación con un 1%) y raramente se asoció con un resultado mortal (consulte el Resumen de las Características del Producto de trastuzumab). En todos los demás casos, los pacientes respondieron bien al tratamiento médico proporcionado.

Neumonitis por radiación: Se reportó neumonitis por radiación en pacientes que reciben radioterapia simultánea.

Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA

En base a un estudio clínico con 107 pacientes, la incidencia y severidad de los efectos adversos fueron generalmente los mismos para los pacientes con SK y los pacientes tratados con paclitaxel en monoterapia para otros tumores sólidos, excepto cuando se trató de efectos hematológicos y hepáticos indeseados (ver a continuación).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: La supresión de la médula ósea fue la principal toxicidad limitante de la dosis. La neutropenia fue la principal toxicidad hematológica. Durante el primer ciclo de tratamiento, se observó neutropenia grave (< 500 células/ mm^3) en el 20% de los pacientes. Durante todo el período de tratamiento, se observó neutropenia grave en el 39% de los pacientes. La neutropenia se encontró durante más de 7 días en el 41% de los pacientes y durante 30-35 días en el 8% de los pacientes. La neutropenia desapareció por sí sola en 35 días en todos los pacientes examinados. La incidencia de neutropenia de grado 4 con una duración de 7 días o más fue 22%.

La fiebre neutropénica relacionada con paclitaxel se informó en el 14% de los pacientes y en el 1.3% del ciclo de tratamiento. Durante la administración de paclitaxel, se encontraron tres (2.8%) episodios sépticos con un resultado fatal, que estaban relacionados con el medicamento.

La trombocitopenia fue observada en el 50% de los pacientes y fue severa (<50.000 células/ mm^3) en el 9%. El número de plaquetas disminuyó al menos una vez, a menos de 75.000 células/ mm^3 , en sólo el 14% durante el tratamiento. El sangrado en relación con paclitaxel se advirtió en $<3\%$ de los pacientes, pero estos episodios de sangrado ocurrieron sólo localmente.

Se observó anemia (Hb $<6,9$ mmol/L) en el 61% de los pacientes y fue severa (Hb <5 mmol/L) en el 10%. En el 21% de los pacientes fueron necesarias transfusiones de eritrocitos.

Trastornos hepáticos y vesicales: De los pacientes (la mitad de los cuales fueron tratados con inhibidores de la proteasa) con función hepática normal como referencia, el 28%, el 43% y el 44% tuvieron bilirrubina, fosfatasa alcalina y AST (SGOT) aumentada respectivamente. Para cada uno de estos parámetros, el aumento fue severo en el 1% de los casos.

4.9 Sobredosis

En la actualidad, no existe tratamiento específico para la sobredosis de paclitaxel. El paciente debe someterse a un monitoreo cuidadoso en caso de sobredosis. El tratamiento debe enfocarse en las principales complicaciones esperadas para la sobredosis, especialmente mucositis, supresión severa de médula ósea y neurotoxicidad periférica.

La sobredosis en niños puede relacionarse con toxicidad aguda de etanol (alcohol deshidratado).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Categoría farmacoterapéutica: Productos antineoplásicos (taxanos), código ATC: L01C D01

Paclitaxel es una sustancia antimicrotubular que estimula la producción de microtúbulos mediante los dímeros de tubulina, además estabiliza los microtúbulos dificultando la despolimerización. Esta estabilidad tiene como resultado la inhibición de la reorganización dinámica normal en la red de microtúbulos, que es esencial para la interfase vital y las funciones celulares durante la mitosis. Además, paclitaxel induce la formación de series o paquetes anormales de microtúbulos durante todo el ciclo celular y la formación de varios centriolos durante la mitosis.

Cáncer de ovario

Durante la quimioterapia de primera línea contra el cáncer ovárico, se evaluó la seguridad y eficacia de paclitaxel en dos importantes estudios clínicos aleatorizados y controlados (frente a ciclofosfamida 750 mg/ m^2 /cisplatino 75 mg/ m^2). Durante el ensayo intergrupar (BMS CA139-209), se administró un máximo de 9 ciclos de paclitaxel (175 mg/ m^2 durante más de 3 horas) seguido de cisplatino (75 mg/ m^2) o la dosis de control a más de 650 pacientes con cáncer ovárico primario en etapa II_b, II_c, III o IV. El segundo estudio clínico importante (GOG111/BMS CA139-

022) evaluó un máximo de 6 ciclos de paclitaxel (135 mg/m^2 durante 24 horas) seguido por cisplatino (75 mg/m^2) o la dosis de control en más de 400 pacientes con cáncer ovárico primario en etapa III/IV con un tumor residual de $>1 \text{ cm}$ después de laparotomía o con metástasis remota. Aunque ninguno de los programas de **imper**fusión se comparó directamente entre sí, los pacientes en ambos estudios con paclitaxel seguido de cisplatino mostraron una tasa de respuesta significativamente mayor, más tiempo hasta la progresión y más tiempo de supervivencia en comparación con la terapia estándar. Se observó aumento de neurotoxicidad y artralgia/mialgia, pero, al mismo tiempo, reducción de mielosupresión en pacientes con cáncer de ovario avanzado quienes recibieron tratamiento con una **imper**fusión de 3 horas con paclitaxel/cisplatino en comparación con los pacientes que recibieron ciclofosfamida/cisplatino.

Cáncer de mama

Durante el tratamiento adyuvante de cáncer de mama, 3,121 pacientes con cáncer de mama con ganglios linfáticos positivos recibieron tratamiento con paclitaxel o no recibieron quimioterapia después de los 4 ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida (CALGB 9344, BMS CA139-223). La mediana del seguimiento fue de 69 meses. En general, los pacientes tratados con paclitaxel presentaron una disminución del 18% en el riesgo de sufrir una recaída de la enfermedad en comparación con los pacientes que solamente recibieron AC ($p = 0,0014$) y una disminución significativa del 19% en el riesgo de muerte ($p = 0,0044$) en comparación con los pacientes que solamente recibieron AC. Los análisis retrospectivos muestran beneficios para todos los subgrupos de pacientes. En pacientes con tumores negativos/desconocidos para receptores hormonales, la disminución del riesgo de recaída de la enfermedad fue del 28% (IC del 95%: 0,59-0,86). En el subgrupo de pacientes con tumores positivos para receptores hormonales, la disminución del riesgo de recaída de la enfermedad fue del 9% (IC del 95%: 0,78-1,07). Sin embargo, la configuración del estudio no evaluó el efecto del tratamiento prolongado con AC después de 4 cursos. En función de este estudio únicamente, no se puede excluir que los efectos observados puedan atribuirse en parte a la diferencia entre la duración de la quimioterapia en los dos grupos (4 ciclos de AC, 8 ciclos de AC+ paclitaxel). Es por eso que el tratamiento adyuvante con paclitaxel debe considerarse como una alternativa a la terapia prolongada con AC.

En un segundo gran estudio clínico con una configuración similar con respecto al tratamiento adyuvante del cáncer de mama con ganglios linfáticos positivos, 3.060 pacientes se aleatorizaron para recibir 4 ciclos de paclitaxel en una dosis más alta de 225 mg/m^2 , después de 4 ciclos de AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). Durante una mediana de seguimiento de 64 meses, los pacientes que recibieron paclitaxel presentaron una disminución significativa del 17% en el riesgo de recaída de enfermedad en comparación con los pacientes que solamente recibieron AC ($p = 0,006$); el tratamiento con paclitaxel se asoció con una disminución del 7% en el riesgo de muerte (IC del 95%: 0,78-1,12). Todos los análisis de subgrupos favorecieron al grupo de paclitaxel. Dentro de este estudio, los pacientes con un tumor positivo para receptores hormonales tuvieron una disminución del 23% en el riesgo de recaída de la enfermedad (IC del 95%: 0,6 a 0,92); en el subgrupo de pacientes con tumores negativos para receptores hormonales, la disminución del riesgo de recaída fue del 10% (IC del 95%: 0,7-1,11).

La actividad y la seguridad de paclitaxel durante el tratamiento de primera línea contra el cáncer de mama metastásico se evaluó en estudios abiertos fundamentales, de fase III, aleatorizados y controlados.

En el primer estudio (BMS CA139-278), la combinación de la administración singular de doxorubicina (50 mg/m^2) seguido de paclitaxel (220 mg/m^2 en **inperfusión** de 3 horas) 24 horas después (AT) se comparó con el régimen FAC estándar (5-FU [5-fluorouracilo] 500 mg/m^2 , doxorubicina 50 mg/m^2 , ciclofosfamida 500 mg/m^2), ambos administrados cada 3 semanas, durante 8 ciclos. Este estudio con aleatorización involucró a 267 pacientes con cáncer de mama metastásico, quienes no habían recibido quimioterapia previamente o que recibieron solamente quimioterapia sin antraciclina en el ámbito adyuvante. Los resultados mostraron una diferencia significativa en el tiempo hasta la progresión entre AT y FAC (8,2 en comparación con 6.2 meses; $p = 0,029$). La mediana de la tasa de supervivencia favoreció a paclitaxel/doxorubicina, en comparación con FAC (23,0 en comparación con 18.3 meses; $p = 0,004$). En los grupos de tratamiento con AT y FAC, el 44% y el 48% (respectivamente) de los pacientes recibieron quimioterapia de seguimiento, que incluyó taxanos en un 7% y en un 50%, respectivamente. Además, la tasa de respuesta global fue significativamente mayor en el grupo con AT, en comparación con el grupo con FAC (un 68% en comparación con un 55%). Se observó una respuesta completa en el 19% de los pacientes en el grupo con paclitaxel/doxorubicina, en comparación con un 8% de los pacientes en el grupo con FAC. Todos los resultados de eficacia se confirmaron posteriormente mediante un control ciego independiente.

En un estudio fundamental, se evaluó la efectividad y seguridad de la combinación de paclitaxel y trastuzumab en un análisis de subgrupos planificado (cáncer de mama metastásico en pacientes que recibieron tratamiento previo con antraciclinas adyuvantes) del estudio HO648g. La actividad de trastuzumab en combinación con paclitaxel no se ha demostrado en pacientes que no recibieron tratamiento previo con antraciclinas adyuvantes. Se comparó la combinación de trastuzumab (4 mg/kg como dosis de carga, seguida de 2 mg/kg cada semana) y paclitaxel (175 mg/m^2) como una **inperfusión** de 3 horas cada tres semanas con paclitaxel como monoterapia (175 mg/m^2) como una **inperfusión** de 3 horas cada tres semanas en 188 pacientes con cáncer de mama metastásico, quienes presentan una sobreexpresión de HER-2 (2+ o 3+ medido por un método inmunoquímico) y que recibieron tratamiento previamente con una antraciclina. Paclitaxel se administró cada tres semanas durante al menos seis ciclos, mientras que trastuzumab se administró cada semana hasta la progresión de la enfermedad. El estudio mostró un beneficio significativo de la combinación paclitaxel/trastuzumab en cuanto al tiempo hasta la progresión (6,9 meses en comparación con 3,0 meses), respuesta (41% en comparación con 17%) y duración de la respuesta (10,5 meses en comparación con 4,5 meses) frente a la monoterapia de paclitaxel. La toxicidad más importante observada en la combinación paclitaxel/trastuzumab implicó la disfunción cardíaca (ver sección **4.8 Reacciones adversas**).

Cáncer pulmonar de células no pequeñas

En el tratamiento de cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado, se evaluó paclitaxel en una dosis de 175 mg/m^2 seguido por cisplatino 80 mg/m^2 en dos estudios de fase III (367 pacientes en la terapia basada en paclitaxel). Ambos estudios fueron aleatorizados; en uno se comparó paclitaxel con un tratamiento de 100 mg/m^2 de cisplatino y en el otro se comparó paclitaxel con tenipósido 100 mg/m^2 seguido de cisplatino 80 mg/m^2 (367 pacientes con el producto comparado). Los resultados en cada estudio fueron similares. En cuanto al criterio de valoración de mortalidad primario, no hubo diferencia significativa entre el tratamiento basado en paclitaxel y el tratamiento con el producto comparado (la mediana de la supervivencia fue de 8.1 meses y 9.5 meses para el tratamiento basado en paclitaxel y de 8,6 meses y 9,9 meses para el tratamiento con el cronograma comparado). En términos de supervivencia libre de progresión, no

hubo diferencias significativas entre ambos tratamientos. Hubo un beneficio significativo en términos de respuesta clínica. Los datos acerca de la calidad de vida indica beneficios del tratamiento basado en paclitaxel en cuanto a la pérdida de apetito y proporciona una prueba clara acerca de las desventajas de los regímenes basados en paclitaxel en relación con neuropatía periférica ($p < 0,008$).

Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA

Para el tratamiento del SK relacionado con el SIDA, se examinó la actividad y la seguridad de paclitaxel en un estudio no comparable en pacientes con SK avanzado, que se trataron previamente con quimioterapia sistémica. El punto final primario fue la mejor respuesta tumoral. De los 107 pacientes, 63 eran resistentes a antraciclinas liposómicas. Este subgrupo de pacientes se considera como el grupo donde se observó la mayor eficacia. El porcentaje de éxito total (respuesta completa o parcial) después de 15 ciclos de tratamiento fue del 57% (IC 44-70%) en pacientes resistentes a antraciclinas liposómicas. En más de la mitad de los casos, la respuesta fue visible después de los primeros tres ciclos de tratamiento. En pacientes que eran resistentes a antraciclinas liposómicas, el número de reacciones fue similar a pacientes que nunca habían sido tratados con un inhibidor de proteasa (55,6%) y con pacientes que habían recibido un inhibidor de proteasa con al menos 2 meses de anticipación (60,9%) durante el tratamiento con paclitaxel. La mediana del tiempo hasta la progresión para todo el grupo fue de 468 días (IC 95% 257-desconocido). No se pudo estimar la mediana de supervivencia, pero el límite inferior del 95% fue de 617 días en pacientes que fueron resistentes a las antraciclinas liposómicas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La concentración plasmática de paclitaxel disminuye en dos fases después de la administración intravenosa.

La farmacocinética de paclitaxel se examinó después de una **inperfusión** de 3 horas o 24 horas en dosis de 135 mg/m^2 y 175 mg/m^2 . La semivida terminal media se estimó en 3,0 a 52,7 horas; el aclaramiento total del cuerpo fue de 11,6 a $24,0 \text{ L/hora/m}^2$ y pareció disminuir con mayores concentraciones plasmáticas de paclitaxel. El volumen medio de distribución en estado estacionario fue de 198 a 688 L/m^2 , lo que indica una distribución extravascular extensa y/o uniones tisulares. En la **inperfusión** de 3 horas, las dosis más altas dieron como resultado cinética no lineal. Para un aumento del 30% en la dosis de 135 mg/m^2 a 175 mg/m^2 , hubo un aumento del 75% en la concentración sérica máxima (C_{\max}) y un 81% en el $ABC_{0 \rightarrow \infty}$.

Después de una dosis intravenosa de 100 mg/m^2 administrada en 3 horas en 19 pacientes con SK, la C_{\max} promedio fue de 1.530 ng/mL (distribución de 761-2.860 ng/mL) y el ABC promedio fue de 5.619 ng hora/mL (distribución de 2.609-9.428 ng hora/mL). El clearance fue de $20,6 \text{ L/hora/m}^2$ (distribución de 11-38), y el volumen de distribución fue de 291 L/m^2 (distribución de 121-638). La vida media de eliminación terminal fue un promedio de 23,7 horas (distribución de 12-33).

Hubo una mínima variabilidad intraindividual en la exposición sistémica de paclitaxel. No había evidencia de la acumulación de paclitaxel durante los ciclos repetidos.

Los estudios *in vitro* han demostrado que la unión paclitaxel a proteínas séricas humanas es 89-98%. La presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina no tuvo efecto sobre la unión del paclitaxel a proteínas.

Todavía hay cierta ambigüedad con respecto a la excreción de paclitaxel en humanos. El valor medio de la excreción acumulada de paclitaxel sin cambios en la orina fue de 1,3 a 12,6% de la dosis administrada, lo que indica una depuración no renal extensa. La metabolización hepática y la excreción biliar son los mecanismos de eliminación más importantes del paclitaxel. El paclitaxel parece ser metabolizado principalmente por las enzimas del citocromo P450. Después de administrar paclitaxel marcado como radioactivo, se excretó un promedio de 26.

2 y 6% de radioactividad en las heces y 6 α -hidroxipaclitaxel, 3'-p-hidroxipaclitaxel y 6 α , 3'-p-dihidroxipaclitaxel, respectivamente. La formación de metabolitos polioxetilados fue catalizada por CYP2C8, CYP3A4, CYP2C8 y CYP3A4.

El efecto de la pérdida de función renal o hepática sobre la excreción de paclitaxel después de una **in**perfusión de 3 horas aún no se ha examinado sistemáticamente. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos de un paciente sometido a hemodiálisis y una **in**perfusión de paclitaxel de 135 mg/m² durante 3 horas fueron similares a los de los pacientes sin diálisis.

En estudios clínicos en los que paclitaxel y doxorubicina se administraron simultáneamente, hubo una extensión en la distribución y eliminación de la doxorubicina y sus metabolitos. La exposición plasmática total a la doxorubicina fue 30% mayor cuando se administró paclitaxel inmediatamente después de la doxorubicina que cuando hubo un intervalo de 24 horas entre los medicamentos.

Cuando use paclitaxel en combinación con otros medicamentos, consulte el Resumen de Características del producto de cisplatino, doxorubicina o trastuzumab para obtener información sobre el uso de estos medicamentos.

5.3 Datos de seguridad preclínica

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Ningún estudio ha examinado el potencial carcinogénico de paclitaxel; sin embargo, paclitaxel es potencialmente carcinogénico y genotóxico basado en su mecanismo de acción farmacodinámico. Los estudios *in vitro* (anormalidades cromosómicas en linfocitos humanos) y sistemas de pruebas *in vivo* en mamíferos (prueba de micronúcleos que utiliza ratones) demostraron que paclitaxel es mutagénico. Paclitaxel mostró ser embriotóxico y fetotóxico en conejos y redujo la fertilidad en ratas..

6. PARTICULARIDADES FARMACEUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Aceite de ricino polioxil 35, ácido cítrico anhidro, etanol, c.s.

6.2 Incompatibilidades



El aceite de ricino polioxiethylado puede provocar fugas de ftalato (DEHP [di (2-ethylhexil) ftalato]) a partir de material de PVC tratado con plastificante (suavizante), que aumenta a concentraciones más altas y exposiciones más prolongadas. Como resultado, la preparación, almacenamiento y administración de paclitaxel diluido debe tener lugar en materiales no basados en PVC.

6.3 Período de eficacia

24 meses.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenado a no más de 25°C.

27 horas, almacenado entre 15°C a 30°C, con o sin exposición a la luz ambiental normal, para el producto diluido en solución de cloruro de sodio al 0,9%, dextrosa al 5% y una mezcla de cloruro de sodio al 0,9%/dextrosa al 5%).

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón impresa, debidamente sellada, que contiene frasco ampolla de vidrio tipo I, transparentes, impresos o etiquetados, con tapón de caucho de bromobutilo y un sello de aluminio, con 5 mL de solución para perfusión, más folleto de información al paciente en su interior.

6.6 Precauciones especiales de desecho y otras manipulaciones

PAXIRA[®] se debe desechar de acuerdo a los lineamientos de la disposición de medicamentos citotóxicos: se debe tener especial cuidado en su manejo, tomar medidas necesarias para evitar exposición, lo que incluye el uso del equipo apropiado, tales como el uso de guantes y el lavado de manos con agua y jabón después de su manejo. Se ha presentado hormigueo, ardor y enrojecimiento al contacto con la piel. Si hay contacto con las membranas mucosas, el enjuague debe realizarse con grandes cantidades de agua. Después de la inhalación se han reportado disnea, dolor en el pecho, irritación de la garganta y náuseas.

Precauciones especiales para su uso

La **imper**fusión se debe completar dentro de las 24 horas de preparación y es para uso único en un solo paciente.

Evite el contacto de la solución de PAXIRA[®] con equipo, líneas de **imper**fusión o dispositivos que contengan PVC (Policloruro de Vinilo plastificado). Prepare y almacene las soluciones de paclitaxel diluidas en frascos de vidrio o bolsas para **imper**fusión libres de PVC.

**Documento Referencia utilizado para la actualización:
Innovador Taxol Bristol Myers Squibb CBG 10-Feb-2017**

Para mayor información, se puede contactar con:



Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.
Fono: 2-22412035