

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TAXOL 6 mg/ml, concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 6 mg/ml de paclitaxel (6 mg por 1 ml de concentrado para solución para perfusión).

Un vial de 5 ml contiene 30 mg de paclitaxel.

Un vial de 16.7 ml contiene 100 mg de paclitaxel.

Un vial de 25 ml contiene 150 mg de paclitaxel.

Un vial de 50 ml contiene 300 mg de paclitaxel.

Excipientes: etanol anhidro 396 mg/ml y aceite de ricino.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución viscosa, clara, incolora a ligeramente amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

Carcinoma de mama: en el tratamiento adyuvante, TAXOL está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de mama y ganglios positivos, después de haber recibido tratamiento con la combinación de antraciclina y ciclofosfamida (tratamiento AC). El tratamiento adyuvante con TAXOL debería considerarse como una alternativa a la continuación del tratamiento AC.

TAXOL está indicado para el tratamiento inicial de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado tanto en combinación con una antraciclina en pacientes en los que el tratamiento con antraciclinas está indicado, o en combinación con trastuzumab, en pacientes cuyos tumores tengan sobreexpresión de HER-2 en el rango 3+ determinado por inmunohistoquímica y en las cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas (ver secciones 4.4 y 5.1).

Como agente único, TAXOL está indicado para el tratamiento del carcinoma metastásico de mama en pacientes que han fracasado, o que no son candidatos a la terapia estándar con antraciclina.

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

Sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA: TAXOL 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.

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

4.2 Posología y forma de administración

TAXOL sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un oncólogo cualificado en unidades especializadas en la administración de agentes citotóxicos (ver sección 6.6).

Previamente a la administración de TAXOL, todos los pacientes deberán recibir una premedicación con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas H₂, por ejemplo:

Medicamento	Dosis	Administración previa a TAXOL
dexametasona	20 mg oral* o IV	Para administración oral: aproximadamente 12 y 6 horas o para administración IV: 30 a 60 min
difenhidramina**	50 mg IV	30 a 60 min
cimetidina o ranitidina	300 mg IV 50 mg IV	30 a 60 min

* 8-20 mg para pacientes SK

** o un antihistamínico equivalente , ej. clorfeniramina

Para las instrucciones de dilución del producto antes de la administración, ver sección 6.6. TAXOL debe administrarse por vía intravenosa a través de un filtro en serie provisto de 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 TAXOL y cisplatino. De acuerdo a la duración de la perfusión, se recomiendan las siguientes dosis de TAXOL: 175 mg/m² de TAXOL por vía intravenosa durante 3 horas, seguido de una dosis de 75 mg/m² de cisplatino cada tres semanas o 135 mg/m² de TAXOL, en una perfusión de 24 horas, seguido de 75 mg/m² de cisplatino, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos (ver sección 5.1).

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

Quimioterapia adyuvante en carcinoma de mama: la dosis recomendada de TAXOL es de 175 mg/m², administrado durante un periodo 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 TAXOL se utiliza en combinación con doxorubicina (50 mg/m^2), debe administrarse 24 horas después de la doxorubicina. La dosis recomendada de TAXOL es de 220 mg/m^2 por vía intravenosa durante un periodo de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos (ver secciones 4.5 y 5.1).

Cuando se utiliza en combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de TAXOL es de 175 mg/m^2 administrados por vía intravenosa durante un periodo de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos (ver sección 5.1). La perfusión de TAXOL puede comenzar al día siguiente de la dosis de inicio de trastuzumab o inmediatamente después de las dosis siguientes de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada (para una posología más detallada de trastuzumab, ver la Ficha Técnica de Herceptin).

Segunda línea de quimioterapia de carcinoma de mama: la dosis recomendada de TAXOL es de 175 mg/m^2 administrados durante un periodo de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Tratamiento del CPNM avanzado: la dosis recomendada de TAXOL es de 175 mg/m^2 , administrados durante un periodo de 3 horas, seguido de 80 mg/m^2 de cisplatino, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Tratamiento de SK vinculado al SIDA: la dosis recomendada de TAXOL es de 100 mg/m^2 , administrados en una perfusión intravenosa de 3 horas, cada dos semanas.

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

La administración de TAXOL no debe reanudarse hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ para pacientes SK) y el recuento de plaquetas sea $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ para pacientes SK). Los pacientes que presenten neutropenia grave (recuento de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ durante 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 (ver sección 4.4).

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

Uso pediátrico: TAXOL no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a paclitaxel o a alguno de los excipientes, especialmente al aceite de ricino polioxiethylado (ver sección 4.4).

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

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

TAXOL está también contraindicado en pacientes con SK que sufren infecciones

concurrentes, graves e incontroladas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

TAXOL 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.

Debido a la posibilidad de extravasación, es aconsejable monitorizar cuidadosamente el lugar de la perfusión por posible infiltración durante la administración.

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

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

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

La *mielosupresión* (principalmente la neutropenia) es la toxicidad limitante de la dosis. Se deberán realizar recuentos sanguíneos con frecuencia. Los pacientes no podrán continuar con el tratamiento

hasta recuperar una cifra de neutrófilos $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ para pacientes SK) y una cifra de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ para pacientes SK). En el estudio clínico SK, la mayoría de los pacientes recibieron factor estimulante de la colonia de granulocitos (G-CSF).

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

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

En raras ocasiones se han comunicado *alteraciones graves de la conducción cardíaca* con TAXOL como agente único. Si los pacientes desarrollan alteraciones significativas de la conducción durante la administración de TAXOL, se administrará la terapia adecuada y se realizará una monitorización cardíaca continua durante el tratamiento posterior con TAXOL. Durante la administración de TAXOL, se ha 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 TAXOL. En pacientes con CPNM se han observado reacciones 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 TAXOL se utiliza en combinación con doxorubicina o trastuzumab para el tratamiento inicial de carcinoma de mama metastásico, debe prestarse atención a la monitorización de la función cardíaca. Cuando las pacientes son candidatas para el tratamiento con TAXOL 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. Además la función cardíaca debe monitorizarse durante el tratamiento (ej. 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/m^2) 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 (ej. cada 1-2 ciclos). Para más datos ver las Fichas Técnicas de Herceptin 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 TAXOL. En pacientes diagnosticados de CPNM o de cáncer de ovario se observó que la administración de TAXOL en perfusión de 3 horas junto con cisplatino, en primera línea de tratamiento, provocó una mayor incidencia de neurotoxicidad grave en comparación con la administración de TAXOL en monoterapia o de ciclofosfamida seguida de cisplatino.

Se debe prestar especial atención para evitar la administración *intra-arterial* de TAXOL, ya que tras la administración intra-arterial se observaron reacciones tisulares graves en estudios de tolerancia local realizados en animales.

TAXOL en combinación con radioterapia en el tratamiento del carcinoma de pulmón, sin tener en cuenta la secuencia del tratamiento, puede contribuir al desarrollo de *neumonitis intersticial*.

TAXOL contiene *etanol* (396 mg/ml), por lo que deberán tenerse en cuenta los posibles efectos sobre el SNC y otros efectos.

Raramente se ha notificado *colitis pseudomembranosa*, incluyendo casos en pacientes no tratados conjuntamente con antibióticos. Esta reacción debería 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 *mucositis grave* son raros en pacientes con SK. Si se producen estas reacciones graves, la dosis de paclitaxel debe reducirse un 25 %.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En la administración de TAXOL en primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario la secuencia recomendada es la administración de TAXOL antes que cisplatino. Cuando TAXOL es administrado antes que cisplatino, el perfil de seguridad de TAXOL se corresponde con el

descrito en su uso como agente único. Cuando se administró TAXOL después de cisplatino, los pacientes mostraron una marcada mielosupresión y un descenso aproximado del 20% en el aclaramiento de paclitaxel. Los pacientes tratados con TAXOL y cisplatino pueden sufrir un incremento del riesgo de alteraciones renales comparado al riesgo producido por cisplatino solo en los cánceres ginecológicos.

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

El metabolismo de paclitaxel es catalizado, en parte, por las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C8 y 3A4 (ver sección 5.2). Estudios clínicos han demostrado que la principal ruta metabólica en humanos es el metabolismo de paclitaxel a 6 α -hidroxipaclitaxel mediado por CYP2C8. La administración concomitante con ketoconazol, un potente y conocido inhibidor de CYP3A4, no inhibe la eliminación de paclitaxel en pacientes; por lo que ambos medicamentos pueden ser administrados conjuntamente sin realizar ajustes de dosis.

Los datos disponibles sobre otras posibles interacciones entre paclitaxel y otros sustratos/inhibidores de CYP3A4 son limitados. Por lo tanto, se debe tener cuidado al administrar conjuntamente paclitaxel con medicamentos de inhibición conocida (ej. eritromicina, fluoxetina, gemfibroxilo) o inductores (ej. rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, efavirenz, nevirapina) ni CYP2C8 o 3A4.

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

Los estudios llevados a cabo en pacientes con SK que utilizaban simultáneamente paclitaxel y varios tipos de medicamentos, indican 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 proteasas.

4.6 Embarazo y lactancia

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de paclitaxel en mujeres embarazadas. Paclitaxel ha demostrado ser embriotóxico y fetotóxico en conejos, y disminuir la fertilidad en ratas. Al igual que otros medicamentos citotóxicos, paclitaxel podría causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Por tanto, paclitaxel no debería utilizarse durante el embarazo, excepto si fuese claramente necesario. Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil que reciben paclitaxel que eviten quedar embarazadas, y que informen a su médico de inmediato si esto sucediera. Los pacientes mujeres y hombres en edad fértil, y/o sus parejas deben usar anticonceptivos durante al menos 6 meses después del tratamiento con paclitaxel. Los pacientes hombres deben buscar consejo sobre la crioconservación del esperma antes del tratamiento con paclitaxel debido a la posibilidad de infertilidad.

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha demostrado que TAXOL interfiera sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que TAXOL contiene alcohol (ver secciones

4.4 y 6.1).

4.8 Reacciones adversas

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 padeciendo tumores sólidos y tratados con TAXOL 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 TAXOL para el tratamiento de carcinoma de ovario, carcinoma de mama o CPNM son generalmente similares. Ninguna de las toxicidades observadas se han visto claramente influenciadas por la edad.

Dos (<1%) pacientes presentaron una *reacción de hipersensibilidad significativa*, potencialmente fatal (definida como hipotensión que precisó tratamiento, angioedema, distrés respiratorio que requirió terapia broncodilatadora o urticaria generalizada). Un 34% de los pacientes (17% de los estudios en curso) presentaron reacciones de hipersensibilidad menores. Estas reacciones leves, principalmente rubor y rash, no precisaron tratamiento ni impidieron continuar la terapia con TAXOL.

La más frecuente reacción adversa significativa 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, un nadir en el recuento de plaquetas < 50.000/mm³. Se observó anemia en un 64% de los pacientes, siendo grave (Hb < 5 mmol/l) en tan sólo un 6% de ellos. La incidencia y gravedad de la anemia están relacionadas con los valores basales de hemoglobina.

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 TAXOL con cisplatino. En pacientes con CPNM, y pacientes con cáncer de ovario tratados con TAXOL durante tres horas seguidos de cisplatino, apareció un incremento en la incidencia de neurotoxicidad grave. La neuropatía periférica puede presentarse después del primer ciclo y empeorar con posteriores exposiciones a TAXOL. En algunos casos, la neuropatía periférica fue la causa de la interrupción del tratamiento con TAXOL. Habitualmente, los síntomas sensitivos mejoraron o desaparecieron varios meses después de la supresión de TAXOL. La presencia de neuropatías previas derivadas de la administración de otras terapias, no constituye una contraindicación para el tratamiento con TAXOL.

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

Reacciones en el lugar de la inyección: durante la administración intravenosa puede aparecer en el lugar de la inyección edema localizado, dolor, eritema e induración; en ocasiones, la extravasación puede producir celulitis. Se han comunicado casos de necrosis cutánea y/o descamación, 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 TAXOL en un lugar diferente. Por el momento se desconoce un tratamiento específico para las reacciones por

extravasación.

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

Mas abajo se incluye una lista de las reacciones adversas asociadas con la administración de TAXOL, como agente único, administrado en perfusión de tres horas en enfermedad metastásica (812 pacientes tratados en estudios clínicos) y como se notificaron en la vigilancia* de postcomercialización de Taxol.

La frecuencia de las reacciones adversas listadas a continuación se define utilizando el siguiente convenio: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación Órganos Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	muy frecuentes poco frecuentes raras	infección (principalmente infecciones en el tracto urinario y en el tracto respiratorio superior), con desenlace mortal en algunos casos notificados. shock séptico sepsis*, peritonitis*, neumonia*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	muy frecuentes raras muy raras	mielosupresion, neutropenia, anemia, thrombocitopenia, leucopenia, hemorragia neutropenia fébril* leucemia mieloide aguda*, síndrome mielodisplásico*
Trastornos del sistema inmunológico	muy frecuentes poco frecuentes raras muy raras	reacciones de hipersensibilidad menores (principalmente rubor y rash) reacciones de hipersensibilidad que requieren tratamiento (p. ej. hipotensión, edema angioneurótico, distress respiratorio, urticaria generalizada escalofríos, dolor de espalda, dolor torácico, taquicardia, dolor abdominal, dolor en las extremidades, diaforesis e hipertensión) reacciones anafilácticas* shock anafilactico*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	muy raras no conocida	anorexia síndrome de lisis tumoral*
Trastornos psiquiátricos	muy raras	estado de confusión*
Trastornos del sistema nervioso	muy frecuentes raras muy raras	neurotoxicidad (principalmente: neuropatía periférica) neuropatía motora (con resultado de debilidad distal menor)* epilepsia mayor (ataques tipo gran mal)*, neuropatía autónoma (con resultado de ileon paralítico e hipotensión ortostática)*, encefalopatía*, convulsiones*, mareos*, ataxia*, dolor de cabeza*
Trastornos oculares	muy raras:	alteraciones visuales y/o del nervio óptico (escotomas centelleantes)*, particularmente en

	no conocida	pacientes que han recibido dosis superiores a las recomendadas. edema ocular *, fotopsia *, moscas volantes*
Trastornos del oído y el laberinto	muy raras*	pérdida de audición*, ototoxicidad*, tinnitus*, vértigo*
Trastornos cardíacos	frecuentes	bradicardia
	poco frecuentes	infarto de miocardio, bloqueo auriculoventricular y síncope, cardiomiopatía, taquicardia asintomática ventricular, taquicardia con bigeminismo
	raras	insuficiencia cardíaca
	muy raras	fibrilación auricular *, taquicardia supraventricular*,
Trastornos Vasculares	muy frecuentes	hipotensión
	poco frecuentes	trombosis, hipertensión, tromboflebitis
	muy raras	shock*
	no conocida	flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	raras	insuficiencia respiratoria*, embolismo pulmonar*, fibrosis pulmonar*, neumonía intersticial*, disnea*, derrame pleural*
	muy raras	tos*
Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes	diarrea, vómitos, náusea, inflamación de la mucosa
	raras	obstrucción intestinal*, perforación intestinal*, colitis isquémica*, pancreatitis*
	muy raras	trombosis mesentérica*, colitis pseudomembranosa*, colitis neutropénica*, ascitis*, esofagitis*, estreñimiento*
Trastornos hepatobiliares	muy raras*	necrosis hepática*, encefalopatía hepática* (ambas con desenlace mortal en algunos casos reportados)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	muy frecuentes	alopecia
	frecuentes	alteraciones leves y transitorias de las uñas y de la piel
	raras	prurito*, erupción cutánea*, eritema*
	muy raras	síndrome de Stevens-Johnson*, necrolisis epidérmica*, eritema multiforme*, dermatitis exfoliativa *, urticaria*, onicolisis (los pacientes en tratamiento deben protegerse las manos y los pies del sol)*
	not known	esclerodermia*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	muy frecuentes	artralgia, mialgia
	no conocida	lupus eritematoso sistémico*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	frecuentes	reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo edema localizado, dolor, eritema, induración, en algunas ocasiones la extravasación puede producir celulitis, fibrosis y necrosis de la piel)
	raras	pirexia*, deshidratación*, astenia*, edema*, malestar*
Exploraciones complementarias	frecuentes	elevación importante de la AST (SGOT), elevación importante de la fosfatasa alcalina
	poco frecuentes	elevación importante de la bilirrubina
	raras	aumento de la creatinina en sangre*

*: según se notificó en la vigilancia postcomercialización

en ambas ramas de tratamiento, TAXOL/doxorubicina y estándar FAC. La administración de trastuzumab en combinación con TAXOL en pacientes previamente tratados con antraciclinas dió como resultado un aumento de la frecuencia y gravedad de la *disfunción cardiaca* en comparación con pacientes tratados con TAXOL como único agente (NYHA Clase I/II 10% frente a 0%; NYHA Clase III/IV 2% frente a 1%) aunque 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 informado casos de *neumonitis por radiación* en pacientes que recibieron radioterapia concurrente.

Sarcoma de Kaposi vinculado a SIDA

Exceptuando las reacciones adversas hematológicas y hepáticas (ver debajo), la frecuencia y gravedad de estas reacciones 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 incluyendo 107 pacientes.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: el principal problema de toxicidad dosis-dependiente observado de paclitaxel es una depresión medular. La neutropenia es la toxicidad hematológica más importante. Durante el primer ciclo del tratamiento, el 20 % de los pacientes experimentaron neutropenia grave (< 500 células/mm³). Esta tasa se eleva a 39% del total durante todo el periodo de tratamiento. 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. Entre todos los casos seguidos, desapareció a los 35 días. El 22% de los pacientes experimentaron una neutropenia de grado 4 durante al menos 7 días.

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

Se han observado casos de trombocitopenia en el 50 % de los pacientes y fue grave ($< 50,000$ células/mm³) en el 9%. Solamente el 14% experimentó una disminución de plaquetas $< 75,000$ células /mm³, al menos una vez durante el tratamiento. En $< 3%$ de los pacientes se han constatado accidentes hemorrágicos relacionados con paclitaxel quedando estos fenómenos localizados.

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

Trastornos hepatobiliares: de la totalidad de pacientes (a > 50 % se les administraba inhibidores de proteasas) que presentaban una función hepática normal en el momento basal, el 28%, 43% y 44% registraron un aumento respectivo de la tasa de bilirrubina, de la fosfatasa alcalina y de la AST (SGOT). Para cada una de estos parámetros, los aumentos fueron graves en el 1% de los casos.

4.9 Sobredosis

No se conoce antídoto para la sobredosis por TAXOL. En caso de sobredosis, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado. El tratamiento debe ser instaurado para las toxicidades primarias anticipadas, que consisten en mielosupresión, neurotoxicidad periférica y mucositis. La sobredosis en pacientes pediátricos puede asociarse con toxicidad aguda por etanol.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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 interfase vital y las funciones celulares mitóticas. Además, paclitaxel induce la formación de grupos anormales o haces de microtúbulos durante el ciclo celular y de ásteres múltiples de microtúbulos durante la mitosis.

Carcinoma de ovario

En primera línea quimioterápica del carcinoma de ovario, la seguridad y eficacia de TAXOL fue evaluada en dos amplios estudios controlados y randomizados (vs. ciclofosfamida 750 mg/m² /cisplatino 75 mg/m²). En el ensayo del intergrupo (BMS CA139-209) alrededor de 650 pacientes con carcinoma de ovario primario en estadios II_{b-c}, III, ó IV recibieron un tratamiento máximo de 9 ciclos con TAXOL (175 mg/m² durante 3 horas) seguido de cisplatino (75 mg/m²) o control. El segundo ensayo (GOG-111/BMS CA139-022) se evaluó un máximo de 6 ciclos con TAXOL (135 mg/m² durante 24 horas) seguido de cisplatino (75 mg/m²) o control en más de 400 pacientes con carcinoma de ovario primario en estadios III y IV, con enfermedad residual >1 cm después de laparotomía de estadiaje, o con metástasis a distancia. Aunque las dos diferentes posologías de TAXOL no se han comparado una con otra directamente, en ambos ensayos los pacientes tratados con TAXOL en combinación con cisplatino tuvieron significativamente un alto porcentaje de respuesta, un mayor tiempo a 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 TAXOL/cisplatino en comparación con aquellos pacientes que recibieron ciclofosfamida/cisplatino.

Carcinoma de mama

En el tratamiento adyuvante del carcinoma de mama, 3121 pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos fueron tratadas con TAXOL en tratamiento adyuvante o no se les administró quimioterapia, tras recibir cuatro ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida (CALGB 9344, BMS CA 139-223). La medi del seguimiento fue de 69 meses. En los datos globales, las pacientes tratadas con TAXOL tuvieron una reducción significativa del 18% del riesgo relativo de recurrencia de la enfermedad en relación a las pacientes que habían recibido solo tratamiento AC (p= 0.0014), y una reducción significativa del 19% en el riesgo de muerte (p=0.0044) en relación a las pacientes que habían recibido solo tratamiento AC. Los análisis retrospectivos mostraron beneficio en todas las pacientes evaluadas. En las pacientes con receptor hormonal negativo/tumores 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 receptor de hormonas positivo, 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 cuatro ciclos. En base solo a este estudio no puede excluirse que los efectos observados podrían ser debidos parcialmente a la diferencia en la duración de la quimioterapia entre las dos ramas (AC, 4 ciclos; AC + TAXOL, 8 ciclos). Por lo tanto, el tratamiento adyuvante con TAXOL deberá considerarse como una alternativa a la ampliación de la terapia AC.

En un segundo estudio clínico más amplio de adyuvancia en pacientes con cáncer de mama y ganglios positivos, con un diseño similar, se randomizaron 3060 pacientes que recibieron o no cuatro ciclos de TAXOL 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, las pacientes tratadas con TAXOL tuvieron una reducción significativa del 17% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad en relación con las pacientes que solo recibieron AC solo (p=0.006); el tratamiento con TAXOL 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 TAXOL. En este estudio las 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 receptor hormonal negativo la reducción del riesgo de recurrencia de la enfermedad fue del 10% (IC 95%:0.7-1.11).

La eficacia y seguridad de TAXOL en primera línea de tratamiento en cáncer de mama metastásico fueron evaluadas en dos estudios pivotaes, de fase III, randomizados y abiertos.

- En el primer estudio (BMS CA 139-278), la combinación de bolus de doxorrubicina (50 mg/m²) seguido después de 24 horas de TAXOL (220 mg/m² en perfusión de 3 horas) (AT) fue comparada con el régimen estándar FAC (5-FU 500 mg/m², doxorrubicina 50 mg/m², ciclofosfamida 500 mg/m²), ambos administrados cada tres semanas durante ocho ciclos. En este estudio randomizado, se incluyeron 267 pacientes con cáncer de mama metastásico, que no habían recibido tratamiento quimioterápico previo o solo quimioterapia sin antraciclinas, cuando fueron incluidas en el estudio. Los resultados mostraron una diferencia significativa en el tiempo de progresión para las pacientes que recibieron AT comparado con aquellas que habían recibido FAC (8.2 vs. 6.2 meses; p=0.029). La supervivencia mediana fue en favor de TAXOL/doxorrubicina vs. 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 las pacientes tratadas con TAXOL/doxorrubicina vs. el 8% de la rama de las pacientes tratadas con FAC. Todos los resultados de eficacia han sido confirmados tras una revisión ciega e independiente de un comité externo.
- En el segundo estudio pivotal, la eficacia y seguridad de TAXOL y Herceptin en combinación fue evaluado en un análisis planificado de subgrupos (pacientes con cáncer de mama metastásico que habían recibido previamente tratamiento adyuvante con antraciclinas) del estudio HO648g. La eficacia de Herceptin en combinación con paclitaxel en pacientes que no habían recibido previamente tratamiento adyuvante con antraciclinas, no ha sido demostrada. La combinación de trastuzumab (dosis de carga de 4 mg/kg y después 2 mg/kg semanalmente) y TAXOL (175 mg/m²) en perfusión de 3 horas, cada tres semanas, se comparó con TAXOL como agente 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 tratadas previamente con antraciclinas. TAXOL 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 TAXOL/trastuzumab en términos de tiempo hasta la progresión (6,9 vs. 3,0 meses), porcentaje de respuesta (41% vs. 17%) y duración de la respuesta (10,5 vs. 4,5 meses) si se compara con TAXOL sólo. La toxicidad más significativa observada con la combinación TAXOL/trastuzumab fue la disfunción cardíaca (ver sección 4.8).

Carcinoma de pulmón no microcítico avanzado

En el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, la combinación de TAXOL 175 mg/m² seguido de cisplatino 80 mg/m² se ha evaluado en dos ensayos en Fase III (367 pacientes en los regímenes con TAXOL). Ambos fueron estudios randomizados, en uno de ellos el tratamiento de referencia fue cisplatino 100 mg/m², y en el otro fue tenipósido 100 mg/m² seguido de cisplatino 80 mg/m² (incluyendo 367 pacientes). Los resultados en ambos estudios fueron similares. En cuanto a los resultados de mortalidad, no hubo diferencia significativa entre el régimen con TAXOL y los de referencia (tiempos medianos de supervivencia de 8,1 y 9,5 meses en los regímenes con TAXOL, y 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 TAXOL en cuanto a la pérdida del apetito y una clara evidencia de inferioridad de los mismos en cuanto a la neuropatía periférica (p<0,008).

Sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA

En el tratamiento del sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA, la eficacia y la seguridad de paclitaxel fueron analizadas en un estudio no comparativo con pacientes que presentaban un sarcoma de Kaposi avanzado y que habían recibido previamente un tratamiento por quimioterapia sistémico. El objetivo mayor de este estudio era evaluar la recesión tumoral. Entre los 107 pacientes, 63 se consideraron como resistentes a los liposomas de antraciclina. 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 los liposomas de antraciclina. Más de la mitad de las recesiones eran visibles después de los 3 primeros ciclos. Entre los pacientes resistentes a los liposomas de antraciclina, las tasas de recesión eran comparables, entre los pacientes que nunca habían tomado inhibidores de proteasas (55.6 %) y los que habían tomado al menos 2 meses antes del tratamiento por paclitaxel (60,9%). La mediana de tiempo tras el cual hubo progresión en la población de referencia fue de 468 días (IC 95%= 257-NC). La supervivencia mediana para el paclitaxel no pudo determinarse pero la duración era de 617 días para el 95% de la población investigada.

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} media fue 1,530 ng/ml (rango 761 -2,860 ng/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 vida media de eliminación terminal fue de 23.7 horas (rango 12-33).

La variabilidad interindividual 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 medicamento 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 en el hombre no ha sido totalmente establecida. 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-dihidroxi-paclitaxel respectivamente. La formación de estos metabolitos hidroxilados está catalizada por CYP2C8, -3A4 y ambos, -2C8 y -3A4, respectivamente. No se ha estudiado formalmente el efecto de la alteración hepática o renal sobre la distribución de paclitaxel tras perfusión continua de 3 horas. Los parámetros farmacocinéticos de un paciente sometido a hemodiálisis al que se administró TAXOL 135 mg/m² en perfusión de 3 horas, se mantuvieron en el rango definido para los pacientes no dializados.

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

Para el uso de TAXOL 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 preclínicos sobre seguridad

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. TAXOL ha demostrado ser mutagénico en modelos de mamífero *in vivo* e *in vitro*.

Paclitaxel también ha mostrado ser tanto embriotóxico como fetotóxico en conejos, y reduce la fertilidad en ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Etanol anhidro
Aceite de ricino polioxielilado purificado por cromatografía.

6.2 Incompatibilidades

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

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto con aquellos mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

- Vial antes de abrir: 2 años
- Después de la apertura y antes de la dilución: se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución sobrante, durante 28 días a 25°C, después de múltiples extracciones. Desde del punto de vista microbiológico, una vez abierto el envase, el producto se mantiene estable hasta un máximo de 28 días a 25°C. Será responsabilidad del usuario el almacenamiento bajo otras condiciones.
- Después de la dilución: se ha demostrado la estabilidad química y física de las soluciones preparadas para perfusión a 5 °C y 25 °C durante 7 días, cuando se diluyen en una solución de dextrosa al 5%, y durante 14 días cuando se diluyen en solución de cloruro de sodio al 0.9%. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa de inmediato, las condiciones y el tiempo de almacenamiento previo a su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no debería ser superior a 24 horas a 2-8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas validadas y controladas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

Conservar en el embalaje original, para protegerlo de la luz.

La congelación no altera la calidad del producto en los viales antes de abrir.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los diferentes tamaños de envases están disponibles en viales (vidrio tipo I) con un tapón (goma butílica) acondicionados en envases individuales de cartón:

- un vial de 5 ml conteniendo 30 mg de paclitaxel
- un vial de 16.7 ml conteniendo 100 mg de paclitaxel
- un vial de 25 ml conteniendo 150 mg de paclitaxel
- un vial de 50 ml conteniendo 300 mg de paclitaxel

También se dispone de cajas con 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manipulación

Como sucede con todos los fármacos citostáticos, TAXOL debe manipularse con precaución.

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

Si los viales cerrados se refrigeran puede formarse un precipitado que se redisuelve agitándolo ligeramente 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.

Después de múltiples extracciones del producto, los viales mantienen la estabilidad microbiológica, química y física durante 28 días a 25 °C. Otros tiempos y condiciones de almacenamiento serán responsabilidad del usuario.

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

Preparación para la administración IV

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

Se ha demostrado la estabilidad química y física de soluciones preparadas para perfusión a 5 °C y 25 °C durante 7 días cuando se diluyen en una solución de dextrosa al 5% y durante 14 días cuando se diluyen en solución de cloruro sódico al 0.9%. Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, las condiciones y el tiempo de almacenamiento son responsabilidad del usuario y normalmente no debería ser superior a 24 horas a 2-8 °C, a menos que la dilución se realice en condiciones asépticas validadas y controladas.

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

Tras la preparación, estas soluciones pueden presentar un ligero aspecto turbio que se atribuye al excipiente del preparado y que no se elimina por filtración. TAXOL debe administrarse con un aparato de perfusión adecuado provisto de una membrana microporosa filtrante, con poros $\leq 0,22 \mu\text{m}$. No se han observado pérdidas de potencia relevantes tras la liberación simulada de la solución a través de equipos para perfusión IV provistos de filtro.

Se han comunicado casos aislados de precipitación durante las perfusiones de TAXOL, generalmente hacia el final del periodo 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, TAXOL 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 profusamente 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 TAXOL deberán conservarse en envases no-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 (ej IVEX-2), no tiene mayor importancia porque la cantidad de DEHP que pueda liberarse no es significativa.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
C/ Quintanavides, 15
28050-MADRID

8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60.210

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACION/RENOVACION DE LA AUTORIZACION

24 de mayo de 1994/20 de septiembre de 2008

10. FECHA DE LA REVISION DEL TEXTO

17/ julio/2012