

## 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Taxol® 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Paclitaxel: 6 mg en 1ml de concentrado para solución para perfusión.

Un vial de 5 ml contiene 30 mg de paclitaxel.

Un vial de 16.7 ml contiene 100mg de paclitaxel.

Un vial de 25 ml contiene 150mg de paclitaxel

Un vial de 50 ml contiene 300 mg de paclitaxel.

Para excipientes ver 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA:

Concentrado para solución para perfusión

Taxol es una solución viscosa, límpida y transparente incolora a ligeramente amarilla.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

#### **Carcinoma de ovario:**

En primera línea de quimioterapia del carcinoma 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 carcinoma 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 aquellas pacientes con cáncer de mama y ganglios positivos, después de haber recibido 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 HER2 en el rango 3+ determinado por inmunohistoquímica y en las cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas (ver 4.4. y 5.1.).

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

#### **Carcinoma de pulmón no microcítico avanzado:**

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

**Sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA** : 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 el apartado 5.1 se muestra un

resumen de los estudios relevantes.

#### 4.2 **Posología y forma de administración**

Previamente a la administración de Taxol, todos los pacientes deberán recibir una premedicación con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas-H<sub>2</sub>, por ejemplo:

Fármaco	Dosis	Administración previa a Taxol
Dexametasona	20 mg oral* o IV	Para administración oral 12 y 6 horas aproximadamente 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 , p.ej. clorfeniramina

Taxol debe administrarse a través de un filtro en serie provisto de una membrana microporosa  $\leq$  0,22  $\mu$ m (Ver 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: 175 mg/m<sup>2</sup> de Taxol por vía intravenosa durante 3 horas, seguido de una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino cada tres semanas o 135 mg/m<sup>2</sup> de Taxol, en una perfusión de 24 horas, seguido de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos (ver 5.1.)

**Segunda línea de quimioterapia del carcinoma de ovario:** la dosis recomendada de Taxol es de 175 mg/m<sup>2</sup>, administrado durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

**Quimioterapia adyuvante en carcinoma de mama:** la dosis recomendada de Taxol es de 175 mg/m<sup>2</sup>, administrado durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos, durante cuatro ciclos y a continuación del tratamiento AC.

**Primera línea de quimioterapia de carcinoma de mama:** cuando Taxol se utiliza en combinación con doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>), debe administrarse 24 horas después de la doxorubicina. La dosis recomendada de Taxol es 220 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos (ver 4.5 y 5.1).

Cuando se utiliza en combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de Taxol es de 175 mg/m<sup>2</sup> administrados por vía intravenosa durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos (ver 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, ver la Ficha

Técnica de Herceptin<sup>®</sup>).

**Segunda línea de quimioterapia de carcinoma de mama:** La dosis recomendada de Taxol es 175 mg/m<sup>2</sup> administrados durante un período 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<sup>2</sup>, administrado durante un período de 3 horas, seguido de 80 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup>, administrada en una perfusión intravenosa de 3 horas, cada dos semanas.

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

La administración de Taxol no debe reanudarse hasta que el recuento de neutrófilos sea  $\geq$  a 1.500/mm<sup>3</sup> ( $\geq$  a 1.000/mm<sup>3</sup> para pacientes SK) y el de plaquetas  $\geq$  a 100.000/mm<sup>3</sup> ( $\geq$  a 75.000/mm<sup>3</sup> para pacientes SK). Los pacientes que presenten una neutropenia grave (recuento de neutrófilos  $<$ 500/mm<sup>3</sup> durante  $\geq$  7 días) o neuropatía periférica grave, deberán recibir una dosis reducida en un 20% (25% en los pacientes SK) en los ciclos sucesivos (Ver 4.4).

**Pacientes con alteración hepática:** los datos disponibles no son adecuados como para recomendar una modificación de la dosis en los pacientes con alteración hepática moderada o medianamente severa. (Ver 4.4 y 5.2). Los pacientes con alteración hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel.

### **4.3 Contraindicaciones**

Taxol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave a paclitaxel o a algún excipiente, especialmente al aceite de ricino polioxiethylado (Ver 4.4).

Taxol está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (Ver 4.6) y no debe administrarse a pacientes con un recuento basal de neutrófilos  $<$ 1.500/mm<sup>3</sup> ( $<$  1.000/mm<sup>3</sup> para pacientes SK).

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.

Los pacientes deberán ser premedicados con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas-H<sub>2</sub> (Ver 4.2).

Taxol debe administrarse previamente a cisplatino cuando se utilice en combinación. (Ver 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 fármaco.

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

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

**En raras ocasiones se han comunicado anomalías 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 monitorizando al paciente durante el tratamiento posterior con Taxol. Durante la administración de Taxol, se han descrito hipotensión, hipertensión y bradicardia; generalmente los pacientes son asintomáticos y no requieren tratamiento. Es recomendable monitorizar las constantes vitales, especialmente durante la primera hora de perfusión de Taxol. En pacientes con CPNM se han observado eventos cardiovasculares graves con una frecuencia mayor que en los pacientes con carcinoma de mama u ovario. En el estudio clínico de SK vinculado al SIDA se informó de un solo caso de fallo cardíaco relacionado con paclitaxel.

Cuando Taxol se utiliza en combinación con doxorubicina o trastuzumab para el tratamiento inicial de cáncer de mama metastásico, debe prestarse atención a la monitorización de la función cardíaca. Cuando las pacientes son candidatas para el tratamiento con 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 (por ejemplo, cada tres meses). La monitorización ayudará a identificar a aquellas pacientes que desarrollen disfunción cardíaca y los médicos tratarán de evaluar cuidadosamente la dosis acumulativa ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) 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 (por ejemplo, cada 1-2 ciclos). Para más datos ver las Fichas Técnicas de Herceptin<sup>®</sup> 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 carcinoma 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.

En los pacientes con **alteración hepática** puede incrementarse el riesgo de toxicidad, especialmente en la mielosupresión grado III-IV. No hay evidencias de que la toxicidad de Taxol se incremente cuando se administra en perfusión continua de 3 horas a pacientes con alteración moderada 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 4.2). La información disponible no es suficiente para

recomendar modificaciones en la dosificación de pacientes con alteraciones hepáticas suaves o moderadas (ver 5.2).

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

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

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

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

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**.

**Mucositis grave:** los casos de mucositis en pacientes con SK, son raros. Si se producen estas reacciones severas, la dosis de paclitaxel debe reducirse un 25 %.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

En la administración de 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 cáncer 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 doxorubicina y Taxol se administran con un corto intervalo de tiempo (ver 5.2).

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

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

Los estudios llevados a cabo en pacientes con SK que consumían 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**

Taxol ha demostrado ser embriotóxico y fetotóxico en conejos, y disminuir la fertilidad en ratas.

No se dispone de información sobre el uso de Taxol en mujeres embarazadas. Al igual que otros fármacos citotóxicos, Taxol podría causar daño fetal y por tanto, está contraindicado durante el embarazo. Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante la terapia con Taxol, y que informen a su médico de inmediato si esto sucediera.

Se desconoce si paclitaxel se excreta en la leche humana. Taxol está contraindicado durante la lactancia. Ésta deberá interrumpirse durante la terapia.

#### **4.7 Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria**

No se ha demostrado que Taxol interfiera sobre esta capacidad. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que Taxol contiene alcohol. (Ver 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.

El efecto indeseable más frecuentemente significativo fue la **mielosupresión**. Un 28% de los pacientes presentaron neutropenia grave ( $< 500$  células/mm<sup>3</sup>), pero no se asoció con episodios febriles. Tan sólo un 1% de los pacientes presentó neutropenia grave durante  $\geq 7$  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 ( $< 50.000$ /mm<sup>3</sup>). 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/m<sup>2</sup> en perfusión de tres horas (85% de neurotoxicidad, 15% severa) que con 135 mg/m<sup>2</sup> en perfusión de 24 horas (25% de neuropatía periférica, 3% severa) cuando se combinó Taxol con cisplatino. En pacientes con CPNM, y pacientes con carcinoma 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 da 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.

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

**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.

Mas abajo se incluye una lista de los efectos indeseables de cualquier gravedad asociados con la administración de Taxol, como agente único, administrado en perfusión de tres horas en enfermedad metastásica e informados en 812 pacientes tratados en estudios clínicos y en los datos de seguridad (\*) post-comercialización de Taxol.

La frecuencia de las reacciones adversas listadas a continuación se definen utilizando el siguiente convenio:

Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); muy rara ( $< 1/10.000$ ).

**Infecciones e infestaciones:**

*muy frecuente:* infección  
*poco frecuente:* shock septicémico  
*rara(\*):* neumonía, sepsis

**Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:**

*muy frecuente:* mielosupresión, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia  
*rara (\*):* neutropenia febril  
*muy rara (\*):* leucemia mielógena aguda, síndrome mielodisplásico

**Trastornos del sistema inmunológico:**

*muy frecuente:* reacciones de hipersensibilidad menores (principalmente rubor y rash)  
*poco frecuente:* reacciones de hipersensibilidad significantes, precisando tratamiento (hipotensión, angioedema, distrés respiratorio, urticaria generalizada, escalofríos y dolor de espalda)  
*rara(\*):* reacciones anafilácticas  
*muy rara (\*):* shock anafiláctico

**Trastornos nutricionales y del metabolismo:**

*muy rara (\*):* anorexia

<b>Trastornos psiquiátricos</b>	<i>muy rara</i> ( *): estado de confusión
<b>Trastornos del sistema nervioso:</b>	<i>muy frecuente</i> : neurotoxicidad (principalmente neuropatía) <i>rara</i> ( *): neuropatía motora (con el resultado de debilidad distal motora) <i>muy rara</i> ( *): neuropatía autónoma ( con el resultado de íleo paralítico e hipotensión ortostática), ataques epilépticos, convulsiones, encefalopatías, mareos, dolor de cabeza, ataxia.
<b>Trastornos oculares:</b>	<i>muy rara</i> ( *): alteraciones visuales y/o del nervio óptico (escotomas centellantes), especialmente en pacientes que habían recibido dosis superiores a las recomendadas.
<b>Trastornos del oído y del laberinto:</b>	<i>muy rara</i> ( *): ototoxicidad, pérdida de la audición, tinnitus, vértigo
<b>Trastornos cardíacos:</b>	<i>frecuente</i> : bradicardia <i>poco frecuente</i> : cardiomiopatía, taquicardia asintomática ventricular, taquicardia con bigeminismo, bloqueo auriculoventricular y síncope, infarto de miocardio. <i>muy rara</i> ( *): fibrilación atrial, taquicardia supraventricular
<b>Trastornos vasculares:</b>	<i>muy frecuente</i> : hipotensión <i>poco frecuente</i> : hipertensión, trombosis, tromboflebitis <i>muy rara</i> ( *): shock
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>	<i>rara</i> ( *): disnea, derrame pleural, neumonía intersticial, fibrosis en el pulmón, embolismo pulmonar, alteraciones respiratorias. <i>muy rara</i> ( *): tos
<b>Trastornos gastrointestinales:</b>	<i>muy frecuente</i> : náusea, vómitos, diarrea, mucositis <i>muy rara</i> ( *): obstrucción intestinal, perforación intestinal, colitis isquémica, trombosis mesentérica, colitis pseudomembranosa, esofagitis, estreñimiento, ascitis, pancreatitis.
<b>Trastornos hepato-biliares:</b>	<i>muy rara</i> ( *): necrosis hepática, encefalopatía hepática.
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:</b>	<i>muy frecuente</i> : alopecia <i>frecuente</i> : alteraciones leves y transitorias de las uñas y de la piel. <i>rara</i> ( *): prurito, erupción cutánea, eritema <i>muy rara</i> ( *): síndrome de Stevens-Johnson,

necrosis epidérmica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, urticaria, oncólisis (los pacientes deben protegerse las manos y los pies del sol).

**Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos:**

*muy frecuente:* artralgia, mialgia

**Trastornos generales y del lugar de administración:**

*frecuente:* reacciones en el lugar de la inyección (incluye edema localizado, dolor, eritema, induración, en ocasiones extravasación puede causar celulitis).

*rara(\*):* astenia, pirexia, deshidratación, edema

**Pruebas de laboratorio:**

*frecuente:* elevación importante de AST (SGOT), elevación importante de fosfatasa alcalina

*poco frecuente:* elevación importante de bilirrubina

*rara (\*):* aumento de la creatinina en sangre

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

**Tratamiento combinado**

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

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

En la quimioterapia de primera línea de tratamiento de cáncer de mama metastásico, cuando se administró Taxol (220 mg/m<sup>2</sup>) en perfusión de 3 horas, 24 horas después de la doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>), se notificaron: neutropenia, anemia, neuropatía periférica, artralgia/mialgia, fiebre y diarrea,

con mayor frecuencia y más gravedad en comparación con los datos de la terapia estándar FAC (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup>). En cambio, náuseas y vómitos fueron menos frecuentes y menos graves en el régimen de Taxol (220 mg/m<sup>2</sup>) / (doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup>) comparados con los datos del régimen estándar FAC. El uso de corticosteroides podría haber contribuido a disminuir la frecuencia y gravedad de las náuseas y

vómitos en la rama de Taxol/doxorubicina.

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

Cuando doxorubicina se administraba en combinación con Taxol en cáncer de mama metastásico, se observaron **anomalías en la contracción cardíaca** ( $\geq 20\%$  de reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda) en 15% de los pacientes contra 10% del régimen estándar FAC. Se ha comunicado **insuficiencia cardíaca congestiva** en  $< 1\%$  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 una frecuencia y severidad aumentadas de **disfunción cardíaca** en comparación con pacientes tratados con Taxol como fármaco único (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.

### **Hematología y alteraciones 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, 20% de los pacientes experimentaron una neutropenia severa ( $< 500$  células/mm<sup>3</sup>). Esta tasa se eleva a 39% del total durante todo el 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 registrado en el 14% de los pacientes y en el 1,3% de los ciclos de tratamientos. Hubo 3 casos de episodios sépticos que fueron mortales (2,8%), relacionados con paclitaxel durante el estudio sobre el SK-SIDA.

Se han registrado casos de trombocitopenia en el 50% de los pacientes y fue grave ( $< 50,000$  células/mm<sup>3</sup>) en el 9%. Solamente el 14% experimentó una disminución de plaquetas  $< 75,000$

células /mm<sup>3</sup>, 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 < 10% (hemoglobina < 8 g/dl) fue grave. En 21% de los casos los pacientes necesitaron transfusiones de glóbulos rojos.

#### **Alteraciones Hepato-biliares:**

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 SGOT. Para cada una de estas pruebas, los aumentos fueron graves en el 1% de los casos.

#### **4.9 Sobredosis**

No se conoce antídoto para la sobredosis por Taxol. Cabe esperar que las principales complicaciones derivadas de la sobredosificación sean la mielosupresión, la neurotoxicidad periférica y la mucositis.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico / Código ATC: agente citostático, L01C D01.

Paclitaxel es un nuevo 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.

En primera línea quimioterápica del carcinoma de ovario, la eficacia y seguridad de Taxol fue evaluada en dos amplios estudios controlados y randomizados (frentes a ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> /cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup>). En el ensayo del intergrupo (B-MS CA 139-209) alrededor de 650 pacientes con carcinoma de ovario primario en estadios II<sub>b-c</sub>, III, ó IV recibieron un tratamiento máximo de 9 ciclos con Taxol (175 mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas) seguido de cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) o en comparación con el régimen control. En el segundo ensayo (GOG-111/B-MS CAS 139-022) se evaluó un máximo de 6 ciclos con Taxol (135 mg/m<sup>2</sup> durante 24 horas) seguido de cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) ó frente al tratamiento control que incluyó más de 400 pacientes con carcinoma de ovario 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.

En el estudio de tratamiento adyuvante de 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 mediana 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 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 superiores de  $225 \text{ mg/m}^2$ , tras recibir 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 ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) seguido después de 24 horas de Taxol ( $220 \text{ mg/m}^2$  en perfusión de 3 horas) (AT) fue comparada con el régimen estándar FAC (5-FU  $500 \text{ mg/m}^2$ , doxorrubicina  $50 \text{ mg/m}^2$ , ciclofosfamida  $500 \text{ mg/m}^2$ ),

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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> en combinación con paclitaxel en pacientes que no habían recibido

previamente tratamiento adyuvante con antraciclinas, no ha sido demostrada. La combinación de trastuzumab (dosis de carga de 4 mg/kg y después 2 mg/kg semanal) y Taxol (175 mg/m<sup>2</sup>) en perfusión de 3 horas, cada tres semanas, se comparó con Taxol como fármaco único (175 mg/m<sup>2</sup>) 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 progresión de la enfermedad. El estudio mostró un beneficio significativo para la combinación Taxol/trastuzumab en términos de tiempo hasta la progresión (6,9 frente a 3,0 meses), porcentaje de respuesta (41% frente a 17%) y duración de la respuesta (10,5 frente a 4,5 meses) si se compara con Taxol sólo. La toxicidad más significativa observada con la combinación Taxol/trastuzumab fue la disfunción cardíaca (ver 4.8.).

En el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, la combinación de Taxol 175 mg/m<sup>2</sup> seguido de cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>, y en el otro fue tenipósido 100 mg/m<sup>2</sup> seguido de cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> (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).

La eficacia y la inocuidad de paclitaxel fueron analizadas en un estudio único no comparativo con 107 pacientes que presentaban un sarcoma de Kaposi diseminado 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> a 175 mg/m<sup>2</sup> produjo un aumento de los valores de C<sub>max</sub> y AUC<sub>0→∞</sub> del 75% y del 81%, respectivamente.

Después de una dosis intravenosa de 100 mg/m<sup>2</sup>, administrada en forma de perfusión durante 3 horas a 19 pacientes que sufrían SK, la C<sub>max</sub> fue 1,530 ng/ml (rango 761 -2,860 ng/ml) y la AUC media fue 5,619 ng.hr/ml (rango 2,609 - 9,428 ng.hr/ml). El aclaramiento fue 20.6 l/h/m<sup>2</sup> (rango 11-38) y el volumen de distribución fue 291 l/m<sup>2</sup> (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 fármaco se fijó en un 89-98% a proteínas plasmáticas en humanos. La presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina no modificó la unión de paclitaxel a proteínas plasmáticas.

La disposición metabólica de paclitaxel 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 $\alpha$ -hidroxipaclitaxel, 3'-p-hidroxipaclitaxel y 6 $\alpha$ -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 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/m<sup>2</sup> 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 fármacos.

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 Taxol. 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*.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Relación de excipientes**

Etanol (ver 4.4)

Aceite de ricino polioxietilado 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.

## **6.3 Período 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 diluye 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**

No conservar a temperaturas superiores a 25°C. Conservar en su envase original, para protegerlo de la luz.

La congelación no altera la calidad del producto.

Soluciones diluidas: ver 6.3

## **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

Viales de vidrio tipo I (con un elastómero de goma butílica) que contienen 30 mg, 100 mg , 150 mg ó 300 mg de paclitaxel en una solución de 5 ml, 16.7 ml, 25 ml ó 50 ml respectivamente.

Los viales están disponibles en envases individuales de cartón. También se dispone de Cajas con 10 viales. No todos los tamaños de envases serán comercializados.

## **6.6 Instrucciones de uso/manipulación**

**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 redissuelve 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 de 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 período de perfusión de 24 horas. Aunque no se ha establecido la causa de esta precipitación, probablemente está ligada a la sobresaturación de la solución diluida. Para reducir el riesgo de precipitación, 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<sup>®</sup>), no tiene mayor importancia porque la cantidad de DEHP que pueda liberarse no es significativa.

**Nota:** Todos los elementos utilizados en la preparación y administración, y los que hubieran podido estar en contacto con Taxol, deben cumplir las disposiciones locales referentes al manejo de los productos citotóxicos.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.L.  
C/ Almansa, 101  
28040-MADRID

**8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

60.210

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

24 de mayo de 1994/18 de noviembre de 2003

**10. FECHA DE LA REVISION DEL TEXTO**

Mayo 2005

**RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN**

Con Receta Médica. Especialidad farmacéutica de Uso Hospitalario

**PRESENTACION Y PRECIO DE VENTA AL PUBLICO**

**TAXOL**<sup>®</sup> 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión, vial 30 mg/5ml, CN 694471; PVL= 122,63 €; PVP = 169,00 €; PVP IVA = 175,76 €

**TAXOL**<sup>®</sup> 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión, vial 100 mg/16,7 ml, CN 716324; PVL= 408,78 €; PVP = 455,15 €; PVP IVA = 473,36 €

**TAXOL**<sup>®</sup> 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión, vial 150 mg/25 ml, CN 650801; PVL= 613,17 €; PVP = 659,54 €; PVP IVA = 685,92 €

**TAXOL**<sup>®</sup> 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión, vial 300 mg/50 ml, CN 717777; PVL= 1.226,34 €; PVP = 1.272,71 €; PVP IVA = 1.323,62 €