

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

Medicamento con autorización anulada

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paxene 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 6 mg/ml de paclitaxel (30 mg de paclitaxel en 5 ml ó 100 mg de paclitaxel en 16.7 ml ó 150 mg de paclitaxel en 25 ml ó 300 mg de paclitaxel en 50 ml).

Excipientes

Un vial contiene aceite de ricino polioxietilenado 527 mg/ml y etanol anhidro; 49,7 v/v%

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente, viscosa, incolora o ligeramente amarillenta.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Paxene está indicado para el tratamiento de pacientes con:

- sarcoma avanzado de Kaposi vinculado al SIDA (SIDA-SK), para los cuales ha fracasado una terapia a base de antraciclinas liposomales;
- carcinoma metastático de mama (CMM), bien refractarios al tratamiento estándar que incluye antraciclina, o bien que no pueden recibirlo;
- carcinoma avanzado de ovario (AOC) con enfermedad residual (> 1 cm) tras laparotomía inicial, en combinación con cisplatino como tratamiento de primera línea;
- carcinoma metastático de ovario (CMO), refractarios al tratamiento combinatorio que incluye platino y excluye taxanos, como tratamiento de segunda línea;
- carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) que son candidatos para cirugía potencialmente curativa y/o radioterapia, en combinación con cisplatino. Los datos de eficacia que respaldan esta indicación son limitados (ver sección 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

Paxene sólo debe ser utilizado bajo control de un oncólogo cualificado, en una unidad especializada en la administración de agentes citotóxicos (ver sección 6.6).

Todos los pacientes deberán recibir una premedicación con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas H<sub>2</sub> antes de la administración de Paxene. A continuación se recomienda un régimen de premedicación: dexametasona (8-20 mg) administrado por vía oral (12 y 6 horas) o por vía intravenosa (30-60 minutos) antes de Paxene, clorfeniramina 10 mg por vía intravenosa o un antihistamínico equivalente 30 a 60 minutos antes de Paxene y cimetidina (300 mg) o ranitidina (50 mg) por vía intravenosa 30 a 60 minutos antes de Paxene. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, deberán estar disponibles los correspondientes medicamentos de apoyo.

Para más información sobre el uso de cisplatino en el tratamiento del carcinoma avanzado de ovario y del carcinoma de pulmón no microcítico, consulte el Resumen de las Características del Producto de cisplatino.

#### *Sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA*

La dosis recomendada de Paxene es de 100 mg/m<sup>2</sup>, administrada en una perfusión intravenosa de 3 horas, cada dos semanas.

#### *Cáncer metastático de mama y ovario (tratamiento de segunda línea)*

La dosis recomendada de Paxene es de 175 mg/m<sup>2</sup>, administrada en una perfusión intravenosa de 3 horas, cada tres semanas.

#### *Carcinoma avanzado de ovario (tratamiento de primera línea)*

Aunque se están investigando otros regímenes/combinaciones de dosis, se recomienda un régimen de combinación de Paxene y cisplatino. Dependiendo de la duración de la perfusión, se recomiendan dos pautas de dosis para Paxene: Paxene a dosis de 175 mg/m<sup>2</sup> administrado como perfusión intravenosa de 3 horas seguida 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino cada tres semanas o Paxene a dosis de 135 mg/m<sup>2</sup> como perfusión de 24 horas, seguido 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino cada tres semanas.

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

La dosis recomendada de Paxene es 175 mg/m<sup>2</sup> administrado como perfusión intravenosa de 3 horas, seguido de una dosis de cisplatino de 80 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas.

#### Ajuste de la dosis durante el tratamiento

##### *Carcinoma metastático de mama, cáncer de ovario y carcinoma de pulmón no microcítico:*

La administración de Paxene no debe reanudarse hasta que el número de neutrófilos y de plaquetas no haya alcanzado un mínimo de 1.500 células/mm<sup>3</sup> y 100.000 células/mm<sup>3</sup> respectivamente. La dosis prescrita de Paxene deberá reducirse en un 20 % (CPNM y tratamiento de primera línea del cáncer de ovario) ó 25 %, (CMM y CMO) en los ciclos sucesivos de Paxene en pacientes que experimenten una neutropenia grave (neutrófilos < 500 células/mm<sup>3</sup> durante una semana o más) o una neuropatía periférica grave durante la terapia con Paxene. La dosificación de Paxene deberá reducirse en un 25 % en los ciclos sucesivos de Paxene en pacientes que experimenten mucositis (Grado 2 o peor).

##### *Sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA*

No se deberán administrar más ciclos de Paxene hasta que el recuento de neutrófilos sea como mínimo de 1.000 células/mm<sup>3</sup> y el recuento de plaquetas sea como mínimo de 75.000 células/mm<sup>3</sup>. En los pacientes que experimenten neutropenia grave (neutrófilos < 500 células/mm<sup>3</sup> durante una semana o más), neuropatía periférica severa o mucositis (Grado 3 o peor) durante el tratamiento con Paxene se deberá reducir la dosis en un 25 % hasta 75 mg/m<sup>2</sup> en los ciclos sucesivos.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes cuya función hepática es deficiente:*

No se dispone de información adecuada para recomendar alteraciones de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver secciones 4.4 y 5.2). Los pacientes con una disfunción hepática grave, no deben ser tratados con paclitaxel.

##### *Pacientes con deterioro de la función renal:*

Hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio en pacientes con deterioro de la función renal y la información disponible no permite recomendar dosis (ver sección 5.2).

#### *Uso pediátrico:*

Hasta el momento no se ha establecido la eficacia y la seguridad del producto en niños y adolescentes (menores de 18 años). Por lo tanto, no se recomienda el uso de paclitaxel en pediatría.

Paxene debe ser administrado mediante un sistema de control de perfusión (bomba) utilizando tubos y conectores que no contengan PVC. Deberá añadirse un filtro compuesto de una membrana microporosa no superior a de 0,22 µm en línea con el tubo intravenoso durante la perfusión de Paxene (ver sección 6.6).

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al paclitaxel o a alguno de los excipientes.

Disfunción hepática grave.

Recuento de neutrófilos inicial < 1.500 células/mm<sup>3</sup> (1.000 células/mm<sup>3</sup> en pacientes con sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA).

Infecciones concurrentes graves y no controladas.

Embarazo y lactancia.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Antes de la administración de Paxene los pacientes deben recibir regularmente una premedicación constituida por corticoesteroides, un antihistamínico y un antagonista del receptor H<sub>2</sub> para prevenir toda reacción grave de hipersensibilidad (ver sección 4.2).

Cuando Paxene y cisplatino se utilizan en combinación se administrará en primer lugar Paxene (ver sección 4.5)

#### Reacciones de hipersensibilidad

Los síntomas menores, tales como enrojecimiento o erupciones cutáneas no requieren la interrupción del tratamiento. Sin embargo, las reacciones graves, tales como una hipotensión que necesita tratamiento, una disnea que requiera el uso de broncodilatadores, una reacción edematosa con vasodilatación o una urticaria generalizada, requieren la interrupción inmediata del paclitaxel y el uso de una terapia sintomática agresiva. Los pacientes que experimentan reacciones graves no deben exponerse nuevamente al producto.

Los pacientes deben ser controlados atentamente durante los primeros ciclos de tratamiento. En caso de reacción de hipersensibilidad grave deberá disponerse del tratamiento de soporte adecuado.

#### Hematología

Paclitaxel ocasiona aplasia medular (particularmente neutropenia). Por ello, todos los pacientes deben ser sometidos a recuentos hematológicos completos y frecuentes durante el tratamiento. Los pacientes con un recuento de neutrófilos inicial < 1.500 células/mm<sup>3</sup> (< 1.000 células/mm<sup>3</sup> para el sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA) no podrán recibir paclitaxel.

Los pacientes no deberán recibir más ciclos de paclitaxel hasta que el recuento de neutrófilos aumente hasta  $\geq 1.500$  células/mm<sup>3</sup> ( $> 1.000$  células/mm<sup>3</sup> para los pacientes con sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA) y el número de plaquetas aumente hasta un nivel de 100.000 células/mm<sup>3</sup> ( $\geq 75.000$  células/mm<sup>3</sup> para los pacientes con sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA).

Los pacientes con una neutropenia grave ( $< 500$  células/mm<sup>3</sup> durante 7 días o más) durante un ciclo con paclitaxel o una sepsis neutropénica, deben recibir una dosis de paclitaxel reducida durante los posteriores ciclos del tratamiento con Paxene (ver sección 4.2).

### Mucositis

Los casos de mucositis de moderados a graves son poco frecuentes cuando se han respetado las dosis recomendadas y el esquema de administración de Paxene. Sin embargo, si hay que continuar con el tratamiento en el caso de reacciones moderadas a graves, es necesario reducir la dosis de paclitaxel en los siguientes ciclos de Paxene (ver sección 4.2).

### Neuropatía

La neuropatía, principalmente la neuropatía sensorial periférica, se produce con mucha frecuencia y habitualmente es de intensidad leve a moderada. La neuropatía periférica grave se produjo en el 3 % de los pacientes tratados con la dosis y pauta recomendadas de Paxene. En el tratamiento del CPNM y el tratamiento de primera línea del cáncer de ovario, la administración de paclitaxel en perfusión de 3 horas en combinación con cisplatino produjo una mayor incidencia de neurotoxicidad grave que la observada con paclitaxel como agente único y ciclofosfamida seguida de cisplatino.

Si se produce neuropatía periférica grave, los beneficios de un tratamiento continuado deben compararse con los riesgos. Sin embargo, si el tratamiento tiene que continuarse, es necesario reducir la dosis de paclitaxel en todos los ciclos posteriores de Paxene (ver sección 4.2).

### Anomalías de la conducción cardíaca y arritmias

En los pacientes tratados con paclitaxel, los casos de anomalías graves de la conducción cardíaca son raros. Durante la administración de paclitaxel se han observado ligeros cambios del electrocardiograma. No se recomienda monitorización cardíaca, salvo en pacientes con anomalías graves de la conducción o arritmias. En el caso raro de que se produzcan anomalías graves de la conducción o arritmias, se recomienda aplicar una terapia apropiada y una monitorización cardíaca permanente durante los siguientes ciclos de tratamiento. Se han registrado casos de hipotensión, de hipertensión y de bradicardia durante la administración de paclitaxel, pero, en general, los pacientes permanecen asintomáticos y no requieren terapia.

Adicionalmente, en los estudios de CMM y CMO con Paxene se dieron casos de taquicardia, palpitaciones y síncope. Por ello, se recomienda proceder a una monitorización frecuente de las funciones vitales durante las primeras horas de la perfusión de Paxene.

En los estudios de CMM y CMO un total de dos pacientes padecieron insuficiencia cardíaca congestiva de Grado 4. Se ha observado un solo caso de insuficiencia cardíaca relacionada con Paxene en el estudio clínico del Sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA (SK-SIDA).

Los acontecimientos cardiovasculares graves se observaron más frecuentemente en pacientes con CPNM que en el caso del carcinoma de mama o de ovario.

### Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática podrían correr un mayor riesgo de toxicidad, particularmente, de mielosupresión de Grado 3-4. No hay pruebas de que la toxicidad del paclitaxel aumente cuando se administra como una perfusión de 3 horas a pacientes con una función hepática ligeramente anormal. Cuando se administra como perfusión de mayor duración, se podría observar un aumento de la mielosupresión en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. Se debe vigilar de cerca a los

pacientes por si desarrollan mielosupresión profunda (ver sección 4.2). No se dispone de información adecuada para recomendar alteraciones de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 4.2). No hay datos disponibles sobre pacientes con colestasis basal grave. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel.

### Gastrointestinal

Raramente, se han descrito casos de colitis pseudomembranosa, incluyendo casos en pacientes que no han recibido tratamiento concomitante con antibióticos. Esta reacción debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de casos de diarrea grave o persistente que ocurren durante o poco después del tratamiento con paclitaxel.

### Otros

Como Paxene contiene alcohol (392 mg/ml), deberá tenerse en cuenta la aparición de posibles efectos sobre el SNC y otros efectos (ver sección 4.7).

Paclitaxel, especialmente en combinación con radiación del pulmón y/o gemcitabina, independientemente del orden cronológico, podría contribuir al desarrollo de neumonitis intersticial.

Como otros citostáticos genotóxicos, paclitaxel puede tener efectos genotóxicos. Se aconseja a los pacientes masculinos tratados con Paxene que eviten procrear durante el tratamiento y hasta seis meses después de su finalización.

Paxene contiene aceite de ricino polioxietileno, que puede causar una reacción alérgica.

Como Paxene contiene etanol, deberá considerarse los posibles efectos sobre el sistema nervioso central y otros efectos. La cantidad de alcohol de este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

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

Hasta la fecha, no se ha realizado ningún estudio clínico formal sobre la interacción de Paxene con otros medicamentos.

Cuando Paxene se administra como parte de un régimen de combinación con cisplatino, se recomienda administrar primeramente Paxene y después cisplatino. Cuando se administra paclitaxel antes del cisplatino, el perfil de seguridad de paclitaxel coincide con el descrito para el uso de un solo agente. Cuando el paclitaxel se administró después del cisplatino, los pacientes mostraron una mielosupresión más profunda y una reducción de aproximadamente el 20 % en el aclaramiento de paclitaxel.

Ya que la eliminación de doxorubicina y sus metabolitos activos se puede reducir cuando paclitaxel y doxorubicina se utilizan en combinación, Paclitaxel se debe administrar 24 horas después de doxorubicina.

Debido a que el paclitaxel se metaboliza por el sistema del citocromo P450, isoenzimas CYP 3A4 y 2C8, es necesario prestar atención a la utilización de otros medicamentos conocidos por inhibir (p. ej., eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil, antifúngicos con imidazol) o inducir (p. ej., rifampicina, carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, efavirenz, nevirapina) estas enzimas, ya que éstos podrían modificar la farmacocinética del paclitaxel. La administración concomitante de ketoconazol, un conocido y potente inhibidor de la CYP 3A4, no inhibe la eliminación del paclitaxel en los pacientes; por lo tanto, se pueden administrar los dos medicamentos juntos sin ajustar la dosis. Otros datos sobre la posibilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas entre el paclitaxel y otros sustratos/inhibidores de la CYP3A4 son limitados.

Los estudios llevados a cabo en pacientes con SK-SIDA, que tomaban simultáneamente Paxene y varios tipos de medicamentos, indican que el aclaramiento del paclitaxel en el organismo es significativamente inferior ( $p < 0,05$ ) en presencia de nelfinavir y ritonavir, pero no en presencia de indinavir. No se dispone de suficiente información con otros inhibidores de proteasas. Por ello, es necesario ser particularmente prudente durante la administración de Paxene en pacientes tratados simultáneamente con inhibidores de proteasas

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Paxene no deberá utilizarse en caso de embarazo. Deberá informarse a las mujeres de que deben usar métodos anticonceptivos eficaces para evitar el embarazo durante la terapia con Paxene y que deben informar inmediatamente a su médico si quedan embarazadas.

Paxene está contraindicado durante la lactancia. Se ignora si paclitaxel se excreta por la leche materna. Por lo tanto se debe interrumpir la lactancia natural durante el tratamiento con Paxene.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Después de una perfusión de Paxene, la capacidad de los pacientes para realizar tareas que requieren cierta destreza tales como conducir y utilizar máquinas que puede estar reducida debido a la cantidad de alcohol contenida en Paxene (ver sección 4.4).

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### *Monoterapia*

Las siguientes reacciones adversas se refieren a 166 pacientes con CMM y 120 con CMO tratadas con  $175 \text{ mg/m}^2$  de Paxene administrado en forma de una perfusión de 3 horas como quimioterapia de segunda línea en dos estudios clínicos y se consideraron posiblemente o probablemente relacionados con Paxene. Como la población con sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA es muy específica, se presentan por separado los datos de seguridad de un estudio clínico de 107 pacientes con sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA al final de esta sección.

El principal problema observado de toxicidad dosis-dependiente de Paxene es una aplasia medular. Se produjo neutropenia grave ( $< 500 \text{ células/mm}^3$ ) en el 26 % de los pacientes tratados con Paxene durante la totalidad del periodo de tratamiento. El 19 % de los pacientes experimentó neutropenia grave durante  $> 7$  días. Se observó trombocitopenia en el 6 % de los pacientes. El dos por ciento de los pacientes experimentó un nadir en su recuento de plaquetas  $< 50.000 \text{ células/mm}^3$ . Se observó anemia ( $\text{Hb} < 11 \text{ g/dl}$ ) en aproximadamente el 9 % de los pacientes tratados, pero sólo fue grave en menos del 1 % ( $\text{Hb} < 8 \text{ g/dl}$ ).

Se ha observado neuropatía en el 18 % de los pacientes tratados con Paxene. Se han observado parestesia en el 48 % de los pacientes. Se produjo neuropatía y parestesia grave en el 3 % y 5 % de los pacientes, respectivamente. Tras el primer ciclo se puede producir neuropatía periférica que puede empeorar al aumentar la exposición a paclitaxel. La neuropatía periférica fue la causa del abandono de paclitaxel en unos pocos casos. Los síntomas sensoriales habitualmente mejoraron o se resolvieron a los pocos meses de suspender el paclitaxel. Las neuropatías preexistentes resultantes de tratamientos anteriores no son una contraindicación para el tratamiento con paclitaxel.

El otro trastorno del sistema nervioso más frecuentemente registrado fue la somnolencia, que afectó al 14 % de los pacientes.

Se registró artralgia en el 32 % de todos los pacientes (5 % grave) y mialgia en el 47 % (6 % grave).

Las reacciones locales en el lugar de la inyección, incluyendo también las reacciones secundarias a una extravasación, en general fueron leves y consistieron en eritema, sensibilidad, despigmentación o hinchazón en el lugar de la inyección, pero pueden dar lugar a celulitis. Se ha registrado en raras ocasiones la recurrencia de reacciones de la piel en el punto de la extravasación previa tras la administración de paclitaxel en un punto diferente (fenómeno conocido como “recuerdo”). No existe un tratamiento específico conocido contra las reacciones de extravasación.

En la tabla siguiente se presentan una serie de reacciones adversas asociadas a la administración de paclitaxel como agente único en forma de perfusión de 3 horas en enfermedad metastásica (286 pacientes tratados en los estudios clínicos de Paxene y 812 pacientes tratados en otros estudios clínicos de paclitaxel) y los notificados en el seguimiento post-comercialización de paclitaxel\*. Cuando exista una diferencia en la incidencia de reacciones adversas entre Paxene y otros estudios clínicos de paclitaxel, se presentará la incidencia más frecuente.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se ha clasificado empleando las siguientes expresiones convencionales:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Infecciones e infestaciones	<p><i>Muy frecuentes:</i> infecciones (incluye herpes simplex, candidiasis oral, faringitis, rinitis)</p> <p><i>Frecuentes:</i> síndrome gripal</p> <p><i>Poco frecuentes:</i> infecciones graves, choque séptico</p> <p><i>Raras*:</i> neumonía</p>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<p><i>Muy frecuentes:</i> neutropenia grave, leucopenia grave, trombocitopenia, anemia, mielosupresión</p> <p><i>Frecuentes:</i> fiebre neutropénica</p> <p><i>Poco frecuentes:</i> anemia grave</p> <p><i>Muy raras*:</i> leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico</p>
Trastornos del sistema inmunológico	<p><i>Muy frecuentes:</i> reacciones de hipersensibilidad menor (fundamentalmente rubor y exantema)</p> <p><i>Poco frecuentes:</i> hipersensibilidad (retardada), reacciones de hipersensibilidad importantes que requieren tratamiento (p.ej., hipotensión, edema angioneurótico, disnea, urticaria generalizada)</p> <p><i>Raras*:</i> reacciones anafilácticas</p> <p><i>Muy raras*:</i> choque anafiláctico (incluye hipersensibilidad</p>



	mortal)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Muy frecuentes:</i> anorexia <i>Poco frecuentes:</i> deshidratación, pérdida y aumento de peso
Trastornos psiquiátricos	<i>Muy raras*:</i> estado de confusión
Trastornos del sistema nervioso	<i>Muy frecuentes:</i> neuropatía (fundamentalmente periférica) , parestesia , somnolencia  <i>Frecuentes:</i> neuropatía grave (fundamentalmente periférica), mareo, nerviosismo, insomnio, depresión, forma de pensar anormal, hipocinesia, marcha anormal, hipoestesia, disgeusia, cefalea.  <i>Raras*:</i> neuropatía motora (con resultado de debilidad distal menor)  <i>Muy raras*:</i> encefalopatía aguda, neuropatía autónoma (con resultado de íleo paralítico e hipotensión ortostática), convulsiones
Trastornos oculares	<i>Poco frecuentes:</i> sequedad ocular, ambliopía, defectos del campo visual  <i>Muy raras*:</i> trastornos del nervio óptico y/o visuales (escotoma centelleante), especialmente en pacientes que han recibido dosis superiores a las recomendadas
Trastornos del oído y del laberinto	<i>Frecuentes:</i> tinnitus  <i>Muy raras*:</i> pérdida de audición sensorineural, vértigo
Trastornos cardiacos	<i>Frecuentes:</i> taquicardia, palpitación, bradicardia, síncope  <i>Poco frecuentes:</i> insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomiopatía, taquicardia ventricular asintomática, taquicardia con bigeminidad, bloqueo AV y síncope, infarto de miocardio  <i>Muy raras*:</i> fibrilación auricular
Trastornos vasculares	<i>Muy frecuentes:</i> hipotensión  <i>Frecuentes:</i> vasodilatación (enrojecimiento)  <i>Poco frecuentes:</i> tromboflebitis, hipertensión, trombosis  <i>Muy raras*:</i> choque
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Frecuentes:</i> disnea, epistaxis  <i>Raras:</i> efusión pleural, fibrosis pulmonar  <i>Muy raras*:</i> tos, hipertensión pulmonar

Trastornos gastrointestinales	<p><i>Muy frecuentes:</i> náusea, vómitos, diarrea, inflamación de la mucosa, estreñimiento, estomatitis, , dolor abdominal</p> <p><i>Frecuentes:</i> sequedad de boca, úlcera bucal, melena, dispepsia</p> <p><i>Muy raras*:</i> obstrucción intestinal, perforación intestinal, colitis pseudomembranosa, colitis isquémica, trombosis mesentérica, enterocolitis necrotizante, esofaguitis, ascitis, pancreatitis aguda</p>
Trastornos hepatobiliares	<p><i>Muy raras*:</i> necrosis hepática, encefalopatía hepática</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p><i>Muy frecuentes:</i> alopecia</p> <p><i>Frecuentes:</i> afecciones cutáneas pasajeras, piel seca, dermatitis exfoliativa, prurito, erupción cutánea, acné, cambios leves y transitorios en las uñas</p> <p><i>Poco frecuentes:</i> cambios en la pigmentación de las uñas o decoloración en la base de la uña</p> <p><i>Raras*:</i>eritema</p> <p><i>Muy raras*:</i> síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica, eritema multiforme, urticaria, onicólisis (los pacientes en tratamiento deben usar protección solar en manos y pies)</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<p><i>Muy frecuentes:</i> artralgia, mialgia</p> <p><i>Frecuentes:</i> dolor óseo, calambres en las piernas, miastenia, dolor de espalda</p>
Trastornos renales y urinarios	<p><i>Frecuentes:</i> disuria</p>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	<p><i>Muy frecuentes:</i> astenia, dolor, edema, incluyendo periférico y facial</p> <p><i>Frecuentes:</i> reacciones leves en el lugar de la inyección (eritema, sensibilidad, despigmentación o hinchazón, dolor, extravasación, pueden dar lugar a celulitis y ulceración de la piel), malestar, dolor de pecho, escalofríos, pirexia.</p>
Exploraciones complementarias:	<p><i>Frecuentes:</i> aumento importante de las transaminasas, aumento importante de la fosfatasa alcalina</p> <p><i>Poco frecuentes:</i> elevación importante de la bilirrubina</p>

\* Según las notificaciones de seguridad post-comercialización de paclitaxel.

## *Terapia de combinación*

La siguiente descripción se refiere a dos ensayos clínicos principales realizados para la quimioterapia de primera línea en cáncer de ovario (paclitaxel más cisplatino: más de 1.050 pacientes) y dos ensayos clínicos de Fase III para el tratamiento del CPNM avanzado (paclitaxel más cisplatino: más de 360 pacientes) (ver sección 5.1).

Cuando se administró en forma de perfusión de 3 horas como quimioterapia de primera línea del cáncer de ovario, las pacientes tratadas con paclitaxel seguido de cisplatino experimentaron con mayor frecuencia y gravedad neurotoxicidad, artralgia/mialgia e hipersensibilidad que las pacientes tratadas con ciclofosfamida seguida de cisplatino. La mielosupresión parecía ser menos frecuente y grave con paclitaxel que una perfusión de 3 horas seguida de cisplatino en comparación con ciclofosfamida seguida de cisplatino.

La neurotoxicidad, fundamentalmente la neurotoxicidad periférica, parecía ser más frecuente y grave con una perfusión de 175 mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas (85 % neurotoxicidad, 15 % grave) que con una perfusión de 135 mg/m<sup>2</sup> durante 24 horas (25 % neuropatía periférica, 3 % grave) cuando paclitaxel se combinaba con cisplatino. En los pacientes con CPNM y cáncer de ovario tratados con paclitaxel durante 3 horas seguido de cisplatino, no hay un aumento aparente de la incidencia de neurotoxicidad grave. La neuropatía periférica puede producirse tras el primer ciclo y puede empeorar al aumentar la exposición a paclitaxel. En unos pocos casos, la neuropatía periférica fue la causa de la suspensión de paclitaxel. Los síntomas sensoriales habitualmente mejoraron o se resolvieron pocos meses después de la suspensión de paclitaxel. Las neuropatías preexistentes resultantes de tratamientos anteriores no son una contraindicación para el tratamiento con paclitaxel.

En ocho ensayos clínicos publicados (8 ensayos de Fase III) que incluyeron a 4.735 pacientes con cáncer de ovario avanzado y en doce ensayos clínicos publicados (un ensayo numeroso de Fase II y once ensayos de Fase III) que incluyeron 4.315 pacientes con CPNM tratados con paclitaxel y regímenes que contenían platino, se observaron efectos no deseables comparables a los del tratamiento con paclitaxel como agente único. Asimismo, en casos muy raros se produjo íleo, efectos sobre el aclaramiento de creatinina, electrolitos anormales (p.ej. hiponatremia, hipomagnesemia), hiperglucemia, tos y neumonía.

En casos muy raros se ha descrito neumonitis en pacientes que recibían radioterapia concomitante y/o gemcitabina.

### *Sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA*

Las siguientes reacciones adversas se refieren a 107 pacientes con SIDA-KS tratados con 100 mg/m<sup>2</sup> de Paxene administrado en forma de perfusión de 3 horas como quimioterapia de segunda línea en un estudio clínico y que posiblemente o probablemente estaban relacionadas con Paxene. Salvo en el caso de reacciones hematológicas y hepáticas (véase más arriba), generalmente la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas en los pacientes con SIDA-KS fueron similares a las observadas en pacientes con otros tumores sólidos tratados con paclitaxel en monoterapia.

La aplasia medular fue la principal toxicidad limitante de la dosis de Paxene. Se produjo neutropenia grave (< 500 células/mm<sup>3</sup>) en el 20 % y 39 % de los pacientes durante el primer ciclo de tratamiento y durante todo el período de tratamiento, respectivamente. La neutropenia estuvo presente durante  $\geq 7$  días en el 41 % y durante 30-35 días en el 8 % de los pacientes. La neutropenia desapareció a los 35 días en todos los pacientes a los que se hizo seguimiento. La incidencia de neutropenia de Grado 4 con una duración de 7 días o más fue del 22 %. Se describió fiebre neutropénica relacionada con Paxene en el 14 % de los pacientes. Se produjeron tres episodios sépticos (2,8 %) durante la administración de Paxene que estuvieron relacionados con el medicamento y que resultaron ser mortales. Se observó trombocitopenia en el 50 % de los pacientes y fue grave (< 50.000 células/mm<sup>3</sup>) en el 9 %. En < 3 % de

los pacientes se registraron episodios hemorrágicos relacionados con Paxene, siendo la hemorragia localizada. Se observó anemia ( $Hb < 11 \text{ g/dl}$ ) en 61 % de los pacientes y fue grave ( $Hb < 8 \text{ g/dl}$ ) en el 10 %. Fueron necesarias transfusiones sanguíneas en el 21 % de los pacientes.

Entre los pacientes (> 50 % que tomaban inhibidores de la proteasa) con función hepática inicial normal, un 28 %, 43 % y 44 % presentaron un aumento de la bilirrubina, la fosfatasa alcalina y la AST (SGOT), respectivamente. Para cada uno de estos parámetros, los aumentos fueron graves en el 1 % de los casos.

#### 4.9 Sobredosis

No existe ningún antídoto para una sobredosificación de Paxene. En ese caso, el paciente debe ser monitorizado y recibir un tratamiento para las principales toxicidades esperadas que son la supresión de la médula ósea, la mucositis y las neuropatías periféricas.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: taxanos, código ATC: L01CD01.

La sustancia activa contenida en Paxene es el paclitaxel. El mecanismo exacto de la acción antitumoral del paclitaxel no se conoce. Se piensa que favorece la unión de microtúbulos a partir de los dímeros de la tubulina, impidiendo la despolimerización. La estabilización da lugar a la inhibición de la dinámica habitual de reorganización de la red microtubular, esencial para las funciones de interfase y de mitosis celular. Además el paclitaxel induce la formación de haces de microtúbulos durante todo el ciclo celular y la creación de múltiples ásteres de microtúbulos durante la mitosis.

##### Cáncer metastático de mama

En un estudio multicéntrico, abierto en Fase III, en el cual participaron 172 mujeres, se investigó la eficacia y seguridad de Paxene ( $175 \text{ mg/m}^2$  administrado durante 3 horas en intervalos de tres semanas) en el cáncer metastático de mama refractario. La tasa de respuesta clínica fue del 18,5 %, la mediana del tiempo de progresión fue de 2,8 meses (IC: 2,1-3,3 meses) y la mediana del tiempo de supervivencia fue 9,9 meses (IC: 7,8-13,1 meses). Los resultados obtenidos con Paxene son prácticamente similares a los publicados en estudios de Fase III de paclitaxel.

##### Cáncer avanzado de ovario (tratamiento de primera línea)

Se evaluó la eficacia y seguridad de paclitaxel en dos ensayos principales controlados, randomizados (frente a ciclofosfamida  $750 \text{ mg/m}^2$  / cisplatino  $75 \text{ mg/m}^2$ ). En el primer ensayo, más de 650 pacientes con cáncer de ovario primario de grado IIb-c, III o IV, recibieron un máximo de 9 ciclos de tratamiento de paclitaxel ( $175 \text{ mg/m}^2$  durante más de 3 horas) seguido de cisplatino ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) o control. El segundo ensayo importante evaluó un máximo de 6 ciclos de paclitaxel ( $135 \text{ mg/m}^2$  durante 24 horas) seguido de cisplatino ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) o control en más de 400 pacientes con cáncer de ovario primario de grado III/IV, con >1 cm de enfermedad residual tras laparotomía exploradora o con metástasis distantes. Aunque no se compararon directamente entre sí las dos diferentes posologías de paclitaxel, en ambos ensayos los pacientes tratados con paclitaxel en combinación con cisplatino presentaron un tiempo hasta la progresión significativamente mayor (Estudio 1: mediana 15,3 meses frente a 11,5 meses,  $p < 0,001$ ; Estudio 2: mediana 17 meses frente a 13 meses,  $p < 0,001$  y un tiempo de supervivencia mayor (Estudio 1: mediana 36 meses frente a 26 meses,  $p = 0,0016$ ; Estudio 2: mediana 36 meses frente a 24 meses,  $p < 0,001$ ) y en el Estudio 1 un porcentaje de respuesta significativamente mayor (Estudio 1: 59 % frente a 45 %,  $p = 0,014$ ; Estudio 2: 60 % frente a 50 %, NS), cuando se comparaba con el tratamiento estándar. En las pacientes con cáncer avanzado de ovario a las que se les administró una perfusión de paclitaxel/cisplatino de 3 horas

se observó una mayor neurotoxicidad, artralgia/mialgia, pero una menor mielosupresión en comparación con las pacientes que habían recibido ciclofosfamida/cisplatino.

#### Cáncer metastático de ovario (tratamiento de segunda línea)

En un estudio multicéntrico, abierto en Fase II extendida, en el cual participaron 120 mujeres, se investigó la eficacia y seguridad de Paxene (175 mg/m<sup>2</sup> administrado durante 3 horas en intervalos repetidos de tres semanas) en el cáncer metastático avanzado de ovario. La tasa de respuesta clínica fue 21,7 % (IC: 14,7 - 31,1 %), la mediana del tiempo de progresión fue de 4,1 meses (IC: 3,3 - 4,9 meses) y la mediana del tiempo de supervivencia fue 13,4 meses (IC: 11,5 - 15,0 meses). Los resultados obtenidos con Paxene son prácticamente similares a los de los estudios de fase III de paclitaxel publicados.

#### Carcinoma de pulmón no microcítico

La eficacia de la combinación paclitaxel/cisplatino se ha demostrado en dos ensayos randomizados, controlados en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastático.

En el primer estudio, 332 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastático fueron randomizados para recibir cisplatino (80 mg/m<sup>2</sup>) en combinación con tenipósido (100 mg/m<sup>2</sup>; n= 166) o cisplatino (80 mg/m<sup>2</sup>) y paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>; n= 166). No se produjo ninguna ventaja en la supervivencia (9,5 frente a 9,9 meses) o en la supervivencia sin progresión (5,1 frente a 5,0 meses) con cisplatino/paclitaxel frente a cisplatino/tenopósido. Sin embargo, los elevados porcentajes de respuesta (37 % frente a 26 %), el menor número de efectos secundarios globales y la mejoría en la calidad de vida a corto plazo con cisplatino/paclitaxel frente a cisplatino/tenopósido, se consideraron resultados importantes en una población paliativa. La neurotoxicidad periférica de Grado 2 ó 3 se observó más frecuentemente con cisplatino/paclitaxel (29 % frente a 6 %).

En el segundo estudio, 599 pacientes con enfermedad de grado IIIB o IV se randomizaron para recibir cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) y etopósido (100 mg/m<sup>2</sup>; n= 200) o cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) y una dosis baja de paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup>; n= 198) o cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) y una dosis alta de paclitaxel (250 mg/m<sup>2</sup>) con G-CSF (n= 201). La mediana de la supervivencia en cada grupo que contenía paclitaxel no fue significativamente diferente en comparación con etopósido/cisplatino (p= 0,097 y 0,090 para la dosis alta de paclitaxel y la dosis baja de paclitaxel, respectivamente). Con respecto a la supervivencia libre de progresión, se observaron resultados altamente significativos para el grupo de paclitaxel a dosis alta en comparación con etopósido/cisplatino (p= 0,007). Los porcentajes de respuesta favorecieron en gran medida a los grupos que contenían paclitaxel [13 %, 30 % y 26 % para el etopósido/cisplatino, dosis alta de paclitaxel (p< 0,001 frente a etopósido/cisplatino) y los regímenes de paclitaxel a dosis baja (p= 0,003 frente a etopósido/cisplatino), respectivamente]. Una mayor proporción de pacientes tratados con paclitaxel tuvieron una mejor calidad de vida a corto plazo. Sin embargo, la neurotoxicidad de Grado 3 fue significativamente más común en el grupo de dosis alta de paclitaxel frente a etopósido/cisplatino (40 % frente a 21 %).

#### Sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA:

La eficacia y seguridad de Paxene se investigaron en un único estudio no comparativo de 107 pacientes con SK avanzado, tratados previamente con quimioterapia sistémica. En el estudio, la mayoría de los pacientes habían recibido factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). El criterio de valoración primario fue la mejor respuesta tumoral. Se administró a los pacientes una perfusión de 3 horas de Paxene 100 mg/m<sup>2</sup> cada 14 días. De los 107 pacientes, 63 se consideraron resistentes a las antraciclinas liposomales. Este subgrupo de pacientes se consideró que constituía la población de eficacia principal.

La tasa de éxito global (respuesta completa o parcial) después de 15 ciclos de tratamiento fue del 57 % (IC: 44 - 70 %) en pacientes resistentes a las antraciclinas liposomales. Más de la mitad de las respuestas

fueron evidentes después de los tres primeros ciclos de tratamiento. En pacientes resistentes a antraciclinas liposomales, los porcentajes de respuesta fueron comparables para los pacientes que nunca habían recibido un inhibidor de la proteasa (55,6 %) y para aquellos que habían recibido uno como mínimo 2 meses antes del tratamiento con Paxene (60,9 %).

La mediana del tiempo hasta la progresión en la población principal fue 468 días (95 % IC 257 -NE). La mediana de la supervivencia para Paxene no se pudo calcular, aunque el límite inferior del 95 % fue 617 días en los pacientes de la población principal.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración intravenosa del producto, las concentraciones plasmáticas disminuyen de manera bifásica o trifásica. La disposición del paclitaxel es no-lineal (dependiendo de la concentración), es decir que la tasa de exposición del organismo al producto aumenta más de lo que podría preverse con el aumento de la dosis.

Según los estudios *in vitro*, la tasa de unión a proteínas plasmáticas varía de 88 a 98 %. A pesar de este valor elevado, el paclitaxel se distribuye ampliamente en los tejidos.

### Cáncer metastático de mama

Los parámetros farmacocinéticos de paclitaxel a dosis de, 175 mg/m<sup>2</sup> administrados durante 3 horas a 13 pacientes con cáncer de mama fueron los siguientes: la concentración máxima (C<sub>max</sub>) fue 3,890 ng/ml, el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo (AUC) fue 14,090 ng/h/ml y el aclaramiento (CL) fue 13.3 l/h/m<sup>2</sup>.

### Cáncer metastático de mama o cáncer de ovario

Los parámetros farmacocinéticos de paclitaxel a dosis de, 175 mg/m<sup>2</sup> administrados durante 3 horas a 5 pacientes con cáncer de mama y a 3 pacientes con cáncer de ovario fueron los siguientes: la concentración máxima (C<sub>max</sub>) fue 4.213 ng/ml, el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo (AUC) fue 12.603 ng·h/ml y el aclaramiento (CL) fue 20,4 l/h/m<sup>2</sup>.

La excreción renal sólo tiene una importancia menor en la eliminación total ya que como promedio sólo el 10 % de la dosis se excreta por la orina sin sufrir modificación. La principal vía de eliminación es su metabolismo, seguido de la eliminación biliar; en 6 pacientes, entre el 39 y el 87 % de la dosis intravenosa (175 mg/m<sup>2</sup>) fue excretada en las heces, con un promedio de tan sólo 10 % de la dosis excretada como paclitaxel no modificado. Se han detectado varios metabolitos pero sólo tres de ellos han podido ser identificados: 6 alfa-hidroxi-paclitaxel, 3'-para-hidroxi-paclitaxel y 6 alfa, 3'-para-dihidroxi-paclitaxel. 6 alfa-hidroxi-paclitaxel es el componente principal que ha sido excretado en las heces. Estudios *in vitro* han demostrado que CYP 2C8 y 3A4 están implicados respectivamente, en la formación del 6 alfa-hidroxi-paclitaxel y del 3'-para-dihidroxi-paclitaxel.

### Sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA

Tras la administración de una dosis intravenosa de 100 mg/m<sup>2</sup> administrada como perfusión de 3 horas a 19 pacientes con sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA, las concentraciones máximas alcanzadas oscilaron de 761 a 2.860 ng/ml (media 1.530) y la media del área debajo de la curva de la concentración plasmática respecto al tiempo (AUC) fue de 5.619 ng/h/ml (intervalo 2.609 - 9.428). El aclaramiento fue 20,6 l/h/m<sup>2</sup> (intervalo 11-38) y el volumen de distribución fue 291 l/m<sup>2</sup> (intervalo 121-638). El promedio de la semivida de eliminación terminal fue de 23,7 horas (intervalo 12-33).

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

#### *Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad*

Los estudios han demostrado que el paclitaxel tiene una acción mutagénica *in vivo* (test sobre micronúcleos en ratones); sin embargo no ha inducido ninguna mutación en el test de Ames o en el test de mutación genética CHO/HGPRT (Chinese hamster ovary/hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase). El potencial carcinógeno del paclitaxel no ha sido objeto de estudio. No obstante, el paclitaxel pertenece a una clase de sustancias potencialmente carcinógenas por su mecanismo de acción. Además, se sabe que el paclitaxel ocasiona una disminución de la fertilidad y una toxicidad para el feto en la rata, a dosis bajas (0,6 mg/kg/día). Los estudios llevados a cabo en animales indican que el paclitaxel produce efectos adversos e irreversibles en los órganos reproductores masculinos, a niveles clínicamente relevantes.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Aceite de ricino polioxietileno,  
Ácido cítrico (anhidro)  
Etanol

### 6.2 Incompatibilidades

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

No se aconseja que el producto no diluido esté en contacto con equipos o aparatos de PVC utilizados en la preparación de las soluciones para perfusión. Para minimizar la exposición del paciente al DEHP [di-(2-etilhexil)ftalato], que podría proceder de bolsas o de recipientes de PVC, las soluciones de Paxene diluidas se deben conservar en botellas (de vidrio o de polipropileno) o en bolsas de plástico (de polipropileno o de poliolefina) y administrar por medio de equipos de inyección de polietileno.

### 6.3 Periodo de validez

Vial cerrado: 2 años.

La estabilidad química, física y microbiológica del producto no empleado, producto no diluido que queda en el vial, ha sido demostrada hasta 28 días cuando es conservado a temperatura inferior a 25 °C. Otros periodos de tiempo y condiciones de conservación, serán responsabilidad del usuario. El medicamento no empleado debe eliminarse de acuerdo con los procedimientos establecidos para los agentes citotóxicos.

Tras la dilución, la estabilidad química y física durante su uso en bolsas de perfusión de polipropileno se ha demostrado hasta 24 horas a temperatura inferior a 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto diluido debería emplearse inmediatamente. Si no es así, el tiempo de conservación y las condiciones previas a su empleo, serán responsabilidad del usuario y normalmente no deberían exceder 24 horas de 2 a 8 °C, a menos que la dilución se haya efectuado en condiciones asépticas controladas y validadas.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

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

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

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente (tipo I) de 5 ml provisto de una cápsula flip-off, que contiene 30 mg de concentrado.

Vial de vidrio transparente (tipo I) de 20 ml provisto de una cápsula flip-off, que contiene 100 mg de concentrado.

Vial de vidrio transparente (tipo I) de 30 ml provisto de una cápsula flip-off, que contiene 150 mg de concentrado.

Vial de vidrio transparente (tipo I) de 50 ml provisto de una cápsula flip-off, que contiene 300 mg de concentrado.

Existen cuatro formatos diferentes: vial de 30 mg/5 ml, vial de 100 mg/16,7 ml, vial de 150 mg/25 ml y vial de 300 mg/50 ml envasados en una caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6 Instrucciones de uso y manipulación y eliminación

Para un solo uso. Desechar el contenido restante después del primer uso.

### Precauciones de preparación y de administración

El paclitaxel es un medicamento anticanceroso citotóxico; Paxene, por lo tanto, como todo compuesto tóxico se debe manipular con precaución. Se recomienda utilizar guantes, gafas y vestimenta protectora. En caso de contacto de la solución de Paxene con la piel, lavar inmediata y minuciosamente la parte concernida con agua y jabón. En caso de contacto de la solución de Paxene con las mucosas, aclarar abundantemente con agua. Paxene debe prepararse y administrarse exclusivamente por personal cualificado para la manipulación de agentes citotóxicos. Paxene no debe ser manipulado por mujeres embarazadas.

### Preparación para perfusión intravenosa

La solución para perfusión de Paxene se debe diluir antes de ser perfundida. Paxene se debe diluir en una solución para perfusión de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9 %), una solución inyectable de 50 mg/ml de glucosa (5 %) o en una solución inyectable de 50 mg/ml de glucosa (5 %) en solución Ringer para obtener una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml. Tras la dilución, la estabilidad en uso química y física del producto en bolsas de polipropileno ha sido demostrada durante al menos 24 horas a temperatura inferior a 25 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto diluido deber emplearse inmediatamente. Si no es el caso, el tiempo de almacenamiento y condiciones utilizadas son responsabilidad de usuario y normalmente no deben superar las 24 horas a una temperatura comprendida entre 2 a 8 °C, excepto en caso de dilución en condiciones asépticas y validadas.

Los medicamentos parenterales se deben examinar visualmente antes de su administración respecto a la presencia de partículas o cualquier decoloración. Durante la preparación, la solución puede verse turbia, debido al vehículo utilizado en la fórmula.

Las soluciones de Paxene se deben preparar y conservar en envases de vidrio, polipropileno o poliolfen. Se deben usar equipos de administración que no contienen PVC, por ejemplo, los que están recubiertos de polietileno.



Paxene debe ser administrado a través de un filtro compuesto de una membrana microporosa no superior a de 0,22 µm. El uso de dispositivos con filtro que incorporan pequeños tubos de entrada y de salida recubiertos de PVC no han dado lugar a una extracción importante de DEHP.

Manipulación y eliminación

Es indispensable respetar los procedimientos de manipulación y eliminación de los medicamentos citotóxicos.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Norton Healthcare Limited  
Albert Basin, Royal Docks  
London E16 2QJ  
Reino Unido

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

EU/1/99/113/001 para 30 mg/5 ml  
EU/1/99/113/002 para 150 mg/25 ml  
EU/1/99/113/003 para 100 mg/16,7 ml  
EU/1/99/113/004 para 300 mg/50 ml

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

Fecha de la primera autorización: 19 julio de 1999.  
Fecha de la última renovación: 19 julio de 2009.

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

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

**ANEXO II**

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento con autorización anulada

**A. TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

IVAX Pharmaceutical UK  
Aston Lane North  
Preston Brook  
Runcorn  
Cheshire  
Reino Unido

IVAX Pharmaceuticals s.r.o.  
Ostravská 29/305  
747 70 Opava  
Komárov  
República Checa

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

**B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Véase anexo I: resumen de las características del producto, sección 4.2).

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

**A. ETIQUETADO**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTÓN PAXENE 30 mg/5 ml**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Paxene 6 mg/ml de concentrado para solución para perfusión  
paclitaxel

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Un vial contiene 6 mg/ml de paclitaxel (30 mg de paclitaxel en 5 ml)

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: aceite de ricino polioxietilenado; ácido cítrico (anhidro) y 49,7 % (v/v) de etanol. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Concentrado para solución para perfusión  
30 mg/5 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

ADVERTENCIA: es necesario diluir  
Para un solo uso.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

La estabilidad química, física y microbiológica del producto no empleado, producto no diluido que queda en el vial, ha sido demostrada hasta 28 días cuando es conservado a temperatura inferior a 25 °C.

Tras la dilución, la estabilidad química y física durante su uso en bolsas de perfusión de polipropileno se ha demostrado hasta 24 horas a temperatura inferior a 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto diluido debería emplearse inmediatamente

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a una temperatura superior a 25 °C.  
Conservar el vial en el embalaje exterior.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

Desechar cualquier contenido que no se use según las prácticas para agentes citotóxicos.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Norton Healthcare Limited  
Albert Basin,  
Royal Docks  
Londres E16 2QJ  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/99/113/001

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. BRAILLE**

Se acepta justificación para no incluir el Braille

Medicamento con autorización anulada



**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS**

**TEXTO DEL VIAL DE PAXENE 30 mg/5 ml**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Paxene 6 mg/ml de concentrado para solución para perfusión  
paclitaxel  
Vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD::

**4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote

**5. OTROS**

30 mg/5 ml  
ADVERTENCIA: es necesario diluir

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTÓN PAXENE 100 mg/16,7 ml**

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

Paxene 6 mg/ml de concentrado para solución para perfusión  
paclitaxel

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Un vial contiene 6 mg/ml de paclitaxel (100 mg de paclitaxel en 16,7 ml)

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: aceite de ricino polioxietilenado; ácido cítrico (anhidro) y 49,7 % (v/v) de etanol. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Concentrado para solución para perfusión  
100 mg/16,7 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

ADVERTENCIA: es necesario diluir  
Para un solo uso.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

La estabilidad química, física y microbiológica del producto no empleado, producto no diluido que queda en el vial, ha sido demostrada hasta 28 días cuando es conservado a temperatura inferior a 25 °C.

Tras la dilución, la estabilidad química y física durante su uso en bolsas de perfusión de polipropileno se ha demostrado hasta 24 horas a temperatura inferior a 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto diluido debería emplearse inmediatamente

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a una temperatura superior a 25 °C.  
Conservar el vial en el embalaje exterior.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

Desechar cualquier contenido que no se use según las prácticas para agentes citotóxicos.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Norton Healthcare Limited  
Albert Basin,  
Royal Docks  
Londres E16 2QJ  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/99/113/003

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. BRAILLE**

Se acepta justificación para no incluir el Braille

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**TEXTO DEL VIAL DE PAXENE 100 mg/16,7 ml**

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Paxene 6 mg/ml de concentrado para solución para perfusión  
paclitaxel  
Vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**5. OTROS**

100 mg/16,7 ml  
ADVERTENCIA: es necesario diluir

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTÓN PAXENE 150 mg/25 ml**

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

Paxene 6 mg/ml de concentrado para solución para perfusión  
paclitaxel

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Un vial contiene 6 mg/ml de paclitaxel (150 mg de paclitaxel en 25 ml)

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: aceite de ricino polioxietilenado; ácido cítrico (anhidro) y 49,7 % (v/v) de etanol. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Concentrado para solución para perfusión  
150 mg/25 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

ADVERTENCIA: es necesario diluir  
Para un solo uso.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

La estabilidad química, física y microbiológica del producto no empleado, producto no diluido que queda en el vial, ha sido demostrada hasta 28 días cuando es conservado a temperatura inferior a 25 °C.

Tras la dilución, la estabilidad química y física durante su uso en bolsas de perfusión de polipropileno se ha demostrado hasta 24 horas a temperatura inferior a 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto diluido debería emplearse inmediatamente

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a una temperatura superior a 25 °C.  
Conservar el vial en el embalaje exterior.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

Desechar cualquier contenido que no se use según las prácticas para agentes citotóxicos.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Norton Healthcare Limited  
Albert Basin,  
Royal Docks  
Londres E16 2QJ  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/99/113/002

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. BRAILLE**

Se acepta justificación para no incluir el Braille

Medicamento con autorización anulada



**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**TEXTO DEL VIAL DE PAXENE 150 mg/25 ml**

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Paxene 6 mg/ml de concentrado para solución para perfusión  
paclitaxel  
Vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**5. OTROS**

150 mg/25 ml  
ADVERTENCIA: es necesario diluir

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR,**

**CARTÓN PAXENE 300 mg/50 ml**

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

Paxene 6 mg/ml de concentrado para solución para perfusión  
paclitaxel

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Un vial contiene 6 mg/ml de paclitaxel (300 mg de paclitaxel en 50 ml)

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: aceite de ricino polioxietilenado; ácido cítrico (anhidro) y 49,7 % (v/v) de etanol. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Concentrado para solución para perfusión  
300 mg/50 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

ADVERTENCIA: es necesario diluir  
Para un solo uso.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

La estabilidad química, física y microbiológica del producto no empleado, producto no diluido que queda en el vial, ha sido demostrada hasta 28 días cuando es conservado a temperatura inferior a 25 °C.

Tras la dilución, la estabilidad química y física durante su uso en bolsas de perfusión de polipropileno se ha demostrado hasta 24 horas a temperatura inferior a 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto diluido debería emplearse inmediatamente

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a una temperatura superior a 25 °C.  
Conservar el vial en el embalaje exterior.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

Desechar cualquier contenido que no se use según las prácticas para agentes citotóxicos.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Norton Healthcare Limited  
Albert Basin,  
Royal Docks  
Londres E16 2QJ  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/99/113/004

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. BRAILLE**

Se acepta justificación para no incluir el Braille

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**TEXTO DEL VIAL DE PAXENE 300 mg/50 ml**

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Paxene 6 mg/ml de concentrado para solución para perfusión  
paclitaxel  
Vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**5. OTROS**

300 mg/50 ml

ADVERTENCIA: es necesario diluir

Medicamento con autorización anulada

**B. PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### Paxene 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

Paclitaxel

#### Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es Paxene y para qué se utiliza
2. Antes de usar Paxene
3. Cómo usar Paxene
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Paxene
6. Información adicional

#### 1. QUÉ ES PAXENE Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Paxene forma parte de un grupo de medicamentos que se conocen por el nombre de agentes antineoplásicos. Estos agentes se emplean para tratar el cáncer.

Paxene concentrado para solución para perfusión se usa para tratar:

- El sarcoma de Kaposi avanzado vinculado al SIDA, cuando otros tratamientos (antraciclinas liposomales) que se han probado no han tenido éxito. Es un tumor que se produce debido a la proliferación de los vasos sanguíneos en la piel u órganos interiores, y suele aparecer formando zonas de color púrpuro a marrón oscuro, llanas o abultadas, en la piel.
- Cáncer avanzado de mama, cuando ciertos otros tratamientos (terapia estándar que incluye antraciclina) se han probado sin éxito o bien el paciente no puede recibirlos.
- Cáncer avanzado de ovario o tumor residual (> 1 cm) tras cirugía inicial, en combinación con cisplatino como tratamiento de primera línea.
- Cáncer avanzado de ovario, cuando ciertos otros tratamientos (terapia combinatoria que incluye platino y excluye taxanos) se han probado sin éxito (como tratamiento de segunda línea).
- Cáncer avanzado de pulmón no microcítico si potencialmente no es posible la cirugía curativa y/o radioterapia, en combinación con cisplatino. Existe información limitada que respalde el tratamiento de este trastorno.

## 2. ANTES DE USAR PAXENE

### No use Paxene

- si es hipersensible (alérgico) a paclitaxel o a cualquiera de los demás componentes de Paxene.
- si en algún momento ha tenido problemas de hígado.
- si se le ha informado que tiene un recuento muy bajo de células blancas sanguíneas.
- si ha sufrido una infección seria incontrolada.
- si está embarazada, podría estar embarazada en el futuro o si está dando de mamar.

### Tenga especial cuidado con Paxene

- Antes de comenzar el tratamiento con Paxene y durante el tratamiento, se le realizarán análisis rutinarios de sangre, para verificar que puede continuar el tratamiento con seguridad.
- El uso de Paxene no está recomendado para niños (menores de 18 años).
- Informe inmediatamente al médico en caso de padecer diarrea grave, o persistente o sangrienta durante o tras el tratamiento con Paxene. Esto podría ser una señal de una inflamación seria del intestino (colitis pseudomembranosa).
- Si experimenta un latido cardiaco irregular, mareo o debilidad durante el tratamiento.
- Si previamente se ha sometido a tratamiento con radiación (radioterapia) en el pecho (ver sección 4: Posibles efectos adversos).
- Si está tomando otros medicamentos que pudieran interactuar con paclitaxel (ver Uso de otros medicamentos).

### Uso de otros medicamentos

Consulte a su médico antes de recibir Paxene si usted:

- está tomando ritonavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapina (para el tratamiento del SIDA) o cualquier otro medicamento prescrito para su enfermedad;
- está tomando cualquier otro medicamento prescrito por un médico para cualquier enfermedad (p. ej., eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil, antifúngicos con imidazol, rifampicina, carbamacepina, fenitoína, fenobarbital);
- está tomando otros medicamentos que ha comprado para usted sin receta.

Si ya está siendo tratado con doxorubicina para el cáncer de mama, su primera dosis de paclitaxel se debe administrar 24 horas después de doxorubicina.

Paxene puede alterar el efecto de otros medicamentos a causa de su elevado contenido en alcohol. Si consulta con otro médico o visita otro hospital, recuerde informarles acerca de los fármacos que está tomando.

### Embarazo y lactancia

Informe a su médico si está embarazada, piensa que pudiera estarlo o está dando de mamar antes de recibir el tratamiento con Paxene. Paxene no puede usarse durante el embarazo, y las mujeres que reciban Paxene no pueden dar de mamar. Deberán adoptarse precauciones anticonceptivas apropiadas durante la terapia con Paxene.

Se aconseja a los pacientes masculinos tratados con Paxene que eviten procrear durante el tratamiento y hasta seis meses después de su finalización.

### Conducción y uso de máquinas



Paxene contiene alcohol. Por lo tanto, es posible que no pueda conducir ni utilizar máquinas con seguridad durante varias horas después del tratamiento. Consulte a su médico. Podrá conducir y utilizar máquinas en los periodos situados entre los tratamientos con Paxene, a menos que se sienta cansado o mareado.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de Paxene**

Este medicamento contiene aproximadamente 50 % de volumen de alcohol. Cada perfusión contiene hasta 21 g de alcohol. La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos y deberá tenerse en cuenta en pacientes con enfermedades del hígado o epilepsia. Después de una perfusión de Paxene, la cantidad de alcohol puede disminuir la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Paxene contiene aceite de ricino polioxietileno, el cual puede causar una reacción alérgica.

### **3. CÓMO USAR PAXENE**

El concentrado para solución para perfusión se diluirá y administrará lentamente por una vena durante unas tres horas salvo que se indique otra cosa. Se calcularán las cantidades (o dosis) de Paxene dependiendo de su superficie corporal en metros cuadrados ( $m^2$ ) y también se tendrá en cuenta el resultado de sus análisis sanguíneos y de su estado de salud. En caso necesario su médico ajustará la dosis durante el tratamiento.

#### **Sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA**

La dosis normal de Paxene es  $100 \text{ mg}/m^2$  de superficie corporal. Se le administrará Paxene cada dos semanas, siempre que los resultados de sus análisis sanguíneos demuestren que es seguro continuar con el tratamiento.

#### **Cáncer avanzado de mama y ovario diseminado (tratamiento de segunda línea)**

La dosis normal de Paxene es  $175 \text{ mg}/m^2$  de superficie corporal. Se le administrará Paxene cada tres semanas, siempre que los resultados de sus análisis sanguíneos demuestren que es seguro continuar con el tratamiento.

#### **Cáncer avanzado de ovario (tratamiento de primera línea)**

Se pueden administrar dos dosis de Paxene: Paxene a dosis de  $175 \text{ mg}/m^2$  de superficie corporal administrado como una perfusión de 3 horas por una vena, seguido de otro medicamento, cisplatino, cada tres semanas; otra posibilidad es administrar Paxene a dosis de  $135 \text{ mg}/m^2$  en forma de perfusión durante 24 horas, seguido de cisplatino, cada tres semanas. La continuación del tratamiento dependerá de los resultados de sus análisis sanguíneos que demostrarán si es seguro continuar con el tratamiento.

#### **Cáncer de pulmón no microcítico**

La dosis habitual de Paxene es  $175 \text{ mg}/m^2$  de superficie corporal, seguido de cisplatino cada tres semanas. Se le administrará este tratamiento siempre que los resultados de sus análisis sanguíneos demuestren que es seguro continuar con el tratamiento.

Para ayudar a evitar las reacciones alérgicas mientras se le administra la inyección, se le dará medicación antes de que comience el tratamiento. Se le administrará dexametasona (un esteroide) doce, y luego cada seis horas antes de su perfusión, en forma de un comprimido para tragar, o en forma de inyección.

Media hora a una hora antes de la perfusión, se le administrarán dos tipos distintos de inyección (un antihistamínico y un antagonista H<sub>2</sub>).

Solamente se le administrará la perfusión bajo supervisión médica y se le controlará con regularidad mientras recibe la perfusión para controlar su reacción frente al fármaco. Si tiene antecedentes de problemas cardíacos, posiblemente se le controlará el ritmo cardíaco. Si ocurriera cualquier problema durante la perfusión, el personal médico estará disponible para adoptar las medidas necesarias.

#### 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Paxene puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Los efectos secundarios podrían ocurrir mientras está recibiendo Paxene o después del tratamiento. Durante el tratamiento, deberá informar al personal médico si no se siente bien. Si esto ocurre entre ciclos de tratamientos después de que su tratamiento ha terminado, informe a su médico o farmacéutico lo antes posible.

La frecuencia de los posibles efectos adversos enumerados a continuación se define empleando las siguientes expresiones convencionales:

- muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 personas)
- frecuentes (afectan de 1 a 10 de cada 100 personas)
- poco frecuentes (afectan de 1 a 10 de cada 1.000 personas)
- raras (afectan de 1 a 10 de cada 10.000 personas)
- muy raras (afectan a menos de 1 de cada 10.000 personas)
- desconocidos (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Se enumeran a continuación los efectos adversos muy frecuentes:

- Infecciones – lo que puede asociarse con sensación de calor (fiebre) o frío (escalofríos), dolor de garganta e infección por hongos en la boca (candidiasis oral)
- Reacciones alérgicas leves incluyendo rubor y erupción en la piel
- Bajada de tensión arterial, lo que puede hacerle sentir mareado al levantarse
- Trastornos de la alimentación incluyendo anorexia
- Trastornos nerviosos que incluyen sensación de hormigueo o pinchazos en manos y pies
- Náuseas y vómitos
- Diarrea leve, estreñimiento y dolor de estómago
- Caída de cabello
- Debilidad en las articulaciones o en los músculos, dolor o pérdida de sensibilidad en las piernas
- Puede ocurrir dolor e inflamación alrededor del lugar de la inyección

Se enumeran a continuación los efectos adversos frecuentes:

- Síntomas gripales
- Descenso transitorio de la cantidad de leucocitos que puede hacer que desarrolle una infección
- Descenso de la cantidad de plaquetas que puede causar hemorragias inesperadas (por ejemplo, sangrado de la nariz) o contusiones inexplicables
- Sensación de dolor corporal
- Sensación de mareo
- Sensación de agitación
- Falta de sueño

- Mal sabor de boca
- Pérdida de equilibrio o tambalearse
- Dolor de cabeza
- Zumbido en los oídos
- Ritmo anormal del corazón
- Sensación de mareo
- Enrojecimiento o sofoco en la piel
- Dificultad en la respiración
- Hemorragia nasal
- Sequedad y úlceras en la boca
- Indigestión
- Decoloración de las deposiciones
- Cambios en la piel y uñas
- Descamación leve de la piel asociado con sequedad, erupción y acné
- Dolor de huesos y espalda, así como calambres en las piernas
- Dolor al orinar
- Reacciones en el lugar de la inyección asociado a dolor, hinchazón y endurecimiento alrededor del lugar de la inyección. Paxene también puede salirse de la vena y producir infección o ulceración de la piel de alrededor.
- Aumento de los niveles de algunos enzimas en sangre

Se enumeran a continuación los efectos adversos poco frecuentes:

- Infecciones graves tales como neumonía
- Anemia grave
- Sensación de cansancio
- Piel pálida
- Deshidratación, pérdida de peso o aumento de peso
- Dolor fuerte en el pecho, latido cardíaco irregular, sensación de mareo y ataque al corazón
- Tensión arterial alta, coágulos e inflamación en las venas
- Coloración amarillenta de la piel y uñas

Se enumeran a continuación los efectos adversos raros:

- Infecciones tales como neumonía
- Hinchazón localizada de la piel
- Reacciones alérgicas graves (reacción anafiláctica), puede experimentar picor localizado e hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca, lengua o garganta
- Efectos sobre los nervios que controlan los músculos lo que produce debilidad en brazos y piernas
- Picor, erupción con enrojecimiento en la piel
- Problemas en los pulmones que incluye hinchazón y acumulación de líquidos, lo que puede producir problemas en la respiración

Se enumeran a continuación los efectos adversos muy raros:

- Leucemia aguda (un cáncer de la sangre)
- Reacciones alérgicas amenazantes para la vida (shock anafiláctico)
- Apariencia y sensación de confusión
- Enfermedad cerebral
- Diarrea persistente
- Ataques (convulsiones)

- Trastornos de la visión
- Pérdida de la audición
- Problemas de equilibrio
- Aumento del latido cardiaco
- Shock
- Estreñimiento
- Dolor abdominal producida por una acumulación de fluido en el abdomen (ascitis), inflamación del intestino, obstrucción intestinal, coágulos en los vasos sanguíneos del intestino y perforación de la pared intestinal
- Enfermedad del páncreas
- Enfermedad del esófago (conducto que lleva el alimento al estómago)
- Pérdida de apetito
- Irritación grave, lesiones y erupción de la piel
- Pérdida de las uñas de los dedos de las manos y de los pies – debe llevar protección de los pies y de las manos cuando se exponga al sol
- Daño hepático, coloración amarilla de la piel y niveles anormales de algunas enzimas hepáticas

En caso de sentir cualquier otro trastorno que no esté mencionado en este prospecto, informe a su médico o a su farmacéutico.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE PAXENE

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Paxene después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y el embalaje exterior después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

El concentrado para solución para perfusión se conservará en la farmacia en donde lo prepararán para que se lo administre un médico o enfermera. Tras la dilución, la estabilidad en uso química y física del producto en bolsas de polipropileno ha sido demostrada durante al menos 24 horas a temperatura inferior a 25 °C. Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no es el caso, el tiempo de almacenamiento y condiciones utilizadas son responsabilidad de usuario y normalmente no deben superar las 24 horas a una temperatura entre 2 a 8 °C.

No utilice Paxene si detecta partículas visibles o decoloración de la solución. La solución preparada puede parecer turbia.

Para un solo uso. Desechar cualquier contenido después del primer uso.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma le ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Paxene

El principio activo es paclitaxel 6 mg/ml (30 mg/5 ml, 100 mg/16,7 ml, 150 mg/25 ml, ó 300 mg/50 ml)  
Los demás componentes son aceite de ricino polioxi-etileno; ácido cítrico (anhidro) y alcohol.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Paxene es una solución transparente, incolora o ligeramente amarillenta, viscosa en viales que contienen 5 ml, 16,7 ml, 25 ml y 50 ml de concentrado.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la Autorización de comercialización

Norton Healthcare Limited  
Albert Basin  
Royal Docks  
London E16 2QJ  
Reino Unido.

### Fabricante

IVAX Pharmaceuticals s.r.o.  
Ostravská 29/305  
747 70 Opava  
Komárov  
República Checa

IVAX Pharmaceuticals UK  
Runcorn  
Cheshire  
Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

### België/Belgique/Belgien

S.A. Mayne Pharma (Benelux) N.V.  
Tel: + 32 2 332 0315

### Luxembourg/Luxemburg

S.A. Mayne Pharma (Benelux) N.V.  
Tel: + 32 2 332 0315

### България

IVAX Pharmaceuticals s.r.o.  
Tel: +420 553 641 111

### Magyarország

IVAX Drug Research Institute Ltd  
Tel.: +36 1399 3343

### Česká republika

IVAX Pharmaceuticals s.r.o.  
Tel: +420 553 641 111

### Malta

Norton Healthcare Ltd t/a IVAX Pharmaceuticals  
UK  
Tel.: +44 8705 02 03 04

### Danmark

### Nederland

IVAX Scandinavia AB  
Tlf.: +46 850666300

**Deutschland**

Mayne Pharma (Deutschland) GmbH  
D-85540 Haar  
Tel: +49 89 43 77 770

**Eesti**

IVAX Pharmaceuticals s.r.o  
Tel: +420 553 641 111

**Ελλάδα**

Norton Healthcare Ltd t/a IVAX Pharmaceuticals  
UK  
Τηλ.: +44 8705 02 03 04

**España**

Combino Pharm, S.L.  
Tel.: +34 93 480 88 33

**France**

Mayne Pharma (France) SAS  
Tel: + 33 1 41 11 28 50

**Ireland**

Mayne Pharma Plc  
Tel: + 44 1926 821 010

**Ísland**

Norton Healthcare Ltd t/a IVAX Pharmaceuticals  
UK  
Tel.: +44 8705 02 03 04

**Italia**

Mayne Pharma (Italia) s.r.l.  
Tel: +39 0 81 24 05 911

**Κύπρος**

Norton Healthcare Ltd t/a IVAX Pharmaceuticals  
UK  
Τηλ.: +44 8705 02 03 04

**Latvija**

IVAX Pharmaceuticals s.r.o  
Tel: +420 553 641 111

**Lietuva**

IVAX Pharmaceuticals s.r.o  
Tel: +370 525 26490

**Este prospecto fue aprobado el {fecha}**

S.A. Mayne Pharma (Benelux) N.V.  
Tel: + 32 2 332 0315

**Norge**

Mayne Pharma (Nordic) AB, Sverige  
Tel: + 46 8 672 85 00

**Österreich**

Norton Healthcare Ltd t/a IVAX Pharmaceuticals  
UK  
Tel.: +44 8705 02 03 04

**Polska**

IVAX Pharma Poland Sp. z.o.o.  
Tel: +48 22 742 04 25

**Portugal**

Mayne Pharma (Portugal) Lda  
Tel: + 351 21 485 7430

**România**

IVAX Pharmaceuticals s.r.o  
Tel: +420 553 641 111

**Slovenija**

Medis, d.o.o.  
Tel: +386 1 589 6900

**Slovenská republika**

IVAX Pharmaceuticals s.r.o  
Tel: +420 553 641 111

**Suomi/Finland**

Mayne Pharma (Nordic) AB, Ruotsi/Sverige  
Tel: + 46 8 672 85 00

**Sverige**

Mayne Pharma (Nordic) AB, Sverige  
Tel: + 46 8 672 85 00

**United Kingdom**

Mayne Pharma Plc  
Tel: + 44 1926 821 010

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

---

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

### **Información adicional para la preparación de la perfusión**

#### **Recomendaciones sobre su manipulación**

Paxene es un agente antineoplásico, al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, debe ser manipulado con el cuidado necesario. Se recomienda el uso de guantes, gafas y vestimenta protectora. Si la piel entrase en contacto con la solución de Paxene lavar inmediatamente la piel de forma minuciosa con agua y jabón. Si Paxene entrase en contacto con las membranas mucosas, se deben enjuagar minuciosamente las membranas con abundante agua. Paxene debe prepararse y administrarse exclusivamente por personal cualificado para la manipulación de agentes citotóxicos. Paxene no debe ser manipulado por mujeres embarazadas.

#### **Preparación de la solución para perfusión**

Paxene se debe diluir antes de la perfusión, en condiciones asépticas. Se debe diluir Paxene en una solución para perfusión de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9 %) en una solución inyectable de 50 mg/ml de glucosa (5 %) o en una solución inyectable de 50 mg/ml de glucosa (5 %) en solución Ringer para obtener una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml.

Tras la dilución, la estabilidad química y física durante el uso del producto en bolsas de polipropileno para perfusión ha sido demostrada durante al menos 24 horas a temperatura inferior a 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto diluido debería emplearse inmediatamente. Si no es así, el tiempo de conservación y las condiciones de almacenamiento previas a su empleo, serán responsabilidad del usuario y normalmente no deberían exceder de 24 horas de 2 a 8 °C, a menos que la dilución se haya efectuado en condiciones asépticas controladas y validadas.

La estabilidad química, física y microbiológica del producto no empleado, producto no diluido que queda en el vial, ha sido demostrada hasta 28 días cuando es conservado a una temperatura inferior a 25 °C. Otros periodos de tiempo y condiciones de conservación, serán responsabilidad del usuario.

Los productos parenterales se deben inspeccionar visualmente respecto a la presencia de partículas y decoloración antes de la administración. Después de la preparación, las soluciones pueden parecer opalescentes, atribuible a la formulación del solvente.

Cuando se preparan las soluciones en envases de PVC, puede haber un aumento del nivel de plastificante extraído, DEHP o ftalato de di-(2-etilhexilo) con el tiempo y la concentración. Por lo tanto, no se recomienda el uso de envases y equipos de administración elaborados de PVC plastificado.

Las soluciones de Paxene se deben preparar y conservar en envases de vidrio, polipropileno o poliolfen. Se deben usar equipos de administración que no contienen PVC, por ejemplo, los que están recubiertos de polietileno.

Paxene se debe administrar pasándolo a través de un filtro que contiene una membrana microporosa no superior a 0,22  $\mu\text{m}$ . El uso de dispositivos con filtro que incorporan pequeños tubos de entrada y salida recubiertos de PVC no ha dado lugar a en una extracción importante de DEHP.

### **Manipulación y eliminación**

Se debe cumplir con los procedimientos adecuados para la manipulación y eliminación de los medicamentos citotóxicos.

Medicamento con autorización anulada