

Mini-Bula – Paclitaxel

Paclitaxel 6mg/mL solução injetável. USO INTRAVENOSO. USO ADULTO. INDICAÇÕES:

Carcinoma de ovário¹: terapia de primeira linha em combinação com um composto de platina para o tratamento do carcinoma avançado de ovário. Terapia de segunda linha para o tratamento do carcinoma avançado de ovário. **Câncer de Mama²:** tratamento adjuvante do câncer de mama linfonodo positivo, administrado em sequência a uma terapia padrão combinada. Tratamento de primeira linha após recidiva da doença dentro de 6 meses de terapia adjuvante. A terapia anterior deve incluir uma antraciclina, a menos que clinicamente contraindicada. Terapia de primeira linha em câncer avançado ou metastático de mama, em combinação com trastuzumabe, em pacientes com super expressão do HER-2 em níveis de 2+ e 3+ como determinado por imunohistoquímica. Terapia de segunda linha após falha da quimioterapia combinada para doença metastática. A terapia anterior deve incluir uma antraciclina, a menos que clinicamente contraindicada. **Câncer de Não-pequenas Células do Pulmão³:** Tratamento de primeira linha em combinação com um composto de platina ou como agente único para o tratamento do câncer de não-pequenas células do pulmão em pacientes que não são candidatos a cirurgia e/ou radioterapia com potencial de cura. **Sarcoma de Kaposi:** Tratamento de segunda linha no sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS⁴. ¹ CID C56 – Neoplasia maligna do ovário. ² CID C50 – Neoplasia maligna da mama. ³ CID C34 – Neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões. ⁴ CID B21.0 – Doença pelo HIV resultando em sarcoma de Kaposi. **CONTRAINDICAÇÕES:** Paclitaxel é contraindicado em pacientes com histórico de reações graves de hipersensibilidade ao paclitaxel ou ao óleo de rícino polioxiethylado. Paclitaxel não deve ser administrado em pacientes com tumores sólidos que apresentem contagem de neutrófilos basal < 1.500 células/mm³ ou pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS com contagem de neutrófilos basal ou subsequente < 1.000 células/mm³ (vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Paclitaxel deve ser administrado sob a supervisão de um médico com experiência na utilização de agentes quimioterápicos. Paclitaxel deve ser administrado como infusão após diluição. Os pacientes devem ser tratados com corticosteroides, anti-histamínicos e antagonistas H₂ antes da administração de paclitaxel (vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Paclitaxel deverá ser administrado antes do composto de platina quando este for dado em combinação com um composto de platina. **Anafilaxia e Reações Graves de Hipersensibilidade:** Anafilaxia e reações graves de hipersensibilidade ocorreram comumente em pacientes recebendo paclitaxel. São caracterizadas por dispneia requerendo broncodilatadores, hipotensão necessitando de tratamento, angioedema ou urticária generalizada. Estas reações são provavelmente mediadas por histamina. Raras reações fatais ocorreram em alguns pacientes, apesar do pré-tratamento. Todos os pacientes devem ser pré-tratados com corticosteroides, difenidramina e antagonistas H₂ (vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Em caso de uma reação de hipersensibilidade grave, a infusão de paclitaxel deve ser descontinuada imediatamente e o paciente não deve receber novo tratamento com paclitaxel (vide 9. REAÇÕES ADVERSAS). **Toxicidade Hematológica:** A depressão da medula óssea (principalmente neutropenia) é dependente da dose e do esquema posológico e é a principal toxicidade dose-limitante dentro de um regime. A monitorização frequente do hemograma deve ser instituída durante o tratamento com paclitaxel. Paclitaxel não deve ser administrado a pacientes com contagem basal de neutrófilos < 1.500 células/mm³ (< 1.000 células/mm³ para pacientes com sarcoma de Kaposi). Em caso de neutropenia grave (< 500 células/mm³) durante um ciclo de paclitaxel, recomenda-se uma redução de 20% da dose em ciclos subsequentes (vide 9. REAÇÕES ADVERSAS e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). **Toxicidade Cardiovascular:** Foram observados casos de hipotensão, hipertensão e bradicardia durante a administração de paclitaxel. Os pacientes geralmente são assintomáticos e não requerem tratamento. Em casos graves, pode ser necessária a interrupção ou a descontinuação das infusões de paclitaxel a critério médico. Recomenda-se a monitorização frequente dos sinais vitais, particularmente durante a primeira hora de infusão de paclitaxel. A monitorização eletrocardiográfica contínua não é requerida, exceto para os pacientes com anormalidades sérias de condução. Quando paclitaxel for utilizado em combinação com trastuzumabe ou doxorrubicina para tratamento de câncer de mama metastático, é recomendado monitoramento da função cardíaca. (vide 9. REAÇÕES ADVERSAS). **Sistema Nervoso:** A ocorrência de neuropatia periférica é frequente, mas normalmente não é grave. Recomenda-se uma redução da dose de 20% nos ciclos subsequentes de PACLITAXEL nos casos de neuropatia grave (vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 9. REAÇÕES ADVERSAS). PACLITAXEL contém etanol desidratado. Devem ser considerados os possíveis efeitos do etanol no SNC e seus outros efeitos, em todos os pacientes. Crianças podem ser mais sensíveis aos

efeitos do álcool que os adultos (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Uso pediátrico**). **Este medicamento contém 49,7% (v/v) de álcool (etanol) e pode causar intoxicação, especialmente em crianças. Reação no local da injeção:** Até o momento, um tratamento específico para as reações devidas ao extravasamento é desconhecido. Dada a possibilidade de extravasamento, é aconselhável monitorar rigorosamente o local da infusão quanto a uma possível infiltração durante a administração da droga. **Uso pediátrico:** A segurança e a eficácia de paclitaxel em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Relataram-se casos de toxicidade do sistema nervoso central (SNC) (raramente associada à morte) em um estudo clínico em pacientes pediátricos nos quais se administrou paclitaxel por infusão intravenosa durante 3 horas com doses entre 350 mg/m² e 420 mg/m². A toxicidade é provavelmente devida à alta dose de etanol, veículo constituinte do paclitaxel, administrado em um curto período de infusão. O uso concomitante de anti-histamínicos pode intensificar este efeito. Embora um efeito direto do paclitaxel não possa ser descartado, as altas doses utilizadas neste estudo (duas vezes acima da dose recomendada para adultos) devem ser consideradas na avaliação da segurança de paclitaxel para uso nesta população. **Uso Geriátrico:** Dos 2228 pacientes que receberam paclitaxel em oito estudos clínicos que avaliaram sua segurança e eficácia no tratamento de câncer de ovário avançado, carcinoma de mama ou câncer de não-pequenas células do pulmão, e 1570 pacientes que foram randomizados para receber paclitaxel em um estudo de câncer adjuvante de mama, 649 pacientes (17%) tinham 65 anos ou mais, incluindo 49 pacientes (1%) com 75 anos ou mais. Na maioria dos estudos, a mielossupressão grave foi mais frequente em pacientes idosos; em alguns estudos, neuropatia grave foi mais comum em pacientes idosos. Em dois estudos clínicos em câncer de não-pequenas células de pulmão, os pacientes idosos tratados com paclitaxel apresentaram uma maior incidência de eventos cardiovasculares. A avaliação de eficácia pareceu similar em pacientes idosos e jovens; entretanto, a eficácia comparativa não pôde ser determinada com confiança devido ao pequeno número de pacientes idosos estudados. Em um estudo de tratamento de primeira linha de câncer de ovário, pacientes idosos apresentaram menor sobrevida mediana que pacientes jovens, mas nenhum outro parâmetro de eficácia favoreceu o grupo jovem. **Insuficiência Hepática:** Pacientes com insuficiência hepática podem apresentar risco de toxicidade aumentado, particularmente mielossupressão graus III-IV. O ajuste de dose é recomendado. Os pacientes devem ser bem monitorados quanto ao desenvolvimento de mielossupressão profunda. **Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade:** O potencial carcinogênico do produto não foi estudado. Demonstrou-se que paclitaxel é clastogênico in vitro (aberrações cromossômicas em linfócitos humanos) e in vivo (teste de micronúcleo em camundongos). Paclitaxel não foi mutagênico no teste de AMES ou no teste de mutação genética CHO/HGPRT. Ocorreu redução da fertilidade e do número de implantações e fetos vivos em ratos que receberam paclitaxel. O produto também se mostrou embriotóxico e fetotóxico em coelhos que receberam a droga durante a organogênese. **Gravidez:** Paclitaxel poderá causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. Paclitaxel mostrou ser embriotóxico e fetotóxico em coelhos, além de diminuir a fertilidade em ratos. Não existem estudos em mulheres grávidas. Mulheres em idade reprodutiva devem evitar a gravidez durante a terapia com paclitaxel. Se paclitaxel for utilizado durante a gestação ou se a paciente ficar grávida enquanto em tratamento com a droga, a paciente deverá ser informada sobre os perigos potenciais. **Categoria de risco na gravidez: D - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Lactação:** não se sabe se o paclitaxel é excretado no leite humano. Recomenda-se descontinuar a amamentação enquanto durar a terapia com paclitaxel. **Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê. Fertilidade:** Dado o potencial mutagênico de paclitaxel, é necessária uma contracepção efetiva para pacientes do sexo masculino e feminino durante o tratamento e até 6 meses após o fim do tratamento. Como paclitaxel pode diminuir a fertilidade masculina, a preservação do esperma pode ser considerada com o propósito de fecundidade posterior. **Imunizações:** O uso concomitante de paclitaxel com vacina de vírus vivos pode potencializar a replicação do vírus da vacina e/ou pode aumentar a reação adversa do vírus da vacina porque os mecanismos de defesa natural podem ser suprimidos pelo paclitaxel. A vacinação com vacinas de vírus vivos em pacientes recebendo paclitaxel pode resultar em infecção grave. A resposta dos anticorpos destes pacientes a vacinas pode estar diminuída. O uso de vacinas vivas deve ser evitado e o conselho de um especialista deve ser considerado (vide **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - Outras interações**). **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Cisplatina:** Em estudos clínicos combinados, a

mielossupressão foi mais acentuada e o clearance do paclitaxel foi reduzido em cerca de 20% quando se administrou paclitaxel após a cisplatina, comparativamente a paclitaxel administrado antes da cisplatina.

Substratos, Indutores, Inibidores do Citocromo P450 2C8 e 3A4: O metabolismo de paclitaxel é catalisado pelo citocromo P450, isoenzimas CYP2C8 e CYP3A4. Deve-se ter cuidado quando da administração de paclitaxel concomitantemente com conhecidos substratos, indutores (exemplo: rifanpicina, carbamazepina, fenitoína, enfavirenz, nevirapina) ou inibidores (exemplo: eritromicina, fluxetina, genfibrozil) do citocromo P450, isoenzimas CYP2C8 e CYP3A4.

Doxorrubicina: Efeitos relacionados à administração sequencial, caracterizados por episódios mais acentuados de neutropenia e estomatite foram observados com o uso combinado de paclitaxel e doxorrubicina quando se administrou paclitaxel antes da doxorrubicina e por períodos de infusão mais longos do que os recomendados. Os níveis plasmáticos de doxorrubicina (e de seu metabólito ativo doxorrubicinol) podem aumentar quando paclitaxel e doxorrubicina são utilizados em combinação. Entretanto, dados de um estudo utilizando doxorrubicina in bolus e infusão de paclitaxel por 3 horas não mostraram efeitos sequenciais nos padrões de toxicidade.

Outras interações: Há um risco aumentado de doença sistêmica fatal por vacina com o uso concomitante com vacinas vivas. Vacinas vivas não são recomendadas em pacientes imunodeprimidos (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Imunizações**).

REAÇÕES ADVERSAS: A frequência e a gravidade dos eventos adversos são geralmente similares entre os pacientes que receberam paclitaxel para o tratamento de câncer de ovário, mama, carcinoma de não-pequenas células de pulmão ou sarcoma de Kaposi. Entretanto, pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS podem sofrer com maior frequência e gravidade toxicidade hematológica, infecções (incluindo infecções oportunistas) e neutropenia febril. Estes pacientes necessitam de menor intensidade de dose e de cuidados de suporte.

Análise Agrupada dos Eventos Adversos Ocorridos em Estudos com o Agente Único - Toxicidades Hematológicas: Supressão da medula óssea foi a principal toxicidade dose-limitante de paclitaxel. Neutropenia, a mais importante toxicidade hematológica, foi dependente da dose e do esquema posológico e, em geral, rapidamente reversível. Entre as pacientes tratadas em um estudo FASE III no câncer de ovário como terapia de segunda linha, com infusão de três horas, a contagem de neutrófilos reduziu-se abaixo de 500 células/mm³ em 14% dos pacientes tratados com uma dose de 135 mg/m², comparado a 27% com uma dose de 175 mg/m² (p= 0,05). Neutropenia grave (< 500 células/mm³) foi mais frequente com infusão de 24 horas do que com infusão de 3 horas; a duração da infusão teve um maior impacto na mielodepressão do que a dose. A neutropenia não pareceu aumentar com a exposição cumulativa e não pareceu ser mais frequente ou mais grave em pacientes que haviam se submetido à radioterapia anterior. Ocorreu febre com frequência (12% de todos os ciclos de tratamento). Episódios infecciosos ocorreram frequentemente e foram fatais em 1% de todos os pacientes e incluíram sepse, pneumonia e peritonite. Infecções no trato urinário e no trato respiratório superior foram as complicações infecciosas relatadas com maior frequência. Na população de pacientes imunodeprimidos com estágio avançado de doença causada por HIV e sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS em estágio avançado, 61% dos pacientes relataram pelo menos uma infecção oportunista. O uso de terapia de suporte, incluindo o G-CSF, é recomendado para pacientes que sofrem de neutropenia grave. 20% dos pacientes apresentaram queda na contagem de plaquetas abaixo de 100.000 células/mm³ pelo menos uma vez durante o tratamento; 7% tiveram uma contagem de plaquetas < 50.000 células/mm³ no momento do seu pior nadir. Episódios de sangramento foram relatados em 4% de todos os ciclos e por 14% de todos os pacientes, mas a maioria dos episódios hemorrágicos era localizada e a frequência desses eventos não foi relacionada à dose ou ao esquema posológico de paclitaxel. Observou-se anemia (Hb <11 g/dL) em 78% dos pacientes, considerada grave (Hb <8 g/dL) em 16% dos casos. Não se observou nenhuma relação consistente entre a dose ou o esquema posológico e a frequência de anemia.

Reações de Hipersensibilidade: Todos os pacientes receberam pré-medicação antes da terapia com paclitaxel (vide **ADVERTÊNCIAS**). A dose ou o esquema posológico de paclitaxel não interferem na frequência e gravidade das reações de hipersensibilidade. No estudo FASE III para o tratamento de segunda linha do câncer de ovário, a infusão em 3 horas não foi associada a maior incidência de reações de hipersensibilidade, quando comparada a infusão de 24 horas. Reações de hipersensibilidade foram observadas em 20% dos ciclos e em 41% dos pacientes. Essas reações foram graves em menos de 2% dos pacientes e 1% dos ciclos. Os sintomas mais frequentes observados durante essas reações graves foram dispneia, rubor, dor no peito e taquicardia. Dor abdominal, dor nas extremidades, diaforese e hipertensão também são notadas. Reações de hipersensibilidade menores, principalmente rubor e reações cutâneas, não necessitaram de tratamento e não impediram a continuação da terapia com paclitaxel. Calafrios e dores nas costas em associação com reações de hipersensibilidade

foram reportados. **Cardiovasculares:** Ocorreu hipotensão, durante as 3 primeiras horas de infusão, em 12% de todos os pacientes e em 3 % de todos os ciclos administrados. Ocorreu bradicardia, durante as três primeiras horas de infusão, em 3% de todos os pacientes e 1% de todos os ciclos.

Anormalidades de condução cardíaca graves foram reportadas em <1% dos pacientes durante o tratamento com paclitaxel. Estes eventos incluíram síncope, anormalidades do ritmo cardíaco, hipotensão e trombose venosa. Se os pacientes desenvolverem anormalidades significativas de condução durante a administração de paclitaxel, terapia apropriada deve ser instituída e monitoramento eletrocardiográfico contínuo deve ser realizado durante a terapia subsequente com paclitaxel. Fibrilação atrial e taquicardia supraventricular foram reportadas. **Respiratórias:** Pneumonia intersticial, fibrose pulmonar e embolismo pulmonar foram reportadas. **Neurológicas:** A frequência e gravidade de manifestações neurológicas foram influenciadas por terapias prévias e concomitantes com agentes neurológicos. Em geral, a frequência e a gravidade das manifestações neurológicas foram dose-dependentes em pacientes recebendo paclitaxel como agente único. A frequência da neuropatia periférica aumenta com a dose cumulativa. Parestesia ocorre comumente na forma de hiperestesia. A neuropatia periférica foi a causa da descontinuação de paclitaxel em 1% de todos os pacientes. Sintomas sensoriais normalmente melhoraram ou desapareceram em alguns meses após a descontinuação de paclitaxel. Neuropatias pré-existentes resultando de terapias anteriores não são uma contraindicação para a terapia com paclitaxel. Outros eventos neurológicos graves relatados após a administração de paclitaxel (paclitaxel, além da neuropatia periférica) foram raros (<1%) e incluíram epilepsia do tipo grande mal, síncope, ataxia e encefalopatia. Neuropatia autonômica resultando em íleo paralítico foi reportada. Foram relatados também distúrbios do nervo óptico e/ou visuais (escotomas cintilantes), em particular nos pacientes que receberam doses mais altas que as recomendadas. Estes efeitos foram, em geral, reversíveis. Raros relatos na literatura sobre a anormalidade visual potencial em pacientes, tem sugerido lesão persistente do nervo óptico. Ocorreram relatos pós-comercialização de ototoxicidade (perda de audição e tinnitus). **Artralgia/ Mialgia:** Não há relação consistente entre dose ou esquema de tratamento com paclitaxel e a frequência ou gravidade de artralgia/mialgia. Sessenta por cento dos pacientes tratados apresentaram artralgia/mialgia; 8% apresentaram sintomas graves. Geralmente os sintomas foram transitórios e ocorreram dois ou três dias após administração de paclitaxel e cessaram dentro de poucos dias. A frequência e gravidade de sintomas musculoesqueléticos permaneceram inalterados durante o período de tratamento. **Hepáticas:** Necrose hepática e encefalopatia hepática foram relatadas. **Gastrintestinais:** Náuseas/vômitos, diarreia e mucosite de leves a moderadas foram relatados muito comumente por todos os pacientes. Mucosite foi dependente do esquema posológico e ocorreu com maior frequência com infusões de 24 horas do que com infusões de 3 horas. Obstrução gastrointestinal, perfuração intestinal, pancreatite, colite isquêmica, desidratação, esofagite, constipação e ascites foram reportadas. Relatos raros de enterocolite neutropênica (tiflíte), apesar da co-administração do G-CSF, foram observados em pacientes tratados com paclitaxel isolado e em combinação com outros agentes quimioterápicos. **Reações no Local da Injeção:** Durante a administração intravenosa, as reações no local da injeção foram normalmente leves e consistiram de edema, dor, eritema, flacidez, e endurecimento localizados; ocasionalmente extravasamento pode resultar em celulite. Descamação da pele e/ou peeling foram relatados, algumas vezes relacionados a extravasamento. Descoloração da pele também pode ocorrer. Estas reações foram observadas com maior frequência com infusões de 24 horas do que com infusões de 3 horas. A recorrência de reações cutâneas no local de um extravasamento anterior após a administração de paclitaxel em outro acesso venoso foi relatada. Eventos mais graves, como flebite, celulite, endurecimento, esfoliação da pele, necrose e fibrose foram reportados. Em alguns casos a ocorrência de reação no local da injeção deu-se durante uma infusão prolongada ou após um período de 1 semana a 10 dias. **Outros Eventos Clínicos:** A alopecia foi observada em quase todos os pacientes (87%). Foram observadas alterações transitórias na pele resultante da reação de hipersensibilidade relacionada ao paclitaxel, porém nenhuma outra toxicidade cutânea foi significativamente associada à administração de paclitaxel. Alterações nas unhas (mudanças de pigmentação ou descoloração do leito ungueal) foram incomuns (2%). Edema foi relatado em 21% dos pacientes (17% deles sem edema basal); somente 1% apresentou edema grave e nenhum paciente necessitou de descontinuação do tratamento. O edema era usualmente focal e relacionado à doença. Observou-se edema em 5% dos ciclos nos pacientes normais e não se registrou aumento com o tempo no estudo. Anormalidades cutâneas relacionadas à radiação assim como relatos de erupção maculopapulosa, prurido, síndrome de Stevens-Johnson, e necrose epidérmica tóxica foram reportados. Relatos de astenia e mal-estar também foram recebidos como parte da contínua vigilância da segurança

de paclitaxel. **Terapia combinada - Paclitaxel+ trastuzumabe:** Quando paclitaxel foi administrado com uma infusão de 3 horas em combinação com trastuzumabe para tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de mama metastático, os seguintes eventos (sem levar em consideração a relação com paclitaxel ou trastuzumabe) foram relatados mais frequentemente do que em relação ao paclitaxel administrado como agente único: insuficiência cardíaca, infecção, calafrios, febre, tosse, rash, artralgia, taquicardia, diarreia, hipertonia, epostase, acne, herpes simplex, ferimento acidental, insônia, rinite, sinusite, e reação no local da injeção. Algumas destas diferenças na frequência podem ser devido ao número e duração aumentados de tratamentos com a combinação paclitaxel / trastuzumabe vs. paclitaxel como agente único. Eventos graves foram relatados a taxas similares para paclitaxel / trastuzumabe e PACLITAXEL como agente único. A administração de trastuzumabe em combinação com paclitaxel em pacientes previamente tratados com antraciclina resultou em frequência e gravidade aumentadas de disfunção cardíaca em comparação com pacientes tratados com paclitaxel como agente único e raramente foi associada com morte. Em tudo com exceção destes casos raros, pacientes responderam ao tratamento médico apropriado. **Paclitaxel + cisplatina:** Quando administrado por uma infusão de 3 horas para quimioterapia de primeira linha para o câncer de ovário, neurotoxicidade, artralgia/mialgia, e hipersensibilidade foram relatados como mais frequentes e graves por pacientes tratados com paclitaxel seguido de cisplatina do que por pacientes tratados com ciclofosfamida seguida de cisplatina. Mielodepressão pareceu ser menos frequente e grave com paclitaxel sendo administrado por infusão de 3 horas seguido de cisplatina quando comparado com a terapia com ciclofosfamida seguida de cisplatina. Comparação de neurotoxicidade nos estudos cruzados CA139-209 e CA139-022 sugere que, quando paclitaxel é administrado em combinação com cisplatina 75 mg/m², a incidência de neurotoxicidade grave é mais comum quando a dose de paclitaxel for 175 mg/m² em infusão de 3 horas (21%) do que com a dose de 135 mg/m² realizada em infusão de 24 horas (3%). **Paclitaxel + doxorrubicina.** Insuficiência cardíaca congestiva foi relatada na terapia combinada de paclitaxel e doxorrubicina em pacientes com câncer de mama metastático sem tratamento prévio e sem quimioterapia anterior. Casos de infarto do miocárdio foram raramente relatados. Disfunção cardíaca e redução da fração de ejeção ventricular esquerda ou falha ventricular são relatadas tipicamente em pacientes em tratamento com paclitaxel que receberam outras quimioterapias, principalmente com antraciclina. **Paclitaxel + radioterapia:** Pneumonite por radiação foi relatada em pacientes recebendo radioterapia concomitante. **Eventos adversos por frequência:** A frequência dos eventos adversos listada abaixo é definida usando o seguinte: muito comum (≥ 10%); comum (≥ 1%, < 10%); incomum (≥ 0,1%, < 1%); raro (≥ 0,01%, < 0,1%); muito raro (< 0,01%); não conhecido (não pode ser estimado com base nos dados disponíveis). **Infecções e infestações: Muito comum:** infecção; **Incomum:** choque séptico; **Raro:** pneumonia, sepse. **Desordens do sangue e do sistema linfático: Muito comum:** mielossupressão, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, febre, sangramento; **Raro:** neutropenia febril; **Muito raro:** leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásica. **Desordens do sistema imunológico: Muito comum:** reações menores de hipersensibilidade (principalmente vermelhidão e erupção cutânea); **Incomum:** reações significantes de hipersensibilidade requerendo tratamento (exemplo: hipotensão, edema angioneurótico, desconforto respiratório, urticária generalizada, edema, dor nas costas, calafrios); **Raro:** reações anafiláticas (seguida de morte); **Muito raro:** choque anafilático. **Desordens no metabolismo e nutrição: Muito raro:** anorexia; **Não conhecido:** síndrome de lise tumoral. **Desordens psiquiátricas: Muito raro:** estado de confusão. **Desordens do sistema nervoso: Muito comum:** neurotoxicidade (principalmente: neuropatia periférica); **Raro:** neuropatia motora (com fraqueza menor distal resultante); **Muito raro:** neuropatia autonômica (resultando em fleo paralítico e hipotensão ortostática), epilepsia do tipo grande mal, convulsões, encefalopatia, tontura, cefaleia, ataxia. **Desordens nos olhos: Muito raro:** distúrbios reversíveis do nervo óptico e/ou visuais (escotomas cintilantes), particularmente em pacientes que tenham recebido doses maiores que as recomendadas, fotopsia, embaçamento visual; **Não conhecido:** edema macular. **Desordens no ouvido e labirinto: Muito raro:** perda da audição, tinnitus, vertigem, ototoxicidade. **Desordens cardíacas: Muito comum:** ECG anormal; **Comum:** bradicardia; **Incomum:** cardiomiopatia, taquicardia ventricular assintomática, taquicardia com bigeminismo, bloqueio AV e síncope, infarto do miocárdio; **Muito raro:** fibrilação atrial, taquicardia supraventricular. **Desordens vasculares: Muito comum:** hipotensão; **Incomum:** hipertensão, trombose, tromboflebite; **Muito raro:** choque. **Desordens respiratórias, torácicas e do mediastino: Raro:** dispneia, derrame pleural, insuficiência respiratória, pneumonia intersticial, fibrose pulmonar, embolia pulmonar; **Muito raro:** tosse. **Desordens gastrointestinais: Muito comum:** náusea, vômito, diarreia, mucosite; **Raro:** obstrução intestinal, perfuração intestinal, colite isquêmica, pancreatite; **Muito raro:** trombose

mesentérica, colite pseudomembranosa, esofagite, constipação, ascite. **Desordens hepato-biliares: Muito raro:** necrose hepática (seguida de morte), encefalopatia hepática (seguida de morte); **Desordens do tecido subcutâneo e da pele: Muito comum:** alopecia; **Comum:** alterações transientes e leves na pele e unhas; **Raro:** prurido, erupção cutânea, eritema, flebite, celulite, esfoliação da pele, necrose e fibrose, radiation recall; **Muito raro:** Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, urticária, onicólise (pacientes em tratamento devem usar protetor solar nas mãos e nos pés); **Não conhecido:** esclerodermia, lupus eritematoso cutâneo. **Desordens musculoesqueléticas, nos ossos e tecidos de conexão: Muito comum:** artralgia, mialgia; **Não conhecido:** lupus eritematoso sistêmico. **Desordens gerais e condições do local da administração: Comum:** reações no local da injeção (incluindo edema, dor, eritema, endurecimento localizados, o extravasamento pode resultar em celulite); **Raro:** astenia, mal-estar, pirexia, desidratação, edema. **Investigações: Comum:** elevação grave no AST (SGOT), elevação grave na fosfatase alcalina; **Incomum:** elevação grave na bilirrubina; **Raro:** aumento da creatinina no sangue. **Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa. POSOLOGIA E MODO DE USAR: Todos os pacientes devem ser pré-medicados antes da administração de paclitaxel para reduzir o risco da ocorrência de reações graves de hipersensibilidade. Esta pré-medicação pode corresponder a 20 mg por via oral de dexametasona (ou equivalente), utilizados aproximadamente 12 e 6 horas antes da administração do paclitaxel ou 20 mg por via intravenosa aproximadamente 30 a 60 minutos antes de paclitaxel; 50 mg de difenidramina (ou seu equivalente) por via intravenosa 30 a 60 minutos antes de paclitaxel e cimetidina (300 mg) ou ranitidina (50 mg) por via intravenosa 30 a 60 minutos antes de paclitaxel.** Ciclos repetidos de paclitaxel não devem ser administrados a pacientes com tumores sólidos até que a contagem de neutrófilos seja de, pelo menos, 1500 células/mm³ e a de plaquetas, 100.000 células/mm³ (<1000 células/mm³ para pacientes com Sarcoma de Kaposi). Pacientes que tiveram neutropenia grave (menor que 500 células/mm³) ou neuropatia periférica grave devem ser submetidos a doses reduzidas em 20% nos ciclos subsequentes. A incidência de neurotoxicidade e a gravidade da neutropenia aumentam com a dose dentro de um regime. **Nota:** Não se recomenda o contato do concentrado não-diluído com materiais ou dispositivos de plástico PVC (cloreto de polivinila) usados no preparo das soluções para infusão. Para minimizar a exposição do paciente ao plastificante DEHP (di-(2-etilexil) ftalato), que pode se desprender das paredes das bolsas de infusão ou dos materiais de PVC utilizados, as soluções diluídas de paclitaxel devem ser mantidas em frascos (de vidro ou polipropileno) ou em bolsas plásticas (de polipropileno ou poliolefina) e administradas através de materiais de polietileno (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Preparação para Administração Intravenosa**). **Posologia - Carcinoma de Ovário:** Terapia combinada: Para pacientes que não receberam tratamento anterior, o regime posológico recomendado a cada 3 semanas é a administração intravenosa de 175 mg/m² de paclitaxel por 3 horas, seguida pela administração de um composto de platina. Alternativamente, um regime mais mielodepressivo de paclitaxel pode também ser a administração intravenosa de uma dose de 135 mg/m² por 24 horas, seguida por um composto de platina, a cada 3 semanas. Monoterapia: Em pacientes anteriormente tratadas com quimioterapia, o esquema recomendado corresponde a 175 mg/m² de paclitaxel administrados intravenosamente por 3 horas, a cada 3 semanas. **Câncer de Mama:** Terapia adjuvante: 175 mg/m² de paclitaxel administrados intravenosamente por 3 horas, a cada 3 semanas por 4 ciclos em sequência à terapia-padrão combinada. Monoterapia, terapia de primeira linha após recidiva dentro de um período de 6 meses da terapia adjuvante: 175 mg/m² de paclitaxel administrados intravenosamente por 3 horas, a cada 3 semanas. Terapia de primeira linha em câncer avançado ou metastático de mama: em combinação com trastuzumabe, a dose recomendada de paclitaxel é 175 mg/m² administrados intravenosamente por um período de 3 horas, com um intervalo de três semanas entre os ciclos. A infusão de paclitaxel deve ser iniciada no dia seguinte da primeira dose de trastuzumabe ou imediatamente após as doses subsequentes de trastuzumabe, caso a dose precedente de trastuzumabe tenha sido bem tolerada. Monoterapia, terapia de segunda linha após falha da quimioterapia combinada para doença metastática: 175 mg/m² de paclitaxel administrados intravenosamente por 3 horas, a cada 3 semanas. **Câncer de Não-Pequenas Células de Pulmão:** Terapia combinada: Para pacientes não tratados anteriormente, a dose recomendada com 3 semanas de intervalo entre os ciclos é de 175 mg/m² de paclitaxel administrados intravenosamente por 3 horas, seguida por um composto de platina. Alternativamente, um regime mais mielodepressivo de paclitaxel pode ser a administração intravenosa de 135 mg/m² por 24 horas, seguida por um composto de platina, com intervalo de 3 semanas entre os ciclos. Monoterapia: paclitaxel 175 – 225 mg/m² administrado intravenosamente por 3 horas, a cada 3 semanas. **Sarcoma de Kaposi Relacionado**

à AIDS: Terapia de segunda linha: A dose de paclitaxel recomendada é de 135 mg/m² administrados intravenosamente por 3 horas, com intervalos de 3 semanas entre os ciclos, ou 100 mg/m² administrados intravenosamente por 3 horas, com intervalos de 2 semanas entre os ciclos (intensidade da dose 45 – 50 mg/m²/semana). Com base na imunodepressão observada em pacientes com doença avançada pelo HIV, as seguintes modificações são recomendadas nestes pacientes: A dose de dexametasona, uma das três drogas da pré-medicação, deve ser reduzida para 10 mg por via oral; O tratamento com paclitaxel só poderá ser iniciado ou repetido se a contagem de neutrófilos for de, no mínimo, 1.000 células/mm³; A dose de paclitaxel nos ciclos subsequentes deve ser reduzida em 20% para os pacientes com neutropenia grave (< 500 células/mm³ durante 1 semana ou mais); Concomitantemente, o fator de crescimento hematopoiético (G-CSF) deve ser iniciado conforme indicado clinicamente paclitaxel também pode ser administrado em uma dose de 80 mg/m² semanalmente para tratamento de câncer de ovário, câncer de mama e sarcoma de Kaposi, como terapia de segunda linha, levando-se sempre em conta que todos os pacientes devem ser pré-medicados antes da administração de paclitaxel. Esta posologia parece estar associada a uma menor mielotoxicidade com eficácia terapêutica similar à administração a cada 21 dias. **Insuficiência Hepática:** Pacientes com insuficiência hepática podem apresentar risco de toxicidade aumentado, particularmente mielossupressão graus III-IV. O ajuste de dose é recomendado. Os pacientes devem ser bem monitorados quanto ao desenvolvimento de mielossupressão profunda.

Tabela 9: Recomendações de Dose em Pacientes com Insuficiência Hepática Baseadas em Dados Clínicos

Grau de Insuficiência Hepática			
Níveis de Transaminase		Níveis de Bilirrubina ^a	Dose Recomendada ^b
Infusão de 24 horas			
< 2 x LSN	e	≤ 1,5 mg/dL	135 mg/m ²
2 - < 10 x LSN	e	≤ 1,5 mg/dL	100 mg/m ²
< 10 x LSN	e	1,6 - 7,5 mg/dL	50 mg/m ²
≥ 10 x LSN	ou	> 7,5 mg/dL	Não recomendado
Infusão de 3 horas			
< 10 x LSN	e	≤ 1,25 x LSN	175 mg/m ²
< 10 x LSN	e	1,26 - 2,0 x LSN	135 mg/m ²
< 10 x LSN	e	2,01 - 5,0 x LSN	90 mg/m ²
≥ 10 x LSN	ou	> 5,0 x LSN	Não recomendado

^a Diferenças no critério para níveis de bilirrubina entre infusão de 3 e 24 horas se devem a diferenças no desenho do estudo clínico. ^b As recomendações de dosagem são para o primeiro curso da terapia; reduções de doses adicionais nos cursos subsequentes devem ser baseadas na tolerância individual.

LSN = limite superior da normalidade.

Precauções Quanto à Preparação e à Administração: O paclitaxel é uma droga citotóxica antineoplásica e paclitaxel deve ser manuseado com cuidado. O uso de luvas é recomendado. Se a solução de paclitaxel entrar em contato com a pele, lavá-la com água e sabão imediata e completamente. Se houver contato de paclitaxel com membranas mucosas, deve-se enxaguá-las bem com água. Após exposição tópica, os eventos incluíram formigamento, queimação e rubor. Em casos de inalação, foram relatadas dispneia, dor torácica, irritação nos olhos, dor de garganta e náuseas. Dada a possibilidade de extravasamento, é aconselhável monitorar cautelosamente o local da infusão quanto a possível infiltração durante a administração da droga (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Reação no Local da Injeção). Paclitaxel deve ser administrado através de um filtro com membrana microporosa de não mais que 0,22 micron. O uso de filtros que incorporem tubos curtos revestidos de PVC por dentro e por fora, não resulta em liberação significativa de DEHP. **Condições de manuseio e dispensação:** Procedimentos para manuseio e descarte adequado de drogas antineoplásicas devem ser considerados.¹⁻⁴ Para minimizar o risco de exposição dérmica, sempre use luvas impermeáveis quando estiver manuseando frascos contendo paclitaxel. Isto inclui todas as atividades de manuseio em situações clínicas, farmácias,

depósitos e serviço domiciliar, incluindo durante a abertura da embalagem e inspeção, transporte dentro de uma instalação e preparação e administração da dose. **Risco de uso por via não recomendada:** Para segurança e eficácia desta apresentação, paclitaxel não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via intravenosa. **Preparação para Administração Intravenosa:** Paclitaxel deve ser diluído antes da infusão até o volume final de 100 a 25 mL (frasco-ampola de 5 mL), 333 a 83,3 mL (frasco-ampola de 16,7 mL) e 1000 a 250 mL (frasco-ampola de 50 mL), atingindo uma concentração final de 0,3 a 1,2 mg/mL. Paclitaxel deve ser diluído em uma das seguintes soluções: solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%, solução glicosada a 5%, solução com glicose 5% e cloreto de sódio 0,9%, ou em solução glicosada a 5% em solução de ringer. Na preparação, as soluções podem mostrar turbidez, atribuída ao veículo da formulação. Não foram observadas perdas significativas de potência após liberação da solução através de dispositivos de administração intravenosa contendo um filtro de 0,22 microm. As soluções de paclitaxel devem ser preparadas e mantidas em frascos de vidro, polipropileno ou poliolefina. Devem ser utilizados dispositivos de administração que não contenham PVC, como os feitos de polietileno (vide NOTA). As soluções diluídas são química e fisicamente estáveis por até 27 horas em temperatura ambiente (aproximadamente 25° C) e em condições de iluminação ambiente, devendo as infusões ser concluídas neste período de tempo. Foram raros os relatos de precipitação com períodos de infusão mais longos do que as 3 horas recomendadas. Agitação excessiva, vibração ou sacudidas podem induzir à precipitação e devem ser evitadas. O equipamento de infusão deve ser completamente lavado com o diluente compatível antes do uso. Dispositivos com pontas afiadas não devem ser utilizados com os frascos de paclitaxel, pois podem causar o rompimento da tampa, resultando na perda da integridade estéril da solução de paclitaxel. **REGISTRO:** 1.0041.0155. **USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE. VENDA SOB PRESCRIÇÃO.**