

# Tarvexol™

## paclitaxel

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES
Tarvexol™ 30 mg. Solução injetável para infusão intravenosa. Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 5 mL. Tarvexol™ 100 mg. Solução injetável para infusão intravenosa. Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 16,7 mL.
<b>USO INTRAVENOSO</b>
<b>USO ADULTO</b>
<b>USO RESTRITO A HOSPITAIS</b>
COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola de 30 mg contém: <p>paclitaxel ..... 30,0 mg veículos* q.s.p. .... 5,0 mL * cremophor (óleo de ricino polioxietilado), álcool absoluto</p>
Cada frasco-ampola de 100 mg contém: <p>paclitaxel ..... 100,0 mg veículos* q.s.p. .... 16,7 mL * cremophor (óleo de ricino polioxietilado), álcool absoluto</p>

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Tarvexol™** contém paclitaxel semi-sintético, substância que possui atividade antitumoral. **Tarvexol™** (paclitaxel) concentrado para injeção é uma solução não-aquosa pronta que deve ser diluída em um fluido parenteral adequado antes de ser infundida por via intravenosa.

#### Farmacodinâmica

O paclitaxel é um novo agente antimicrotúbulo que promove a agregação dos microtúbulos a partir dos dímeros de tubulina. Ele estabiliza os microtúbulos prevenindo a despolimerização, resultando na inibição da dinâmica normal de reorganização da rede de microtúbulos essencial para as funções celulares. O paclitaxel também induz a formação anormal ou feixe de microtúbulos durante o ciclo celular e múltiplos ásteres de microtúbulos durante a mitose.

#### Farmacocinética

A farmacocinética do paclitaxel foi avaliada em uma série de doses, até 300 mg/m², e esquemas de infusão, variando de 3 a 24 horas e demonstrou ser não-linear e saturável com um aumento desproporcionalmente grande dos valores de concentração máxima (C<sub>máx</sub>) e área sob a curva (AUC) com o aumento da dose, acompanhado por uma diminuição aparente, relacionada à dose, do clearance corpóreo total. Após a administração intravenosa, o paclitaxel mostra um declínio bilásico das concentrações plasmáticas. O declínio rápido inicial representa a distribuição para os compartimentos periféricos e a eliminação da droga. A última fase deve-se, em parte, a um efluxo relativamente lento do paclitaxel do compartimento periférico. Em pacientes tratados com doses de 135 e 175 mg/m² administrados por infusões de 3 e 24 horas, a meia-vida final média variou de 13,1 a 52,7 horas e o clearance corpóreo total variou de 12,2 a 23,8 L/h/m². O volume médio de distribuição no estado de equilíbrio variou de 198 a 688 L/m², indicando uma distribuição extravascular extensa e/ou ligação do paclitaxel aos tecidos. A variabilidade na exposição sistêmica do paclitaxel, avaliada pela AUC (0→∞) para ciclos de tratamento sucessivos é mínima; não há evidências de acúmulo do paclitaxel quando administrado em múltiplos ciclos de tratamento.

#### Distribuição

Em média, 89% da droga encontra-se ligada às proteínas séricas; a presença de cimetidina, raniitidina, dexametasona ou difenidramina não altera a taxa de ligação protéica do paclitaxel.

#### Metabolismo

Estudos *in vitro* com microsossos hepáticos humanos e tecidos demonstraram que o paclitaxel é metabolizado fundamentalmente a 6-alfa-hidro-xipaclitaxel pelo citocromo P450 isoenzima CYP2C8; e a dois metabólitos menores, o 3-p-hidroxipaclitaxel e o 6-alfa,3'-p-diidroxipaclitaxel pelo CYP3A4. *In vitro*, o metabolismo do paclitaxel a 6-alfa-hidroxipaclitaxel foi inibido por vários agentes (vide INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). O efeito da disfunção renal ou hepática sobre a disposição do paclitaxel não foi estabelecido.

#### Excreção

Após administração intravenosa de doses de 15-275 mg/m² de paclitaxel por 1, 6 ou 24 horas de infusão, os valores médios de recuperação urinária cumulativa da droga inalterada variaram de 1,3% a 12,6% da dose. Isto indica um clearance não-renal extenso de paclitaxel. Em 5 pacientes que receberam doses radiomarcadas de 225 a 250 mg/m² de paclitaxel por infusão de 3 horas, 14% da radioatividade foi recuperada na urina e 71% foi excretada nas fezes em 120 horas. A recuperação total da radioatividade variou de 56% a 101% da dose. O paclitaxel representou uma média de 5% da radioatividade recuperada nas fezes, enquanto que os metabólitos, principalmente o 6-alfa-hidroxipaclitaxel, responderam pelo restante.

#### INDICAÇÕES

##### Carcinoma de ovário

- 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 mama

- Tratamento adjuvante do câncer de mama lfonado positivo, administrado em seqüência 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 contra-indicada.
- Terapia de segunda linha após falha da quimioterapia combinada para doença metastática. A terapia anterior deve incluir uma antraciclina, a menos que clinicamente contra-indicada.

##### Câncer de Não-pequenas Células de Pulmão

- Tratamento de primeira linha em combinação com um composto de platina ou como agente único para o tratamento do câncer de não-peque- nas células do pulmão em pacientes que não são candidatas a cirurgia e/ou radioterapia com potencial de cura.

##### Sarcoma de Kaposi

- Tratamento de segunda linha no sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS.

#### CONTRA-INDICAÇÕES

**Tarvexol™** (paclitaxel) é contra-indicado em pacientes com histórico de reações graves de hipersensibilidade ao paclitaxel ou ao óleo de ricino polioxietilado.

**Tarvexol™** (paclitaxel) não deve ser administrado em pacientes com tumores sólidos que apresentem neutropenia basal < 1.500 células/mm³ ou pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS com neutropenia basal ou subsequente < 1.000 células/mm³ (vide **POSOLOGIA**).

#### MODOS DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Nota: Não se recomenda o contato do concentrado não-diluído com materiais ou dispositivos de PVC (cloreto de polivinila) usados no preparo das soluções para infusão. Para minimizar a exposição do paciente ao plastificante DEHP (di-[2-etilxil]ftalato), que pode se desprender das paredes das bolsas de infusão ou dos materiais de PVC utilizados, as soluções diluídas de **Tarvexol™** (paclitaxel) devem ser, de preferência, mantidas em frascos (de vidro ou polipropileno) ou em bolsas plásticas (de polipropileno ou poliolefina) e administradas através de materiais de polietileno (vide *Preparação para Administração Intravenosa*).

#### Precauções Quanto à Preparação e à Administração

O paclitaxel é uma droga citotóxica antineoplásica e, portanto, **Tarvexo™** (paclitaxel) deve ser manuseada com cuidado. O uso de luvas é recomendado. Se a solução de **Tarvexol™** (paclitaxel) entrar em contato com a pele, lavar a região com água e sabão, imediata e completamente. Se houver contato com superfícies mucosas, deve-se enxaguá-las com água. Após exposição tóxica, foram observados parestesia, queimação e rubor. Em casos de inalação, foram relatadas dispnéia, dor torácica, irritação nos olhos, rouquidão e náuseas. Dada a possibilidade de extravasamento, é aconselhável monitorar cuidadosamente o local da infusão quanto a possível infiltração durante a administração da droga (vide REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS - Reação no Local da Injeção). **Tarvexol™** (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.

#### Preparação para Administração Intravenosa

**Tarvexol™** (paclitaxel) deve ser diluído antes da infusão a uma concentração final de 0,3 a 1,2 mg/mL. **Tarvexol™** (paclitaxel) deve ser diluído em uma das seguintes soluções: solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%, solução glicosada a 5%, solução meio glicosada a 5% meio fisiológica, 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 acoplados a um filtro (0,22 micron).

As soluções de **Tarvexol™** (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 física e quimicamente 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. 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 **Tarvexol™** (paclitaxel) pois podem causar o rompimento da tampa, resultando na perda da esterilidade da solução de **Tarvexol™** (paclitaxel).

#### POSOLOGIA

Todos os pacientes devem ser pré-medicados antes da administração de **Tarvexol™** (paclitaxel) para reduzir o risco da ocorrência de reações graves de hipersensibilidade. Esta pré-medicação corresponde a 20 mg por via oral de dexametasona (ou equivalente), utilizados aproximadamente 12 e 6 horas antes da administração do paclitaxel; 50 mg de difenidramina (ou seu equivalente) por via intravenosa 30 a 60 minutos antes de **Tarvexol™** (paclitaxel) e cimetidina (300 mg) ou ranitidina (50 mg) por via intravenosa 30 a 60 minutos antes de **Tarvexol™** (paclitaxel). **Carcinoma do 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 **Tarvexol™** (paclitaxel) por 3 horas, seguida pela administração de um composto de platina.

Alternativamente, um regime mais mielodepressivo de **Tarvexol™** (paclitaxel) pode também ser a administração intravenosa de uma dose de 135 mg/m² por 24 horas, seguida por um composto do platina, a cada 3 semanas.

*Monoterapia:* Em pacientes anteriormente tratadas com quimioterapia, o esquema recomendado corresponde a 175 mg/m² de **Tarvexol™** (paclitaxel) administrados intravenosamente por 3 horas, a cada 3 semanas.

##### Câncer de Mama

*Terapia adjuvante:* 175 mg/m² de **Tarvexol™** (paclitaxel) administrados intravenosamente por 3 horas, a cada 3 semanas por 4 ciclos em seqüência 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 **Tarvexol™** (paclitaxel) administrados intravenosamente por 3 horas, a cada 3 semanas.

*Monoterapia, terapia de segunda linha após falha da quimioterapia combinada para doença metastática:* 175 mg/m² de **Tarvexol™** (paclitaxel) administrados intravenosamente por 3 horas, a cada 3 semanas.

##### Câncer de Não-Pequenas Células do Pulmão

*Terapia combinada:* Para pacientes não tratados anteriormente, a dose de **Tarvexol™** (paclitaxel) recomendada é de 175 mg/m² administrados intravenosamente por 3 horas, seguida por um composto de platina, com 3 semanas de intervalo entre as doses.

Alternativamente, um regime mais mielodepressivo de **Tarvexol™** (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 as doses.

*Monoterapia:* **Tarvexol™** (paclitaxel) 175 - 225 mg/m² administrado intravenosamente por 3 horas, a cada 3 semanas.

**Tarvexol™** (paclitaxel) não deve ser administrado a pacientes com tumores sólidos até que a contagem de neutrófilos seja de, pelo menos, 1.500 células/mm³ e a de plaquetas, 100.000 células/mm³. Pacientes que tiveram neutropenia grave (< 500 células/mm³) ou neuropatia periférica grave devem ser submetidos a doses reduzidas em 20% nos ciclos subseqüentes. A incidência de neurotoxicidade e a gravidade da neutropenia aumentam com a dose dentro de um regime.

##### Sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS

*Terapia de segunda linha:* A dose de **Tarvexol™** (paclitaxel) recomendada é de 135 mg/m² administrdos intravenosamente por 3 horas, com intervalos de 3 semanas entre os ciclos, ou 100 mg/m² administrdos 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 infecção 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 **Tarvexol™** (paclitaxel) só poderá ser iniciado ou repetido se a contagem de neutrófilos for de, no mínimo, 1.000 células/mm³.
- A dose de **Tarvexol™** (paclitaxel) nos ciclos subseqüentes 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.

#### ADVERTÊNCIAS

**Tarvexol™** (paclitaxel) deve ser administrado sob a supervisão de um médico com experiência na utilização de agentes quimioterápicos.

**Tarvexol™** (paclitaxel) deve ser administrado como infusão após diluição. Os pacientes devem ser tratados com corticosteróides, anti-histamínicos e antagonistas H<sub>2</sub> antes da administração de **Tarvexol™** (paclitaxel) (vide POSOLOGIA).

##### Anafilaxia e Reações Graves de Hipersensibilidade

*Caracterizadas por dispnéia requerendo broncodilatadores, hipotensão necessitando de tratamento, angioedema ou urticária generalizada, ocorreram em aproximadamente 2% dos pacientes tratados com paclitaxel. 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 corticosteróides, difenidramina e antagonistas H<sub>2</sub> (vide POSOLOGIA). Em caso de reação de hipersensibilidade grave, a infusão de **Tarvexol™** (paclitaxel) deve ser descontinuada imediatamente e o paciente não deve ser submetido a novas infusões (vide REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS).*

##### Mielodepressão

*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 terapêutico. A monitorização freqüente do hemograma deve ser instituída durante o tratamento com **Tarvexol™** (paclitaxel). **Tarvexol™** (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 tratamento com o medicamento, recomenda-se uma redução de 20% da dose em ciclos subseqüentes (vide REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS e POSOLOGIA).*

**Tarvexol™** (paclitaxel) deverá ser administrado antes do composto de platina quando este for dado em combinação com um composto de platina (vide INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

##### Anormalidades Graves de Condução Cardíaca

*Foram documentadas em < 1% dos pacientes durante a terapia com paclitaxel. Se o paciente desenvolver anormalidades significativas de condução durante a administração de **Tarvexol™** (paclitaxel), deverá ser insituída terapia apropriada, e a monitorização eletrocardiográfica continua deverá ser realizada durante terapia subsequente com **Tarvexol™** (paclitaxel) (vide REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS).*

##### Gravidez

**Categoria de risco de gravidez: D - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

**Tarvexol™** (paclitaxel) poderá causar danos fetais quando administrado a gestantes. O fármaco 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 o paclitaxel. Se **Tarvexol™** (paclitaxel) for utilizado durante a gestação ou se a paciente ficar grávida enquanto em tratamento com a droga, a paciente deverá ser informada sobre o potencial de dano ao feto.

##### Lactação

Não se sabe se o paclitaxel é excretado no leite humano. Recomenda-se descontinuar a amamentação enquanto durar a terapia com **Tarvexol™** (paclitaxel).

##### Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade

O potencial carcinogênico de paclitaxel não foi estudado. Demonstrou-se que paclitaxel é clastogênico *in vitro* (aberrações cromossômicas em linfócitos humanos) e *in vivo* (teste de micronúcleo em camundongos). O paclitaxel não foi mutagênico no teste de AMES ou no teste de mutação gênica CHO/HGPRT. Ocorreu redução da fertilidade e do número de implantações e fetos vivos em ratos que receberam paclitaxel. O produto mostrou-se embriotóxico e fetotóxico em coelhos que receberam a droga durante a organogênese.

##### Reações de Hipersensibilidade

*Reações de hipersensibilidade menores, como rubor, reações cutâneas, taquicardia, dispnéia e hipotensão não necessitando de tratamento não requerem a interrupção da terapia.*

##### Cardiovasculares

*Foram observados casos de hipotensão, hipertensão e bradicardia durante a administração de paclitaxel. Os pacientes geralmente permanecem assintomáticos e não requerem tratamento. Em casos graves, pode ser necessária a interrupção ou a descontinuação das infusões de paclitaxel à critério médico. Recomenda-se a monitorização freqüente dos sinais vitais, particularmente durante a primeira hora de infusão. A monitorização eletrocardiográfica continua não é necessária, exceto para os pacientes com distúrbios sérios de condução (vide REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS).*

##### Sistema Nervoso

*A ocorrência de neuropatia periférica é freqüente, mas normalmente não é grave. Recomenda-se uma redução da dose de 20% nos ciclos subseqüentes de paclitaxel nos casos de neutropenia grave (vide POSOLOGIA e REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS).*

**Tarvexol™** (paclitaxel) contém álcool desidratado. Devem ser considerados os possíveis efeitos do álcool no SNC e seus outros efeitos, em todos os pacientes. Crianças podem ser mais sensíveis aos efeitos do álcool que os adultos (vide USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO).

##### Insuficiência Hepática

*Há evidências de que a toxicidade de paclitaxel seja maior em pacientes com enzimas hepáticas elevadas. Deve-se ter cautela quando paclitaxel for administrado a pacientes com comprometimento hepático moderado a grave e os ajustes de dose devem ser considerados (vide REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS).*

##### Reação no local da injeção

*As reações no local da injeção, entre as quais se incluem, reações secundárias ao extravasamento, foram normalmente leves e consistiram de eritema, flacidez, descoloração da pele ou inchaço local. Estas reações foram observadas mais freqüentemente 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 um outro acesso venoso foi raramente relatada.*

*Relatos de eventos mais graves, como flebite, celulite, endurecimento, esfoliação da pele, necrose e fibrose foram raros e recebidos como parte da contínua observação de segurança de paclitaxel. Em alguns casos a ocorrência de reação no local da injeção deu-se durante uma infusão prolongada ou surgiu 1 semana a 10 dias após a infusão.*

*Até o momento, se desconhece um tratamento específico para as reações devidas ao extravasamento. Dada a possibilidade de extravasamento, é aconselhável monitorar rigorosamente o local da infusão quanto a uma possível infiltração durante a administração da droga.*

##### USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

**Uso em idosos:** estudo retrospectivo onde foi analisada a relação entre a idade e os efeitos de paclitaxel em pacientes idosos não encontrou diferença entre os efeitos da droga em pacientes idosos quando em comparação com pacientes jovens.

##### 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 produto, 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.

#### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

##### Cisplatina

*Em estudos clínicos combinados, a mielodepressão foi mais acentuada e o clearance do paclitaxel foi reduzido em cerca de 33% 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 substratos, indutores ou inibidores conhecidos do citocromo P450, isoenzimas CYP2C8 e CYP3A4.

##### Doxorrubicina

*Efeitos relacionados à administração seqüencial, 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 paclitaxel de por 3 horas não mostraram efeitos seqüenciais nos padrões de toxicidade.*

#### REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

*De um modo geral, a freqüência e a gravidade dos eventos adversos são similares entre os pacientes que receberam paclitaxel para a tratamento de ovário, mama, câncer de não-pequenas células de pulmão ou sarcoma de Kaposi.*

**Análise agrupada dos eventos adversos ocorridos em estudos com o agente único**

Os dados apresentados na tabela a seguir são baseados na experiência com 812 pacientes (493 portadoras de carcinoma de ovário e 319 portadoras de câncer de mama) incluídas em 10 estudos clínicos, que receberam paclitaxel como agente único. 275 pacientes foram tratadas em 8 estudos de Fase 2 com doses de paclitaxel variando de 135 a 300 mg/m² administrado por 24 horas (em 4 desses estudos, G-CSF foi administrado como suporte hematopoiético). 301 pacientes foram tratadas em um estudo randomizado de Fase 3 em carcinoma de ovário, que comparou duas doses (135 ou 175 mg/m²) e dois esquemas (3 ou 24 horas) de paclitaxel. Os 236 pacientes com câncer de mama receberam paclitaxel (135 ou 175 mg/m²) administrado por 3 horas em um estudo controlado.

RESUMO DOS EVENTOS ADVERSOSª EM PACIENTES COM TUMORES SÓLIDOS TRATADOS COM PACLITAXEL COMO AGENTE ÚNICO			
		135 - 300 mg/m³ 3 ou 24 horas	
		Porcentagem de pacientes (n =812)	
<b>• Medula Óssea</b>			
- Neutropenia	< 2.000 / mm³ < 500 / mm³		90 52
- Leucopenia	< 4.000/ mm³ < 1.000/ mm³		90 17
- Trombocitopenia	< 100.000/ mm³ < 50.000/ mm³		20 7
- Anemia	< 11 g/dL < 8 g/dL		78 16 30
- Infecções			14
- Hemorragia			25
- Transfusões de eritrócitos			2
- Transfusões de plaquetas			
<b>• Reações de Hipersensibilidade<sup>b</sup></b>			
- Todos os tipos			41
- Graves			2
<b>• Cardiovasculares</b>			
- Bradicardia <sup>c</sup> (n=537)			3
- Hipotensão <sup>c</sup> (n=532)			12
- Eventos cardiovasculares significativos			1
<b>• Alterações no ECG</b>			
- Total de pacientes			23
- Em pacientes com traçado normal (n=559)			14
<b>• Neuropatia Periférica</b>			
- Qualquer sintoma			60
- Sintomas graves			3
<b>• Mialgia/Artralgia</b>			
- Qualquer sintoma			60
- Sintomas graves			8
<b>• Gastrintestinais</b>			
- Náuseas e vômitos			52
- Diarréia			38
- Mucosite			31
<b>• Alopecia</b>			87
<b>• Hepáticos</b> (pacientes com valores basais normais e dados incluídos no estudo)			
- Elevação da bilirrubina (n=765)			7
- Elevação da fosfatase alcalina (n=575)			22
- Elevação da AST (TGO) (n=591)			19
<b>• Reações no Local da Injeção</b>			13
<sup>a</sup> Baseado na análise do pior ciclo.			
<sup>b</sup> Todos os pacientes receberam pré-medicação			
<sup>c</sup> Durante as primeiras 3 horas de infusão			
Eventos graves são definidos como de toxicidade, no mínimo, de Grau III.			

**Sarcoma de Kaposi** (SK)

A tabela a seguir apresenta a frequência de eventos adversos importantes observados em 85 pacientes com SK tratados com dois diferentes regimes de paclitaxel como agente único.

FREQÜÊNCIAª DE EVENTOS ADVERSOS IMPORTANTES* NOS ESTUDOS DE SARCOMA DE KAPOSI RELACIONADO À AIDS			
		Porcentagem de Pacientes	
		Estudo CA139-174 135/3 <sup>b</sup> /3 semanas (n=29)	Estudo CA139-281 100/3 <sup>b</sup> /2 semanas (n=56)
<b>• Medula Óssea</b>			
- Neutropenia	< 2.000/ mm³ < 500/ mm³	100 76	95 35
- Trombocitopenia	< 100.000/mm³ < 50.000/mm³	52 17	27 5
- Anemia	< 11 g/dL < 8 g/dL	86 34	73 25
- Neutropenia febril		55	9
<b>• Infecções Oportunistas</b>			
- Qualquer infecção		76	54
- Citomegalovírus		45	27
- Herpes simples		38	11
- Pneumocystis carinii		14	21
- M. avium intracellularis		24	4
- Candidíase esofágica		7	9
- Criptosporidiose		7	7
- Meningite criptocócica		3	2
- Leucoencefalopatia		–	2
<b>• Reações de Hipersensibilidade<sup>b</sup></b>			
- Todos os tipos		14	9
<b>• Cardiovasculares</b>			
- Hipotensão		17	9
- Bradicardia		3	–
<b>• Neuropatia periférica</b>			
- Qualquer sintoma		79	46
- Sintomas graves		10	2
<b>• Mialgia/Artralgia</b>			
- Qualquer sintoma		93	48
- Sintomas graves		14	16
<b>• Gastrintestinais</b>			
- Náuseas e vômitos		69	70
- Diarréia		90	73
- Mucosite		45	20
<b>• Renais (elevação da creatinina)</b>			
- Qualquer sintoma		34	18
- Sintomas graves		7	5
<b>• Descontinuação por Toxicidade à Droga</b>			
<sup>a</sup> Baseada na análise do pior ciclo.		7	16
<sup>b</sup> Dose de paclitaxel em mg/m²/infusão em horas.			
<sup>c</sup> Todos pacientes receberam pré-medicação.			
Eventos graves são definidos como de toxicidade, no mínimo, de Grau III.			
* Clinicamente importantes ou possivelmente relacionados.			

**Experiências Adversas por Sistema Corpóreo**

A frequência e a gravidade de eventos adversos geralmente são similares para todos os pacientes que recebem paclitaxel. Entretanto, pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS podem sofrer com maior frequência e gravidade toxicidade hematológica, infecções e neutropenia febril. Estes pacientes necessitam de uma redução na intensidade da dose e de cuidados de suporte.

**Hematológicas**

Mielodepressão 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 3 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). No mesmo estudo, neutropenia grave (<500 células/mm³) foi mais freqüente 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 foi mais freqüente 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 em 30% de todos os pacientes e em 9% de todos os ciclos: esses episódios foram fatais em 1% de todos os pacientes e incluíram sepse, pneumonia e peritonite. Infecções no trato urinário e no trato respiratório superior foram às complicações infecciosas relatadas com maior frequência. Na população de pacientes imunodeprimidos com infecção avançada por HIV e sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS, 61% dos pacientes relataram pelo menos uma infecção oportunista. O uso de terapia adjuvante, entre as quais o G-CSF, é recomendado para pacientes que sofrem de neutropenia grave (vide POSOLOGIA). 20% dos pacientes apresentaram queda na contagem de plaquetas < 50.000 células/mm³ no seu pior nadir. Episódios de hemorragia foram relatados em 4% de todos os ciclos e por 14% de todos os pacientes, mas a maioria dos episódios hemorrágicos eram localizados e a frequência desses eventos não foi relacionada à dose ou ao esquema posológico de paclitaxel. Observou-se anemia (Hb < 11g/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 administração de paclitaxel (vide ADVERTÊNCIAS). A dose ou o esquema posológico de paclitaxel não interfere na frequência e gravidade das reações de hipersensibilidade. No estudo de Fase 3 para o tratamento de segunda linha do câncer de ovário, a infusão em 3 horas não apresentou 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 freqüentes observados durante essas reações graves foram dispnéia, rubor, dor no peito e taquicardia. Raros relatos de calafrios e dores nas costas em associação com reações de hipersensibilidade foram recebidos como parte da contínua análise de segurança de paclitaxel.

**Cardiovasculares**

Ocorreu hipotensão, durante as 3 primeiras horas de infusão, em 12% dos pacientes e em 3% de todos os ciclos administrados. Ocorreu bradi-cardia, durante as três primeiras horas de infusão, em 3% dos pacientes e em 1% de todos os ciclos. Eventos cardiovasculares significativos possivelmente relacionados a paclitaxel como agente único ocorreram em aproximadamente 1% dos pacientes. Estes eventos incluíram síncope, anormalidades do ritmo cardíaco, hipotensão e trombose venosa.

Casos de infarto do miocárdio foram raramente relatados. A insuficiência cardíaca congestiva é relatada tipicamente em pacientes que receberam outras quimioterapias, principalmente com antraciclínas (vide INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Raros relatos de fibrilação atrial e taquicardia supraventricular foram recebidos como parte da contínua vigilância da segurança de paclitaxel.

**Respiratórias**

Relatos raros de pneumonia intersticial, fibrose pulmonar e embolismo pulmonar foram recebidos como parte da contínua análise da segurança de paclitaxel. Raros relatos de pneumonite por radiação foram efetuados por pacientes que haviam recebido radioterapia concomitante.

**Neurológicas**

A avaliação da toxicidade neurológica foi diferentemente conduzida entre os estudos a partir de evidências dos dados relatados em cada estudo individual. Além disso, a frequência e severidade de manifestações neurológicas foram influenciadas por terapias prévia e concomitante com agentes neurológicos. Em geral, a frequência e a gravidade das manifestações neurológicas foram dose-dependentes em pacientes recebendo paclitaxel como agente único. A neuropatia periférica foi observada em 60% do total de pacientes (3% graves) e 52% (2% graves) dos pacientes sem neuropatia preexistente.

A frequência da neuropatia periférica aumenta com a dose cumulativa. A neuropatia periférica foi a causa da descontinuação de paclitaxel em 1% dos pacientes. Sintomas sensoriais normalmente melhoraram ou desapareceram em alguns meses após a interrupção do medicamento.

Em um estudo de Fase 3 (CA139-209) em carcinoma de ovário, o regime contendo paclitaxel 175 mg/m² em infusão de 3 horas seguido por cisplatina 75 mg/m², resultou em maior incidência e gravidade de neurotoxicidade (relatada como eventos neuromotores e neurosensoriais), do que com regimes de ciclofosfamida 750 mg/m² seguido de cisplatina 75 mg/m², 87% dos quais 21% eram graves; 52% dos quais 2% eram graves. Em um estudo de Fase III (CA139-022) de carcinoma de ovário, o regime de paclitaxel (135 mg/m² durante 24 horas) seguido de cisplatina (75 mg/m²) resultou em uma incidência de neurotoxicidade (relatada como neuropatia periférica) que foi similar ao regime de ciclofosfamida 750 mg/m² seguido de cisplatina 75 mg/m², 25% dos quais 3% eram graves; 20% dos quais 0% eram graves. Comparação de neurotoxicidade em estudos cruzados (CA139-209 e CA139-022) indicaram 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 do que com a dose de 135 mg/m² realizada em infusão de 24 horas.

Outros eventos neurológicos graves relatados após a administração de paclitaxel, além da neuropatia periférica foram raros (<1%) e incluíram epilepsia do tipo grande mal, ataxia e encefalopatia.

Raros relatos de neuropatia autonômica resultando em ileo paralítico e neuropatia motora com fraqueza distal de pequena intensidade foram efetuados como parte da vigilância do perfil de segurança de paclitaxel. 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. Contudo, raros relatos encontrados na literatura sobre a anormalidade visual potencial têm sugerido lesão do nervo óptico persistente. Ocorreram relatos pós comercialização de ototoxicidade (perda de audição e tinitus).

**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 em estudos com paclitaxel como agente único apresentaram artralgia/mialgia; 8% apresentaram sintomas graves. Os sintomas foram transitórios e ocorreram dois ou três dias após a administração de paclitaxel e cessaram dentro de poucos dias. A frequência e gravidade de sintomas musculoesqueléticos permaneceram inalterados durante o período de tratamento.

**Hepáticas**

Raros relatos de necrose hepática e encefalopatia hepática levando a óbito foram recebidos como parte da contínua análise de segurança de paclitaxel.

**Gastrintestinais**

Náusea/vômitos, diarréia e mucosite foram relatados por 52%, 38% e 31% dos pacientes, respectivamente. Estas manifestações variam geral-mente de leve a moderada. Mucosite é dependente do esquema posológico e ocorre com maior frequência com infusões de 24 horas do que com infusões de 3 horas.

Raros relatos de obstrução gastrintestinal, perfuração intestinal, pancreatite, colite isquêmica e desidratação foram recebidos como parte da con-tínua vigilância de segurança de paclitaxel. Relatos raros de enterocolite neutropênica (tiflíte), apesar da co-administração do G-CSF, foram feitos em relação a pacientes tratados com paclitaxel isolado e em combinação com outros agentes quimioterápicos.

**Reações no Local da Injeção**

As reações no local da injeção, entre as quais se incluem, reações secundárias ao extravasamento, foram normalmente leves e consistiram de eritema, flacidez, descoloração da pele ou inchaço local. 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 um outro acesso venoso foi raramente relatada. Relatos de eventos mais graves, como flebite, celulite, endurecimento, esfoliação da pele, necrose e fibrose foram raros e recebidos como parte da contínua observação de segurança de paclitaxel. Em alguns casos a ocorrência de reação no local da injeção deu-se durante uma infusão prolongada ou surgiu dentro de 1 semana a 10 dias após a infusão.

**Outros Eventos Clínicos**

A alopecia foi observada em quase todos os pacientes (87%).

Foram observadas alterações transitórias na pele resultante da reação de hipersensibilidade relacionadas ao paclitaxel, porém nenhuma outra toxicidade cutânea foi significativamente associada à administração de paclitaxel. Alterações nas unhas (mudanças de pigmentação ou descolo-ração 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 por ocasião do início do tratamento e não se registrou aumento com o tempo no estudo. Foram recebidos raros relatos de anormalidades cutâneas relacionados a radiação assim como relatos de erupção maculopapulosa, prurido, síndrome de Stevens-Johnson, e necrose epidérmica tóxica, recebidos como parte da contínua análise de segurança de paclitaxel.

Relatos de astenia e mal-estar também foram recebidos como parte da contínua análise de segurança de paclitaxel.


**SUPERDOSE**

Não existe antídoto conhecido que possa ser utilizado em caso de superdose. As complicações principais de uma superdose consistem em depres-são da medula óssea, neurotoxicidade periférica e mucosite. A superdosagem em pacientes pediátricos pode estar associada com a toxicidade aguda ao etanol (ver USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO - Uso Pediátrico).

**ARMAZENAGEM**

Conservar este medicamento em sua embalagem original até o uso, sob refrigeração (temperatura de 2°C - 8°C). O congelamento não afeta o produto. Mediante refrigeração, os componentes presentes na formulação de **Tarvexol<sup>TM</sup>** (paclitaxel) podem precipitar, mas estes dissolvem-se novamente quando o produto atinge a temperatura ambiente, com ou sem agitação. A qualidade do produto não é afetada nessas circunstâncias. Se a solução permanecer turva ou se um precipitado insolúvel se formar, o frasco-ampola deverá ser descartado. As soluções para infusão, se preparadas como recomendado, são estáveis por até 27 horas em temperatura ambiente (aproximadamente 25°C).

<b> <p>VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA</p> <p>USO RESTRITO A HOSPITAIS</p></b>	
<b>“Para sua segurança, não descarte a bula e o cartucho até o uso total deste medicamento”.</b>	
Lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.	
Reg. M.S.: 1.0047.0409	
Farm. Resp.: Luciana A. Perez Bonilha CRF-PR nº 16.006	
<hr/>	
Fabricado por: <b>Sandoz S.A.</b> Rua Crámer 4130 Buenos Aires - Argentina Uma empresa do grupo Novartis	Importado por: <b>Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.</b> Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé-PR CNPJ: 61.286.647/0001-16 - Indústria Brasileira
	TM = Marca depositada em nome de Novartis AG, Basileia, Suíça

	<b>SANDOZ<sup>®</sup></b>		
	Uma decisão saudável	Código: 5153805845	Laetus: 1028    Dimensões: 300 x 350mm