

da dose de 20% nos ciclos subsequentes de Tarvelox nos casos de neuropatia grave (vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Tarvelox 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).

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 Tarvelox 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 Tarvelox 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 adjacente de mama, 649 pacientes (17%) tinham 65 anos ou mais, incluindo 49 pacientes (1%) com 75 anos ou mais. Na maioria dos estudos, a mielosupressão 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 mielosupressão graus III-IV. O ajuste de dose é recomendado. Os pacientes devem ser bem monitorados quanto ao desenvolvimento de mielosupressão 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
Tarvelox 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 Tarvelox. Se Tarvelox 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 Tarvelox.

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 da esperma pode ser considerada como o propósito de fecundidade posterior.

Imunizações
O uso concomitante de paclitaxel com vacina de vírus 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).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

cisplatina
Em estudos clínicos combinados, a mielosupressão 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 Tarvelox é catalisado pelo citocromo P450, isoenzimas CYP2C8 e CYP3A4. Deve-se ter cuidado quando da administração de Tarvelox concomitantemente com conhecidos substratos, indutores (exemplo: rifampicina, 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 doxorubicina quando se administrou paclitaxel antes da doxorubicina e por períodos de infusão mais longos do que os recomendados. Os níveis plasmáticos de doxorubicina (e de seu metabólito ativo doxorubicinol) podem aumentar quando paclitaxel e doxorubicina são utilizados em combinação. Entretanto, dados de um estudo utilizando doxorubicina em 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).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15-30°C).
Proteger da luz. Manter o frasco-ampola dentro do cartucho.
Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os frascos-ampola de Tarvelox quando utilizados como multi-dose se mantêm estáveis por 28 dias (após a sua primeira utilização) se mantidos em temperaturas de 2°C a 25°C e em seus cartuchos originais para proteger da luz.

Congelamento nem refrigeração afetam negativamente o produto.

Se os frascos fechados forem refrigerados, a precipitação pode se formar, mas se redissolve quando o produto atinge a temperatura ambiente, com pouca 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 diluídas se preparadas como recomendado, são química e fisicamente estáveis por até 27 horas em temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) e em condições de iluminação ambiente.

As soluções diluídas não devem ser refrigeradas.

Após preparo, manter em temperatura ambiente até 25°C por 27 horas.

Características físicas e organolépticas
Tarvelox solução injetável é uma solução límpida, incolor a amarelo-clara, livre de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Todos os pacientes devem ser pré-medicados antes da administração de Tarvelox 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 Tarvelox; 50 mg de difenidramina (ou seu equivalente) por via intravenosa 30 a 60 minutos antes de Tarvelox e cimetidina (300 mg) ou ranitidina (50 mg) por via intravenosa 30 a 60 minutos antes de Tarvelox.

Ciclos repetidos de Tarvelox 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 neuropatia 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.

Ciclos repetidos de Tarvelox 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 neuropatia 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.

Ciclos repetidos de Tarvelox 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 neuropatia 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 (cloro de polivinila) usados no preparo das soluções para infusão. Para minimizar a exposição do paciente ao plastificante DEHP (di-(2-etilhexil)ftalato), que pode se desprender das paredes das bolsas de infusão ou dos materiais de PVC utilizados, as soluções diluídas de Tarvelox 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 é a cada 3 semanas e a administração intravenosa de 175 mg/m² de Tarvelox por 3 horas, seguida pela administração de um composto de platina.

Alternativamente, um regime mais mielodepressivo de Tarvelox 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 Tarvelox administrados intravenosamente por 3 horas, a cada 3 semanas.

- Câncer de Mama
Terapia adjuvante: 175 mg/m² de Tarvelox 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 Tarvelox 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 Tarvelox é 175 mg/m² administrados intravenosamente por um período de 3 horas, com um intervalo de três semanas entre os ciclos. A infusão de Tarvelox 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 Tarvelox 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 de 3 semanas de intervalo entre os ciclos é de 175 mg/m² de Tarvelox administrados intravenosamente por 3 horas, seguida por um composto de platina.

Alternativamente, um regime mais mielodepressivo de Tarvelox 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: Tarvelox 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 Tarvelox 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:

1. A dose de dexametasona, uma das três drogas da pré-medicação, deve ser reduzida para 10 mg por via oral.
2. O tratamento com Tarvelox só poderá ser iniciado ou repetido se a contagem de neutrófilos for de, no mínimo, 1.000 células/mm³
3. A dose de Tarvelox nos ciclos subsequentes deve ser reduzida em 20% para os pacientes com neutropenia grave (< 500 células/mm³ durante 1 semana ou mais)
4. Concomitantemente, o fator de crescimento hematopoiético (G-CSF) deve ser iniciado conforme indicado clinicamente

Tarvelox 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 Tarvelox. Esta posologia pode 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 mielosupressão graus III-IV. O ajuste de dose é recomendado. Os pacientes devem ser bem monitorados quanto ao desenvolvimento de mielosupressão profunda.

Tabela 9: Recomendações de Dosagem 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/m²

≥ 10 x LSN ou > 5,0 x LSN Não recomendado

Diferenças no critério para níveis de bilirrubina entre infusões de 3 e 24 horas se devem a diferenças no desenho do estudo clínico.

^a 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 Tarvelox deve ser manuseado com cuidado. O uso de luvas é recomendado. Se a solução de Tarvelox entrar em contato com a pele, lavá-la com água e sabão imediata e completamente. Se houver contato de Tarvelox com membranas mucosas, deve-se enxaguar-las bem com água. Após exposição tóxica, os eventos incluíram fôrmigamento, queimação e rubor. Em casos de inalação, foram relatadas dispnéia, 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 8. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Reação no Local da Injeção).

Tarvelox 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 adequados de drogas antineoplásicas devem ser considerados.¹⁻⁴ Para minimizar o risco de exposição dérmica, sempre use luvas impermeáveis quando estiver manuseando frascos contendo Tarvelox. 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, Tarvelox não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via intravenosa.

Preparação para Administração Intravenosa
Tarvelox 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), atingindo uma concentração final de 0,3 a 1,2 mg/mL. Tarvelox 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 micron. As soluções de Tarvelox 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 serem 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 Tarvelox, pois podem causar o rompimento da tampa, resultando na perda da integridade estéril da solução de Tarvelox.

9. REAÇÕES ADVERSAS
A frequência e a gravidade dos eventos adversos são geralmente similares entre os pacientes que receberam Tarvelox 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 causadas com maior frequência. Na população de pacientes imunodeprimidos com estágio avançado de doença relacionada 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.

- 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 a 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 + doxorubicina
Insuficiência cardíaca congestiva foi relatada na terapia combinada de paclitaxel e doxorubicina 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 outros quimioterápicos, principalmente com antracinais.

- 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: mielosupressão, 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 significativas 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 frequência menor distal resultante)
- Muito raro: neuropatia autonômica (resultando em ileo 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 respiratórios, torácicas e do mediastino:
- Raro: dispnéia, 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 transitórias e leves na pele e unhas
- Raro: prurido, erupção cutânea, eritema, flebite, celulite, esfoliação da pele, necrose e fibrose, radiação 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 musculo-esqueléticas, 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 ao Sistema de Notificações da Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE
Não existe antídoto conhecido que possa ser utilizado em caso de superdose de paclitaxel. As complicações principais de uma superdose consistem em depressão da medula óssea, neurotoxicidade periférica e mucosite. A superdosagem em pacientes pediátricos pode estar associada com a toxicidade aguda ao etanol (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Uso Pediátrico).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

11. REFERÊNCIAS

1. NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health-care settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999. Available at: http://www.osha.gov/dts/osta/otm/vi/otm_vi_2.html.
3. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm*. 2006;63:1172-1193.
4. Polovich M, White JM, Kelleher LO, eds. 2005. Chemotherapy and bioterapy guidelines and recommendations for practice. 2nd ed. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO RESTRITO À HOSPITAIS

Reg. MS - 1.0047.0560

Farm. PR nº: Cláudia Larissa S. Montanher
CRF - PR nº 17.379

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 09/09/2016.

Free area for pharmacode (frontside)

Fabricado por: Registrado e Importado por:
Ebever Pharma Sandoz do Brasil Indústria Farmacéutica Ltda.
Unterach - Áustria Rod. Celso Garcia Cid (PR - 445), Km 87, Cambé - PR
CNPJ: 61.286.647/0001-16
Indústria Brasileira

Dimensões: 64,7 x 38,0mm

MATERIAL RECICLÁVEL

SAC
0800 4009192