

Composição de Paclitax

cada ml contém: paclitaxel 6 mg; veículo q.s.p.1 ml (527 mg de cremofor (óleo de rícino polioxetilado) e 49,7% (V/V) de álcool desidratado).

Posologia e Administração de Paclitax

nota: não se recomenda o contato do concentrado não diluído, com materiais ou dispositivos de PVC 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 bolsas de infusão ou dos materiais de PVC utilizados, as soluções diluídas de **Paclitax** devem ser de preferência, guardadas em frascos (vidro ou polipropileno) ou em bolsas plásticas (polipropileno ou poliolefina) e administradas através de materiais de polietileno. Todos os pacientes devem ser pré-medicados antes de administração de **Paclitax** a fim de prevenir reações de hipersensibilidade graves. Esta pré-medicação corresponde a 20 mg de dexametasona via oral administrados aproximadamente 12 a 6 horas antes de administração do paclitaxel; 50 mg da difenidramina (ou seu equivalente) via I.V. 30 a 60 minutos antes do **Paclitax** e cimetidina (300 mg) ou ranitidina (50 mg) via I.V. 30 a 60 minutos antes do **Paclitax**. Estudos apropriados de dose-resposta não estão finalizados. O **Paclitax** em dose de 135 mg/m² administrados intravenosamente em 24 horas a cada 3 semanas, mostrou-se eficaz em pacientes com carcinoma metastático de ovário após falha da quimioterapia de primeira linha ou subsequente. Doses elevadas, com ou sem G-CSF, mostram respostas à dose de 135 mg/m². Ciclos de tratamento com **Paclitax** não devem ser repetidos até que a contagem de neutrófilos e de plaquetas seja de pelo menos 1.500 células/mm³ e 100.000 células/mm³, respectivamente. Os pacientes que apresentaram neutropenia grave (neutrófilos < 500 células/mm³ por 1 semana ou mais) ou neuropatia periférica severa durante a terapia com **Paclitax** devem ter a dosagem reduzida em 20% nos ciclos subsequentes. A incidência e a gravidade da neurotoxicidade e da toxicidade hematológica com a dose, principalmente acima de 190 mg/m². - Precauções quanto à preparação e a administração: o paclitaxel é uma droga citotóxica antineoplásica e, como outras substâncias potencialmente tóxicas, deve ser manuseada com cuidado. O uso de luvas é recomendado. Se a solução de **Paclitax** entrar em contato com a pele, lavar a região com água e sabão, imediata e completamente. Se houver contato com membranas mucosas, deve-se enxaguar as mesmas com água. Preparação de administração intravenosa: **Paclitax** concentrado para injeção deve ser diluído antes da infusão. O **Paclitax** deve ser diluído em solução injetável de cloreto de sódio 0,9%, solução meio glicosada a 5%, solução meio glicosada a 5%/ meio fisiológica, ou em solução glicosada a 5% em solução de Ringer, de forma a se obter uma concentração final de 0,3 a 1,2 mg/ml. As soluções são física e quimicamente estáveis por até 27 horas em temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) e em condições de iluminação ambiente. Os produtos parenterais devem ser inspecionados visualmente antes de sua administração em relação à presença de material particulado e descoloração, sempre que a solução e

a forma de acondicionamento permitirem. Na preparação, as soluções podem mostrar turbidez atribuída ao veículo da formulação. Não foram observadas perdas significativas de potência após liberação simulada da solução através de dispositivos de administração I.V. acoplados a um filtro (0,22 microns). Dados mostram que os níveis do plastificante DEHP (di-(2-etil-hexil) ftalato) que se desprendem aumentam com o tempo e com a concentração quando as diluições são preparadas em frascos de PVC. Conseqüentemente, o uso de frascos plásticos e de dispositivos de administração feitos de PVC não é recomendado. As soluções de **Paclitax** devem ser preparadas e guardadas em frascos de vidro, polipropileno ou poliolefina. Devem ser utilizados dispositivos de administração que não contenham PVC, como os efeitos de polietileno. **Paclitax** deve ser administrado através de um filtro com uma membrana microporosa de não mais que 0,22 microns, que incorpore tubos curtos revestidos de PVC por dentro e por fora e não resulte em liberação significativa de DEHP. - Superdosagem: não há antídoto conhecido, em caso de superdosagem de **Paclitax**. As principais complicações previstas no caso de superdosagem são: supressão da medula óssea, neurotoxicidade periférica e mucosite.

Precauções de Paclitax

deve-se evitar o contato da solução de **Paclitax** com equipamentos de PVC, usados no preparo e na administração de infusões endovenosas, uma vez que este contato pode extrair di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP), que pode ser levado à corrente sanguínea do paciente. Para minimizar este risco, as soluções diluídas de **Paclitax** devem ser armazenadas em frascos de vidro ou de polipropileno, ou ainda em sacos plásticos de polipropileno ou de poliolefina, e devem ser administradas através de equipos revestidos com polipropileno. **Paclitax** deve ser administrado através de um filtro interno, com uma membrana de microporos não maiores que 0,22 mm. O uso de filtros Ivex-2 não resultou em extração significativa de DEHP. Se um paciente apresentar anomalias de condução durante a administração de **Paclitax**, ele deve ser adequadamente tratado e deve ser submetido a uma monitorização contínua, durante tratamentos subseqüentes. Paclitaxel pode causar anomalias fetais quando administrado a mulheres grávidas. Não há estudos em mulheres grávidas. As mulheres férteis devem ser advertidas para que evitem engravidar durante o tratamento com Paclitaxel. Pacientes neutropênicos não devem ser tratados com **Paclitax** até que a contagem de neutrófilos seja > 1.500 células/mm³ e que as plaquetas estejam num nível > 100.000 células/mm³. No caso de neutropenia grave (< 500 células/mm³), durante 7 ou mais dias, por ocasião de um curso de tratamento com **Paclitax**, recomenda-se reduzir a dose em 20% nos cursos de tratamentos subseqüentes. Os pacientes previamente submetidos à radioterapia apresentaram um maior grau de mielossupressão; há pouca experiência em tais pacientes com doses superiores a 135 mg/m². Houve uma mielossupressão mais acentuada nos pacientes que receberam paclitaxel após terem sido tratados com cisplatina. Dados farmacocinéticos destes pacientes mostraram uma diminuição de aproximadamente 33% do clearance do paclitaxel. Baseado em estudos in vitro, há a possibilidade de uma inibição do metabolismo do paclitaxel em pacientes tratados

com cetoconazol. Assim sendo, deve-se tomar cuidado ao tratar com **Paclitax** os pacientes que estiverem recebendo cetoconazol. Sintomas leves de hipersensibilidade, tais como, rinorréia, eritema, dispnéia, hipotensão e taquicardia não obrigam a interrupção do tratamento com **Paclitax**. Todavia, reações graves, como hipotensão que necessite de tratamento, dispnéia que necessite de broncodilatadores, angioedema e urticária generalizada obrigam a interrupção imediata do **Paclitax** e tratamento sintomático agressivo. Os pacientes que desenvolverem reações graves de hipersensibilidade não devem ser novamente tratados com **Paclitax**. Foram observadas hipotensão e bradicardia durante a administração de paclitaxel, mas estes sintomas geralmente não necessitam de tratamento. Recomenda-se monitorizar os sinais vitais, particularmente durante a primeira hora da infusão de **Paclitax**. Embora seja freqüente a ocorrência de neuropatia periférica, o desenvolvimento de sintomas graves é raro e, se ocorrerem, requerem uma redução de 20% da dose nos cursos posteriores de tratamento. Não há evidência de aumento da toxicidade de paclitaxel nos pacientes com elevação de enzimas hepáticas e não há dados disponíveis sobre pacientes com colestase basal grave. Entretanto, a evidência disponível sugere que o fígado desempenha um papel importante no metabolismo de paclitaxel e, conseqüentemente, deve-se tomar cuidado ao administrar **Paclitax** a pacientes com insuficiência hepática grave. O potencial carcinogênico de **Paclitax** não foi estudado e demonstrou-se que paclitaxel é mutagênico in vitro (aberrações cromossômicas em linfócitos humanos) e in vivo (teste do micronúcleo em camundongos); entretanto, paclitaxel não induziu mutagênese no teste de Ames e no ensaio de mutação genética CHO/HGPTR. Não se sabe se paclitaxel é excretado pelo leite materno humano. Recomenda-se que as mães que estiverem amamentando interrompam a amamentação, ao iniciar o tratamento com **Paclitax**, para evitar os ricos potenciais para as crianças. A segurança e a eficácia de paclitaxel em crianças ainda não foi estabelecida. - Advertência: **Paclitax** deve ser administrado sob a orientação de um médico experiente no uso de agentes quimioterápicos para o tratamento de câncer. O tratamento de eventuais complicações somente é possível se houver equipamento disponível para fazer um diagnóstico correto e para instituir um tratamento adequado. Graves reações de hipersensibilidade, caracterizadas por dispnéia e hipotensão (que requerem tratamento), angioedema e urticária foram relatadas em 2% dos pacientes tratados com paclitaxel. Uma dessas reações foi fatal num paciente que foi tratado sem pré-medicação, num estado fase I. Os pacientes que forem tratados com **Paclitax** devem ser pré-medicados com corticosteróides, difenidramina e com antagonistas H₂, para prevenir estas reações. Os pacientes que tiveram reações de hipersensibilidade ao serem tratados com paclitaxel não devem receber novamente este produto. Paclitaxel não deve ser administrado a pacientes que estejam com contagem de neutrófilos inferiores a 1.500 células/mm³. Recomenda-se fazer hemogramas freqüentemente, em todos os pacientes que estiverem tomando **Paclitax**, para monitorizar a ocorrência de supressão de medula óssea, principalmente de neutropenia, que pode ser grave e resultar em infecção. - Interações medicamentosas: em estudos de fase I utilizando doses crescentes de

Paclitax (110-200 mg/m²) e cisplatina (50 ou 75 g/m²) administradas em infusões seqüenciais, a mielodepressão foi mais acentuada quando o paclitaxel foi administrado após a cisplatina do que a seqüência inversa (cisplatina após o paclitaxel). Dados farmacocinéticos destes pacientes demonstraram uma diminuição do clearance de paclitaxel em aproximadamente 33% quando o mesmo é administrado após a cisplatina. Baseado em estudo in vitro, existe a possibilidade de que o metabolismo do paclitaxel seja inibido em pacientes tratados com cetoconazol. Desta forma, é necessário cuidado para se administrar **Paclitax** em pacientes em terapia concomitante com o cetoconazol.

Reações Adversas de Paclitax

sistema hematológico: a supressão da medula óssea foi o principal fator tóxico limitante da dose do paclitaxel. A neutropenia foi relacionada à dose e, em geral, foi rapidamente reversível. A mielossupressão pareceu ser mais freqüente e mais grave nas pacientes que receberam radioterapia anteriormente. A febre foi freqüente e esteve associada à neutropenia grave em 5% dos tratamentos. Infecções do sistema urinário, do sistema respiratório superior e septicemia foram as infecções mais freqüentemente relatadas. A trombocitopenia foi menos freqüente e menos pronunciada que a neutropenia. Episódios hemorrágicos foram localizados, e pareceram ser relacionados ao fármaco. A incidência e a gravidade da anemia parece aumentar à medida que aumenta a exposição ao fármaco. Reações de hipersensibilidade. Sintomas graves ocorreram, geralmente dentro da primeira hora após a administração do paclitaxel. As manifestações mais freqüentes foram dispnéia e hipotensão, que necessitaram de tratamento, e dores no peito. As manifestações mais freqüentes foram rinorréia, eritema e dispnéia. Nenhuma destas reações obrigou a interrupção do tratamento, nem impediu que o tratamento fosse completado. Sistema cardiovascular: hipotensão e bradicardia. Nenhum destes episódios necessitou de tratamento específico. A bradicardia e a hipotensão não costumam ocorrer simultaneamente, durante o mesmo tratamento. Eventos cardiovasculares graves, possivelmente relacionados à administração do paclitaxel, foram identificados. Ocorreu arritmia (taquicardia ventricular assintomática, bigeminismo e duas lipotimias) e casos de bloqueio AV total, que necessitaram de implante de marca-passo. As anomalias mais freqüentemente relatadas foram alterações inespecíficas da repolarização ventricular, taquicardia sinusal e extra-sístoles. A relação entre a administração do paclitaxel e as anomalias do ECG não foi claramente estabelecida. Sistema nervoso: neuropatia periférica, sendo parestesia leve o sintoma mais freqüente. A neuropatia periférica foi dependente da dose. A incidência dos sintomas neurológicos foi comparável em grupos de pacientes previamente tratadas com cisplatina. Os sintomas sensitivos geralmente melhoraram ou desapareceram vários meses após a interrupção da administração do paclitaxel. Além da neuropatia periférica, a única manifestação neurológica grave foi um caso de crise convulsiva tipo grande mal, que ocorreu durante a infusão do paclitaxel e reapareceu quando o paclitaxel foi novamente administrado. Artralgia/mialgia: (dor nas grandes articulações dos membros superiores e

inferiores) ocorreu foi geralmente leve. Os sintomas foram transitórios, apareceram cerca de 2 a 3 dias após a administração do paclitaxel e desapareceram em poucos dias. A incidência da artralgia/mialgia foi claramente dependente da dose e foi um pouco mais freqüente nos pacientes que receberam G-CSF. Função hepática: as modificações dos testes de função hepática mostraram alguma relação com a dose do paclitaxel. Uma relação de dose-dependência foi sugerida para todos os testes, exceto para as transaminases. Outros eventos clínicos: a alopecia foi observada em quase todas as pacientes, mas foi reversível após término do tratamento. O paclitaxel causa uma queda de todos os pêlos, do couro cabeludo, das sobrancelhas, dos cílios, da axila e do púbis. A queda dos pêlos ocorre geralmente 2 a 3 semanas após a primeira administração do paclitaxel e foi descrita como sendo súbita e completa, freqüentemente num só dia. Efeitos gastrintestinais, tais como náuseas, vômitos, diarreia e mucosite foram relatados. Estas manifestações foram geralmente leves a moderadas, na dose recomendada. A mucosite é relacionada à dose e pode se tornar o fator tóxico limitante nas pacientes que estão recebendo altas doses, isto é, acima de 300 mg/m².

Contra-Indicações de Paclitax

pacientes que tenham história de reações de hipersensibilidade ao paclitaxel, ou a outros produtos formulados com Cremophor EL. **Paclitax** não deve ser usado em pacientes com uma neutropenia basal < 1.500 células/mm³.

Indicações de Paclitax

terapêutica antineoplásica, isolada ou em associação com outras drogas citotóxicas no tratamento do câncer de ovário, mama e pulmão.

Apresentação de Paclitax

frasco com 5 ml, contendo 30 mg de paclitaxel (6 mg/ml).