



FORMAS FARMACÉLITICAS E APRESENTAÇÕES

olo do 5 ml. 16.7 ml. o 50 ml. (contando lo Injetável – Embalagens contendo 1 frasco-ampolitivamente 30 mg, 100 mg e 300 mg do princípio ativo).

INFUSÃO INTRAVENOSA - USO ADULTO

Composição: Cada 1 ml da solução contém:
paclitaxel
excipientes* q.s.p.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1 INDICAÇÕES

- Carcinoma de ovário

 Terapia de primeira linha em combinação com um composto de platina para o tratamento do carcinoma - tenpa o e printera mai en commungacion un composi de pianta para o tratamiento do carcinoma avançado de ovidente.
 - Tenpa de segunda linha para o tratamiento de carcinoma avançado de ovário.
 Cancer de manal.
 - Tratamiento adjuvante do ciancer de mama linfonado positivo, administrado em sequência ou uma tempia padrão combinada.

- adrão combinada. ento de primeira linha após recidiva da doenca dentro de 6 meses de terapia adiuvante. A terapia
- anterior deve incluir uma antraciclina, a menos que clinicamente contraindicada.

 Terapia de primeira linha em câncer avançado ou metastático de marna, em combinação com trastuzuma, hen pacientes com super expressão do HER-2 em níveis de 2+ e 3+ como determinado por
- no-histoquímica. pia de segunda linha após falha da quimioterapia combinada para doença metastática. A terapia
- anterior deve incluir uma antraciclina, a menos que clinicamente contraindica Câncer de Não-pequenas Células do Pulmão
- cer de Não-pequenas Células do Pulmão' tamento de primeira linha em combinação com um composto de platina ou como agente único para tamento do cânor de não-pequenas células do pulmão em pacientes que não são candidatos a ja e/ou radioterapia com potencial de cura.

- Sarcoma de Kaposi
 Tratamento de segunda linha no sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS*.
 1 CID C56 Neoplasia maligma do ovário.
 2 CID C50 Neoplasia maligma da mama.
 3 CID C34 Neoplasia maligma dos brônquios e dos pulmões.
 4 CID B21.0 Doncap a Del HIV resaltando em surcoma de Kaposi.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

2. RISULTADOS DE EFICÁCIA
Carcinoma de oviário
1- Terupia de primeira linhar. A segurança e eficicia do pacifiaxed acompunhado por cisplafina em
praceiras com cancinoma de ovifáro somenção e sem quimientenquia prêvia foram avaitadas em 2 estados
peda Organização Entrejête de Pesquisa e Tratificando de Clâneer apac embleem o Grupo Escandianos
NOCOVA, o instituto Núsicianal de Clâneer ofor Clâneada ée o Grupo Escandianos
NOCOVA, o instituto Núsicianal de Clâneer ofor Clâneada ée o Grupo Escandianos
NOCOVA, o instituto Núsicianal de Clâneer ofor Clâneada ée o Grupo Escandianos
NOCOVA, o instituto Núsicianal de Clânear for Clâneada ée o Grupo Escandianos
NOCOVA, o instituto Núsicianal de Clânear por capitalizar o Nigrim ("Co) que cidentianda 750 mgim" em um periodo de 3 homes seguada por exiplatian 7 signim" ("Co) que cidentianda 750 mgim" em um periodo de cipalma 15 mgim" ("Co) por cidentia escandia de since cido.
Nogas por zono en umis cidos. Em um entados conduzidos por Carone o um estissas de distinación procedema mínisso de pueda testal para for para considerada de para estadamento um un estadas conduzidos de pueda testal Tagrim "um um periodo de 24 horas seguido por cisplatina 75 mgim" ou, sendo ciclosfordamida 750 mgim "seguido por cisplatina 75 mgim" ou, sendo ciclosfordamida 750 mgim "seguido por cisplatina 75 mgim" ou, sendo ciclosfordamida 750 mgim "seguido por cisplatina 75

Em ambos os estudos, pacientes tratados com pacifitacel em combinação com cisplatina tiveram um taxa de resposta significativamente maior, um tempo maior para progressão e um tempo de sobrevido moior, comprando com a teneja padelão. Estas diferenças tembrén foram significativas para os subgrupe de pacientes no estudo de Integrupo com docença não otimamente ressecada, embora o estudo não tenha sido totalemente capocartodo para análise de subgrupor (Tables la E 2).

TABELA 1 - Eficácia em Estudo Fase 3 em Terapia de Primeira Linha para Carcinoma de ovário						
	Intergrupo Subgrupo de Pacientes com ressecção ampla não ótima			GOG - 111		
Resposta Clinica ^b	T175/3° c75 (n=218) (n=153)		C750° c75 (n=227) (n=153	T135/24 ^a c75 (n=196) (n=113)		C750 ^a c75 (n=214) (n=127)
Taxa (percentual)	58		43	62		48
Valor de p		0,016			0,04	
Tempo de progressão						
Mediana (meses)	13,2		9,9	16,6		13,0
Valor de p ^e		0,0060			0,0008	
Razão de risco (HR)		0,76			0,70	
95% IC'		0,62-0,92			0,56-0,86	
Sobrevida						
Mediana (meses)	29,5		21,9	35,5		24,2
Valor de p'		0,0057			0,0002	
Razão de risco (HR)		0,73			0,64	
95% IC'		0,58-0,91			0,50-0,81	

Dose de naclitaxel em mg/m²/duração da infusão em horas: Doses de ciclofosfamida e cisplatina em mg/m

cispiatina em mg/m⁻. Pacientes apenas com doenças mensuráveis.

Não estratificados para o Estudo do Intergrupo, Estratificado para Estudo GOG-111. HR - Do inglês Hazard Ratio

TABELA 2 -Eficácia em estudo Intergrupo de Fase III em Terapia de Primeira Linha para Carcinoma de Ovário T175/2* c75 (n=338) (n=161) Resposta Clínica^b Taxa (percentual) 45 0.014 Valor de p^c Tempo de Mediana (meses) 15.3 Volor do nº 0.0005 0.74 Razão de risco (HR) 95% IC Sobrevida Mediana (meses) 35.6 25.0 Valor de p

Dose de paclitaxel em mg/m²/duração da infusão em horas; doses de ciclofosfamida

0.73

0.60.0.80

cisplatina em mg/m².

Pacientes apenas com doenças mensuráveis.

Não-estratificado

Razão de risco (HR)

95% IC*

O perfil de eventos adversos para os pacientes que receberam paclitaxel, em combinação com cisplatina nestes estudos, foi qualitativamente consistente com o que foi observado na análise dos dados dos 812 pacientes tratados uniciamente com nacilitavel em 10 estudos clínicos.

- Teranja de segunda linha: Dados de cinco estudos clínicos fase I e II (189 pacientes), um estudo Fase III multicéntrico, randomizado (407 pacientes), assim como a análise dos dados de mais de 300 pacientes envolvidos em um programa de tratamento de um centro de referência foram usados para sustentar o uso de paclitaxel nos pacientes que tiveram falha inicial ou subsequentes da quimioterapia

Silicentary on our processors are pre-sent the processors of the

(fázur 5.3-17.4 messe), respectivamente. A sobrevida mediana foi de 8,1 messe (fázur 0.2-367 messe): 159 messes (fázur 5.8-35.4 messe). O estado de FASE III serve um desenho hi-fatorial compraora a eficiale a esquarme, do pediente administrado en 2 diferentes dosse (155 ou 175 mgm) e programações (3 ou 24 horas de influedo). A completas e 60 respostas puerais: A duração da resposta medida no primeiro dia de tratamento foi de 8.3 messes (fázur 3.2-52 fá messe).

meses (faixa: 3,2-21,6 meses).

O tempo mediano da progressão foi de 3,7 meses (faixa: 0,1+-25,1+ meses). A sobrevida mediana foi de
11,5 meses (faixa: 0,2-6,3+ meses). As taxas de resposta, a sobrevida mediana e o tempo mediano de
progressão para os 4 braços estão na tabela a seguir.

TABELA 3 -Eficácia em Estudo Fase 3 em Terapia de segunda Linha para Carcinoma de Ovário				
	175/3 (n=96)	175/24 (n=106)	135/3 (n=99)	135/24 (n=106)
Resposta Clínica				
Taxa (percentual)	14,6	21,7	15,2	13,2
95% IC	(8,5-23,6)	(14,5-31,0)	(9,0-24,1)	(7,7-21,5)
Tempo de progressão				
Mediana (meses)	4,4	4,2	3,4	2,8
95% IC	(3,0 - 5,6)	(3,5 - 5,1)	(2,8 - 4,2)	(1,9 - 4,0)
Sobrevida				
Mediana (meses)	11,5	11,8	13,1	10,7
95% IC	(8,4-14,4)	(8,9-14,6)	(9,1-14,6)	(8,1-13,6)

Análises foram realizadas conforme planejado no desenho do estudo bi-fatorial descrito no protocolo, comparando as duas doses (135 ou 175 mg/m²), independentemente do esquema (3 ou 24 horas) e os

comparamo as tuats deserged (17) of 10.7 in graph, independent man or esquaria (3 of 24 mass) c of one experiens independent menter that does.

Os pacientes que receberam a dose de 175 mg/m² tiveram uma taxa de resposta similar aos que receberam a dose de 153 mg/m² (18% vs. 14% (p. 10–238). Nois foi detectada menhuma diferença na taxa de resposta quando comparado o período de infusiso de 3 horas com o período de 24 horas: 15% vs. 17% (p. 10–230).

(p=0,50). Pacientes que receberam a dose de 175 mg/m² de paclitaxel tiveram um maior tempo de progressão do que aqueles que receberam a dose de 135 mg/m² de paclitaxel: mediana de 4,2 contra 3,1 meses que aqueles que receberam a dose de 135 mgim de particacto médian de 42 centra 3.1 meses (p=0.03). O tempo mediano de progressão para os pacientes que receberam infissão de 3 horas contra 24 horas 8 do 44 do 190 meses contra 2.4 meses contra 2.4 meses foi de 4.0 meses foi de 4.0 meses contra 2.4 meses contra 2.4 meses contra 2.4 meses que receberam da de 175 megint de pacientes e 11.0 meses em pacientes que receberam da de 175 megint de pacientes de 11.0 meses em pacientes que receberam da de pacificace de 110 meses em pacientes que receberam da de pacificace de 110 meses em pacientes que receberam da de pacificace de 110 meses em pacientes que receberam da de pacificace de 110 meses em pacientes que devectem infisio en un periodo de 24 horas (p=0.91). Estas análises estatísticas devem ser vistas com caustela devido às militiplas companações realizadas.

O pacificacel permaneceu eficac em pacientes que desenvolverum resistência à ferapia com platina (definida com tamor progressivo ou reincidencia de numer desenvolverum e destincia à ferapia com platina (definida com tamor progressivo ou reincidencia de numer desenvolverum e destincia à ferapia com platina (definida com tamor progressivo ou reincidencia de numer desenvolverum e de la ferapia com platina (definida com tamor progressivo ou reincidencia de numer desenvolverum e de la ferapia com platina (definida com tamor mor progressivo ou reincidencia de numer desenvolverum e de la ferapia com platina definida e la ferapia com platina de la ferapia com platina definida e la ferapia com platina de la ferapia com platina de la ferapia com platina de la ferapia co

definido como tumor progressivo ou reincidência de tumor dentro de 6 meses após conclusão de te om platina), com taxas de resposta de 14% na FASE III e 31% nas Fases I e II dos estudos clínicos.

com patrant, com taxas de resposta de 14% na FASE III e 31%, nas Fases I e II dos estudos clínicos. O perfil dos eventos adverson neise estudos FASE III di consesten com aquelo beservada na antilise de dados dos 812 pacientes tratados em 10 centidos clínicos. Os resultados deste centado madomizado peridos e 150 pacientes tratados em 10 centidos clínicos. Os resultados deste centado madomizado peridos de 3 benes. Essas dos esa daministrada por funidos amos peridos de 23 benes. decenoradoram amisor toxicidade. Entretanto, o estudo não tinha poder sufficiente para determinar se uma determinada dose e esquema productimar fedicia susperio.

- Terapia Adiuvante

- Terupia Adjusvante Um endado firengrupo de FASE III (Cancer and Leakemia Group B [CALGB], Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG], North Central Cancer Treatment Group [NCCTG] eo Soudhwest Oncology Group [SWOCT] and control and 1970 and control and 1970 and

(AC).
Após estratificação do número de linfonodos positivos (1-3, 4-9, ou 10+), os pacientes foram

análises intermediárias.

O aumento da dose de doxorrubicina acima de 60 mg/m² não alterou o efeito na sobrevida livre de

Análise dos subgrupos: Os subgrupos foram definidos através de variáveis de importância preganidas conhecida no curcinorma de raman, incluidos números de infoncidos positivos, tunturlos do como cualdos, uma vez que o achados mais segum el or resultado do estude global. Es presa, lum restude, do risco similar à redução global foi observada com pacifixacel, tanto para a sobrevida livre de desença quanto para a sobrevida global en todos on materes subgrupos com apensa uma eccedo, pacciente com quanto para sobrevida livre de doctora com pacifixacel do supera sobrevida livre de desença quanto para sobrevida livre de doctora com pacifixacel do que cuntros grupos. Os resultados de análises do subgrupo estad domentantos na tabela na seguir:

TABELA 4 - Análise dos Subgrupos - Estudo Adjuvante no Carcinoma mamário					
		Sobrevida Li	vre de Doença	Sobrevida Global	
Subgrupo Paciente	N°. de Pacientes	Nº. de Recorrências	Razão de Risco (95% IC)	N°. de Mortes	Razão de Risco (95% IC)
Nº. de Linfonodos Positivos					
1 - 3	1449	221	0,72 (0,55-0,94)	107	0,76 (0,52-1,12)
4 - 9	1310	274	0,78 (0,61-0,99)	148	0,66 (0,47-0,91)
10+	360	129	0,93 (0,66-1,31)	87	0,90 (0,59-1,36)
Tamanho do Tumor (cm)					
≤2	1096	153	0,79 (0,57-1,08)	67	0,73 (0,45-1,18)
> 2 e ≤ 5	1611	358	0,79 (0,64-0,97)	201	0,74 (0,56-0,98)
> 5	397	111	0,75 (0,51-1,08)	72	0,73 (0,46-1,16)
Menopausa					
Pré	1929	374	0,83 (0,67-1,01)	187	0,72 (0,54-0,97)
Pós	1183	250	0,73 (0,57-0,93)	155	0,77 (0,56-1,06)
Receptor					
Positivo*	2066	293	0,92 (0,73-1,16)	126	0,83 (0,59-1,18)
Negativo/ Desconhecido ^b	1055	331	0,68 (0,55-0,85)	216	0,71 (0,54-0,93)

Positivo para receptores de estrogênio ou progesterona Negativo ou não analisado para receptores de estrogênio ou progesterona (ausência de ambos = 15 pacientes)

As análises retrospectivas dos subgrupos sugerem que o efeito benéfico do paclitavel foi claramente estabelecido em subgrupos receptores-negativos, mas o beneficio em pacientes receptores-positivos anida não esta feno. Em relegicio famenopause, o hemeficio do paclitavel e consistente (vide Tabela, O perfil dos eventos adversos para pacientes que receberam paclitavel após terapia AC foi consistente com o observado an análisio dos dados dos 812 pecientes trados o para positivante em 10 estudos o

- 14,000 выпаз ца quimioterapia inicial Dados de 83 pacientes avaliados em 3 estudos abertos FASE II e de 471 pacientes incluídos em um estudo randonizado FASE III foram utilizadas para sustentar o uso de paclitaxel em pacientes com carcinoma de mana metastático.

Estudos FASE II abertos: Dois estudos foram conduzidos com 53 pacientes previamente tratados com

nameno Fr-Sta II autennas (JANS estituos istrami conduzados com 35 pacientes previamente tratados com no materion tum regime quantinetárgos com intelhe do 24 hores con desen iniciais de 250 tragán (com saporte G-SS) on 200 mg/m². As tosas de respostas foram 57% (95% IC: 37 a 75%) e 55% (95% IC: 23 z 25%), respectivomente. O sercion estado AFSEI fils conducidos om pacientes por tratados extensivomente que apresentaram falha na tempa com modeamentos da classe das decena metadiació. A dose de pocificado foi de 200 mg/m² com infisido de 24 hores do suprote GCSS. Nove dos 30 pacientes apresentaram uma resposta purcial, para uma taxa de resposta de 30 % (95% IC: 3 a 50%).

Estado FASE. III andomizado: Este cetado mulciolarizio foi conduzido em pacientes precimente tratados com una cude riegimes quiniscenţicos. Os precinentes forum mundimiscado pum receber pacitated na dose de 175 mg/m ou 135 mg/m administrados num periodo de influsão de 3 horas. Em 471 pacientes envolvidos na pesquisa, 60% apresentamen docreas sinternitaries com estado de descripanto insufficiente por coesido de inficio do estado (performance status) e 73% pacientes assistantes de 1800 mg/m ou 18 Ectudo FASE III randomizado: Este estudo multicêntrico foi conduzido em nacientes previar

18,9 meses).
As taxas de resposta, sobrevida mediana e tempo mediano de progressão para os 2 bracos do estudo

TABELA 5 - Eficácia em Câncer Mamário após falha de quimioterapia inicial ou dentro de 6 meses de quimioterapia adjuvante (n=235) (n=236)Resposta 22.0 taxa (percentual) valor de p Tempo de progress 4,2 3.0 mediana (meses) 0,027

0,321 O perfil dos eventos adversos dos pacientes que receberam apenas paclitaxel no estudo FASE III foi consistente com o perfil observado na análise de dados dos 812 pacientes tratados em 10 estudos

10.5

"Templa de primaria linha en client a vanacido un metaristicio de mana, en combinação com trasturamab, em pacientes com super expressão do HER-2 em niveis de 2+ e 3+ como determinado por immo-bistoquimies. Ha evidencias suficientes de que a eficiela observada com a combinação dos trasturamab e pacinaval na traspita de primaria inha da descon entestatica resulta de uma contribuição significaritos unito do templa de primaria inha da descon entestatica resulta de uma contribuição significaritos unito do estado enterminado para enterminado enterminado estado estado enterminado aprimaria de mana medicas significaritos an eficicia em companção a pacificarie disado a sea dadas históricos sobre o aqueira isolado tensturameb. Todos os subgrupos clinicamente estadados praceram se beneficiar do trasturario de com a associação do trasturario de momo de taxo de responta namoral estamp ana progressão da decena. Emericano, os pacientes que lêm um escore de 3+ de superexpressão de HER-2 aprecentamam mante beneficio as qualedos que ferm um escore de 3+ de superexpressão de HER-2 aprecentamam mante beneficio as qualedos que ferm um escore de 3+ de superexpressão de HER-2 aprecentamam mante beneficio as qualedos que ferm um escore de 3+ de superexpressão de HER-2 aprecentamam mante beneficio as qualedos que ferm um escore de 3+ de superexpressão de HER-2 aprecentamam mante beneficio as qualedos que ferm um escore de 3+ de superexpressão de HER-2 aprecentamam mante beneficio que apuledo que ferm um escore de 3+ de superexpressão de HER-2 aprecentamam mante beneficio que apuledo que ferm um escore de 3+ de superexpressão de HER-2 aprecentamam mante beneficio que apuledo que ferm um escore de 3+ de superexpressão de HER-2 aprecentamam mante de 2+ de 3+ de superexpressão de HER-2 aprecentamam mante de 2+ de 3+ de 3+

Sobrevida

valor de p

Câncer de Não-pequenas Células do Pulmão (CNPCP)
Em estudo Fase III, aberto, nandomizado comba ECOG, 599 posientes forum modomizados
Em estudo Fase III, aberto, nandomizado polo 162-03, 699 posientes forum modomizados
(1) 75 mg/m², compositavel (7) na dosegum de 250 mg/m² (1) rom institudo 62 4) horas em combanção
com cispalatina (6) 75 mg/m² (2) a (1) rom suporte G-CSF, ou cispalatina (6) 75 mg/m² nodi a 1, seguido por
etoposidos (1) 90 mg/m² nos dia 1, 2 a (1) centrole).

As taxas de resposta, o tempo mediano para progressão, a sobrevida mediana e as taxas de 1 ano de sobrevida estão descritos na tabela a seguir. Os values de p fornecidos não foram ajustados para de de padizade - lespolatina, para a taxo de respons e tempo de progressão da docean. Não houve diferenças estatisticamente significativas na sobrevida entre o braço paclitaxel - cisplatina e o braço estatisticamente significativas na sobrevida entre o braço paclitaxel + cisplatina e o braço estatisticamente.

TABELA 6 - Par	âmetros de eficácia e linha no	m Estudo Fase III na CNPCP	terapia de Prime
	T135/24 T250/24 c75 (n=198) c75 (n=201)		VP100° c75 (n=200)
Resposta			
taxa (percentual)	25	23	12
valor de p ^b	0,001	< 0,001	
empo de progressão			
mediana (meses)	4,3	4,9	2,7
valor de p ^b	0,05	0,004	
Sobrevida			
mediana (meses)	9,3	10,0	7,4
valor de p°	0.12	0.08	

* Etoposideo (VP) 100 mg/m² foi administrado IV nos dias 1, 2 e 3. * Comparado a cisplatina/etoposideo

Um ano de sobrevida

No estudo ECOG, o questionário da Avaliação Euncional da Terania de Câncer do Pulmão (EACT-L) INVESTMENT ALLOCAL O QUESTURATIO DE AVAILINÇÃO PURICIONAL DE TERMENTA DE GEORGE DE PUBLICA DE AVAILINÇÃO DE AVAILINÇÃO DE AVAILINÇÃO DE AVAILINÇÃO DE SECE, a subsecula dos sintomas específicos do câmer de pulmão favoreceu o braço pacítixoe [135 mg/m² (24 horas) + cisplantina, compando ao braço cisplantina + etoposídeo. Para todos os outros fatores, não houve diferença entre os grupos de tratamento.

O perfil dos eventos adversos dos pacientes que receberam pactitaxel em combinação com cisplatina no estudo em geral foi consistente com o perfil observado na análise de dados dos 812 pacientes tratados aperas com paclitaxel, em 10 estudos clinicos realizados.

Sarcoma de Kapost Relacionado à AIDS

% apresentavam baxo risco (S1). Todos os pacientes no estudo CA 139-174 apresentavam um status do desempenho Kamofsky de 80 ou 90 no valor basal; no estudo CA 139-281, havia 26 (46%) pacientes com um status do desempenho

TABELA 7 - Extensão da Doença no Início do Estudo - Percentual de Pacientes			
	Terapia Sistêmica Prévia (n=59)		
$Visceral \pm edema \pm oral \pm cutâneo$	42		
Edema ou linfonodo ± oral ± cutâneo	41		
Oral <u>+</u> cutâneo	10		
Somente cutâneo	7		

Embora a intensidade da dose planejada em dois estudos tenha sido ligeiramente diferente (45 mg/m/semana no estudo CA 139-174 e 50 mg/m/semana no estudo CA 139-281), a intensidade da dose administrada foi de 38-39 mg/m/semana em ambos os estudos, com uma variação similar (20-24

131-01). Eficielas A oficicio do poelitaval foi avalindo etravés de respecto tumoral autôneo, de ecordo com oc indada do pacitaxer foi avaliada através da resposta turnorar cutarica, de acordo com os ienda da ACTG e também através da busca de evidências de beneficios clínicos aos eriterios da Emenda da ACTG e também arraves da busca de evidencias de beneficios clinicos aos pacientes em 6 domínios de sintomas e/ou condições que estivessem comumente relacionadas ao sarcoma de Kanosi relacionado à AIDS. sarcoma de Kaposi relacionado à AlDS. • Resnosta tumoral cutânca: O objetivo de tava de resnosta era de 50% (05% IC: 46% a 72%) (35 de

59 pacientes) em pacientes com terapia sistêmica prévia. As respostas cutâneas foram prim definidas como rebaixamento de mais de 50% das lesões previamente elevadas.

TABELA 8 - Melhor Resposta Global (Critério da Emenda ACTG) - Percentual de Pacientes			
	Terapia Sistêmica Inicial (n=59)		
Resposta Completa	3		
Resposta Parcial	56		
Doença estável	29		
Progressão	8		
Morte precoce / Toxicidade	3		

O tempo mediano de resposta foi de 8,1 semanas e a duração mediana da resposta medida no primeiro dia de tratamento foi de 10,4 meses (9%) f.C. 7,0 a 11,0 meses) para os pacientes que previamente receberant terapa sistêmica. O tempo mediano de progressão foi de 6,2 meses (9%) f.C. 4,6 a 8,7 meses)

Beneficio Clinicos Adicionales A maioria dos dados dos pacientes teordiciados foi availante retrospectivamente (plantes para esta atalitos não foram incluidos nos protocios dos estados). No membros de fainção plantese emporares con correporentimento pulmonar, melhora na deambolação, resolução de dicerse e diminingia do encessidade de analysiscos em pacientes com Sarroma de Kapolo nos pêse melhom de soles faciais e coloram em pacientes com Sar na free, extremidade esgentifia.

Segurança: O perfil dos eventos adversos apresentados pelos pacientes com AIDS avançada ou de baixo risco de Sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS foi, em geral, semelhante ao observado na análise

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Nacional de seña de l'accional de l'accional de l'accional de l'accional de seña de l'accional de l'

durante a mitose.

Farmacocinética humana

A farmacocinética do paclitavel foi avaliada em uma série de doses, até 300 mg/m², e esquemas de Farmacorometica humanu
A farmacorinetica do paclitavel foi avaliada em uma série de doses, até 300 mg/m², e esquemas de infusão, variando de 3 a 24 horas e demonstruo ser não-linear e saturável com um aumento desproporcionalmente grande dos valores de concertação mássima (C.), e área sob a curva (AUC) com o aumento da dose, acompanhado por uma diminuição aparente, relacionada â dose, do clearance

conférenteal.

Após a administração intraveriosa, o paclitavel mostra um declinio bificico das concentrações plasmáticas. O declinio rápido inicial representa a distribuição para os compartimentos periféricos e a eliminação da droga. A última faise deve-se, em parte, a um efluxo relativamente lento do paclitavel do compartimento perfério. Em pacientes tratados com doses de 135 e 175 mg/m² administrados por compartments pertitence, tem pacentes trattades com doses de 138 e 175 mg/m administrado por intíncios de 3 e 24 horas, a maie-s dufi fami data invano de 31,3 a 257, 270 neas e o clamare corpora total vanos de 12,3 a 23,6 f/m² O volame melho de distribuição no setado, e qualifiero varios de 198 a vanor de 12,3 a 23,6 f/m² O volame melho de distribuição no setado e qualifiero varios de 198 a A variabilidade ne aposições distribuire do policimez, quistidas pada ACC (e-o) para cido do tratimento sucessivos é minima; rão há evidências de actimulo do pacitaxed quando administrado em multiplosções de tratamento.

militiploscielos de tratamento.

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

Metabolismo

Enidado in vitro com microscomos leprificos lumranes e pedeços de tecidos demonstraram que o paclitacel é metabolismo frances e despesados e la cidado demonstraram que o paclitacel é metabolizado finadmentalmente ao 66-hidrovipacitacel polo cincromo P450 isconziras CPPZ-K; e a dois metabolismo mestros o 3-phistorospacitacel polo cincromo P450 isconziras CPPZ-K; n vitro, o metabolismo dos paclitacels de si distocipacitacel de foi. Paridovopacitacel polo CPPZ-K; n vitro, o metabolismo dos paclitacels de si distocipacitacel del inibido per visiro agentes pocalizacel del 66 del cincipacita del distinguis como del composição del população del construir de composição del construir de construir del construir de constr

pacinación no orientamento. Excreção Após administração intravenosa de doses de 15 a 275 mg/m² de paclitaxel por 1, 6 ou 24 horas de

Após administração intraversos de doses de 15 a 275 mg/m de paclitace por 1, 6 ou 24 horas de mitales, os valores medidos de recuperação intrinsi cumultario sa despois malenda valorama de 1,39 sa mitales, os valores medidos de recuperação intrinsi cumultario sa despois medidos de 10 de 1 hidroxipactitaxel, responderam pelo restante. Insuficiência Hepática A disnosicão e toxicidade da infusão de 3 horas de paclitaxel foi avaliada em 35 pacientes com variados A disposeção e toxicidade da infusão de 3 horas de paclitaxel foi avalitada em 35 pacientes com variados graus de função hepática. Pacientes com nível de bilirubina sérica anormal menor ou igual a 2 vuers o limite superior da normalidade (LSN) que receberam 175 mg/m² de paclitaxel apresentaram exposição plasmática ao paclitaxel aumentada em relação aos pacientes com nível de bilirubina sérica normal,

paestunas ao pacitaxes aumentanta em relação aos pacentes com nível de bilimbina sérica normal, mas raño com aumento aparente ni relepañes oa severidade de notocidade. Em cinco pacientes com nível de bilimbina sérica total maior que 2 vezes LSN, houve uma incidência maior estatisticamente não significativa de midossupressão garve, mesmo com doss reduzida (110 mg/m²), mas raño foi observado aumento na exposição plasmática. (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Instructências Heptica).

4. CONTRANDICAÇÕES

S.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Partium' [realização] de que a administrado sob a supervisão de um médico com esperiência na unituração de aguareis quintostrupticos.

unituração de aguareis quintostrupticos unituração como infusão após diluição. Os pacientes devem ser tutados com corticosteroides, amil-inisturniticos e artiagonistas H, artes da administração de paclitacel (vidas FOSOLOGIAE AMODODE USAS).

Partium' [naclitacel] deverá ser administrado antes do composto de platina quando este for dado em combranção com una composto de platina.

Anafilaxia e Reações Graves de Hipersensibilidade

Anaffania Penedes Grave de Hipersembilidade.

Grave de Hipersembilidade.

Entertadas por despois requestado homocolitulariore, hipersendo recessitudo de ratarresso.

Caracterizados por despois requestado homocolitulariore, hipersendo recessitudo de ratarresso.

padituzel. Estas reações also provoedemente medisalas por histamina. Raras reações fatais cocereram em aguan pacientas, gases de spie-frantemente. Todos os pacientes devera ser prê-statados com deresa que porta de presentados portas de presentados portas de presentados de presentados de presentados de presentados de presentados a come influencia de presentados de presentados de parten de presentados de presentados de presentados de parten de presentados de presentados de parten de presentados de parten de parten de presentados de parten de presentados de parten de parten de parten de presentados a presentados de parten despois de parten de presentados a presentados de parten de presentados de parten de parten de parten de presentados de parten Toyicidade Hematológica

ade Hematológica ssão da medula óssea (principalmente neutropenia) é dependente da dose e do esquema ológico e é a principal toxicidade dose-limitante dentro de um regime terapêutico. A m osologico e è a principal foxocidade dose-limitante dentro de um regime tempetuto. A monitorização quequente do hemograma dive ser instituita durante o trainmento com pacifisate. O pacifisared não deve or administrado a pacientes com contagem basial de neutrófilos < 1.500 células/mm² (< 1.000 blasis/mm² para pacientes com ascoroma de Kapos). Em caso de neutrofilos < 1.500 células/mm² (< 1.000 blasis/mm²) apra pacientes com ascoroma de Kapos). Em caso de neutropenia grave < (< 1.000 blasis/mm²) durante um ciclo de tratamento com o medicamento, recomenda-se uma redução de 20% de dose em ciclos subsequentes (vide de REAÇOES ADVERSAS & 8. ROSOLOGIA E MODIS de DEVERSAS & 8. ROSOLOGIA E MODIS (1.000) subsequentes (vide de REAÇOES ADVERSAS & 8. ROSOLOGIA E MODIS (1.000) subsequentes (vide de REAÇOES ADVERSAS & 8. ROSOLOGIA E MODIS (1.000) subsequentes (vide de REAÇOES ADVERSAS & 8. ROSOLOGIA E MODIS (1.000) subsequentes (vide de REAÇOES ADVERSAS & 8. ROSOLOGIA E MODIS (1.000) subsequentes (vide de REAÇOES ADVERSAS & 8. ROSOLOGIA E MODIS (1.000) subsequentes (vide de REAÇOES ADVERSAS & 8. ROSOLOGIA E MODIS (1.000) subsequentes (vide de REAÇOES ADVERSAS & 8. ROSOLOGIA E MODIS (1.000) subsequentes (vide de REAÇOES ADVERSAS & 8. ROSOLOGIA E MODIS (1.000) subsequentes (vide de REAÇOES ADVERSAS & 8. ROSOLOGIA E MODIS (1.000) subsequentes (vide de REAÇOES ADVERSAS & 8. ROSOLOGIA E MODIS (1.000) subsequentes (vide de REAÇOES ADVERSAS & 8. ROSOLOGIA E MODIS (1.000) subsequentes (vide de REAÇOES ADVERSAS & 8. ROSOLOGIA E MODIS (1.000) subsequentes (1.00

AK). ioidada Cardiovacoular

ovascular casos de hinotensão, hinertensão e bradicardia durante a administração de naclitaxe Forum observados casos de hipocensio, liportensio e bradicardia darante a administração de paclitucel, o pacedas genâmente permanecam ensimirados e não receptor tentamente. Timo ace gorseo, pade foreste para de la composição de la consecuencia de la composição de la composição de la consecuencia de la consecuencia de la consecuencia que de para para entre la primeira hom de mitada. A monitorização eletrocardogatifica continua não e acessosim, excedo para os pacientes com mitada. A monitorização eletrocardogatifica continua não e acessosim, excedo para os pacientes com doctornibrios para tentamento de cincer de mans motestático, é recomendado monitoramento da função cardiças (video PARAÇOS ADMERSAS).

cia de neuronatia neriférica é frequente, mas normalmente não é grave. Recomenda-se um: 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).

POSÓLOGIAE MÓDO DE USAR e 9. RÉAÇÕES ÁDVERSAS).

D paclitaxed contém álecol desidratado. Devem ser considerados os possiveis efeitos do álecol no SNC e seus outros efeitos, em todos os pacientes. Crianças podem ser mais sensiveis aos efeitos do álecol que as adultos (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Uso pediátrico).

os adultos (1942 C. ALVERTE DE CASALETE CONTROLLER CONT

trico ra e a oficácia de naclitavel em nacientes nediátricos não foram estabelecidas. Relataram-es A segumaça e a eficicia de puelitusel em pueimes podiáricos não formo estabeleculas. Relatinam-se casos de toxicidade do sistema nervose central (SNC) (ramente associada à morte) em um estudo clínico em pueimes podiáricos nos quas se administrou poelitusel por infusis intravenosa durante 3 horas com doses entre 350 migni e 400 migni. A toxicidade é provavelemente devida à alta dose de eurod, veclulo constituire do poelitusel, administrado em um cento período de infusis. O uso concenitante de ambel-instantineo post entrensificar este efecials. Enrivora um efeitos diente do pediente concenitante de ambel entrensificar este efeitos. Enrivora um efeitos como debidos para adultos devens ser consideradas na avaliação da segumaça de pacilizaci para uso no ras populações.

) ontos que receberam naclitavel em oito estudos clínicos que avaliaram sua seguranca e 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% caliere adjuvante de manu, 640 pacienes (17%) tinhum 65 anos on mais, incluindo 49 pacientes (17%) com 73 anos ou mais. Na maioria dos settlados, a miclosupresso pare foi mais Especiale en pacientes ideose, en algum estudos, neuropatá grave foi mais Especiale en pacientes ideose, en algum estudos, neuropatá grave foi mais especiales elínicos en citare de incluidos de fectiones en citare de maioria de carte en algum estudos, neuropatá pare foi mais comun. Em dos estudas elínicos en citare en incluidos de vectivos enderados en davallação de eficicia precese similar em peceteras idosos e jovenes entretanto, a eficicia comparativa não pode ser determinado com confinça devido ao poquem miemo de pacientes idosos estudos. Em um entudo de tratemento de primenta inhai de cineer de oviário, pacientes idosos aprecentaram menor sobrevida mediana que pacientes jovens, mas nenhum comprumientos de deficials inforveccio es propierom. outro parameiro de enca. Incuficiência Hepática

ica ciência hepática podem apresentar risco de toxicidade aumentado, particularmente

Pecientes com insuficiórials hepútica podem apresentar risco de toxicidade aumentado, particulamente microsaspresso gimen a tibe-como tento de microsasperso portinado. Os pacientes devem ser bem montancados quanto as desenvión micro de microsaspersolo portinado.
O paciental excircione de la como de microsaspersolo portinado
portene al excircionegidado do produm nota de instudio Damonestro-se que peclitacel é clastogónico /
vistro (abranços comossificases em linficiros humanos) e in vivo (ates de microsacheo comunidanços). O portene al tentra de la formatidado de comunidado, portene de la comosidado de comunidado, de la comosidado de formatidade e do número de implantações e fotos vivos em risto que receberam podiciatos. O produto mostos-se embristáticos e fotos divos em robris que receberam podiciatos. O produto mostos-se embristáticos e fotos divos en receberam podiciatos. O produto mostos-se embristáticos e fotos divos com colhes que receberam podiciatos.

O raclitaxel poderá causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. O fármaco mostrou Opeclined podern censer danse tellus quando dammarinado a mulheres gravista. O larmeco mostiva manten produce de la companio del la c

Lactação

Lactação Não se sabe se o paclitaxel é excretado no leite humano. Recomenda-se descontinuar a amamentação

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Cisplatina

Em estudos clínicos combinados, a mielossupressão foi mais acentuada e o clearance do paclitaxel foi ni essuassi cunicos commonatos, a mietossupressão foi mais acentinada e o clearance do pachtacel fr duzido em cerca de 33% quando se administrou paclitacel após a cisplatina, comparativamente : ichtacel administrado antes da cisplatina. Inhartatos, Indutores, Inibidores do Cifacromo P450 2C8 e 3.44

Sunstratos, Indutores, Inminores do Litocromo P450 2.8 e 5.44

O metabolismo de pacificaci é catalisado pelo cincorrom P450, isocarzimas CYP2C8 e CYP3A4. Devese ter cuidado quando da administração de paclitaxel concomitantemente com conhecidos substratos, indutores (ex. rifanjeicina, carbamazepina, fentioria, enfluviera), revirapina) ou inibidores (ex. critomicina, fluxedria, genfibrozil) do citocromo P450, isocarzimas CYP2C8 e CYP3A4.

Dosorrubicina Efictos relacionados a administração sequencial, curacterizados por episédios mais acentuados de encutropena e estermatic foram observados com o uso combrado de paditavel e doscorrabicina quando encutropena e estermatic foram observados com o uso combrado de paditavel e doscorrabicina procesor de la companio de recomendados. Os diverse plasmáticos de docometheira (a de sue mediblica arios docometheiras) podem aumentar quando pacifitates el docometheira do su utilizados em combinação. Entretatos, dados de um estado utilizando docometheira in bolas enfusãos de pacitica do Par Donas lão mostaram efeitos um estado utilizando docometheira in bolas enfusãos de pacitica de participado um estado utilizando docometheira in bolas enfusãos de participados um estado utilizando docometheira in bolas enfusãos de la companio um estado utilizando docometheira in bolas enfusãos de participados por estados enfusãos de la companio de la companio por estado enfusão de la companio de la companio por estado enfusão de la companio de la companio por estado enfusão de la companio de la companio por estado enfusão de la companio de la companio por estado enfusão de la companio de la companio por estado enfusão de la companio de la companio por estado enfusão de la companio de la companio por estado enfusão de la companio por estado enfusão de la companio sequenciais nos padrões de toxicidade.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

7. CUIDAOS DE ARMAZE/AMENTO DO MEDICAMENTO Os finacos-mapoli facilhado de Pattirum (qualitacid) sol estivates sid a data de validade indicada na embalagem se mantidos à temperantum ambiente (1972-207C) em sua embalagem original. Os finacos-mapole de positicare quantum diradizace ou mantido-tene em mantin estiere por 25 dias (espos a sua rappel de positicare) quantum diradizace com missidace que mantin estiere por 25 dias (espos a sua partido de la companio del co concennação 1,2 mg/m. o produto mantem sua estaminade até 27 noras nas conações de 2 C a 2 C. Congelamento nem refrigeração afetam negativamente o produto. Mediante refrigeração, um precipitado pode se formar mas se redissolve quando o produto atinge a temperatura ambiente, com

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

Características físicas e armanolénticas Pantium" (paclitaxel) concentrado para injeção é uma solução clara, incolor a amarelo claro, livre de material particulado por inspeção visual.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das criancas

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Todos os pacientes deven ser pré-medicados antes da administração de pacliaxed para reduzir o
tree da courrêctude de reações graves de hiperventibilidade. Esta pré-medicação corresponde a 20
de administração do paclituxel; 50 mg de difendramina (os sea equivalente) por via intravenosa
30 a 60 minutos antes de paclitavel: conceididas (200 mg) or antididas (300 mg) por via intravenosa
30 a 60 minutos antes de paclitavel: conceididas (200 mg) or antididas (300 mg) por via intravenosa

30 a 60 minutos antes de pacificaxde cimeditane (500 mg) on ranatonas (50 mg) por va mus-arrows 30 a 60 minutos antes de pacificaxde.

O pacificación alco pacientes com tames estádes até agua e cortagam de O pacificación de deve ser administra pacientes com tames estádes até agua e cortagam de compositor de la compositor de la compositor de la compositor de la compositor de superior de la compositor de la compositor de la compositor de la compositor de que 500 chilastrum) con nonvojato periférica grave devens ser admendos a doses reduzidas en 20% por la compositor de la compositor de la compositor de la compositor de ser estádes al compositor de la compositor de la compositor de que 500 chilastrum) con nonvojato periférica grave devens ser admendos a doses reduzidas en 20% por la compositor de la compositor de porte de la compositor de porte de la compositor de porte de la compositor del porte de la compositor de p

egime. nenda 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-C2-etilexti)/Halato), que pode se desprender das paredes das bolass de infusão u dos materiais de PCV utilizados, as soluções diluidas de pacifixate devem ser, de perferência.

Posologia

-Carcinoma de Ovário Tenpia combianda: Para pacientes que não receberam tratamento anterior, o regime possológico recomendado a cada 3 semanse 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 mielodopressivo de paclitaxel pode também ser a administração intravenosa de uma doso de 135 mg/m² por 24 horas, seguida por um composto de platina, a cada 3

semanas.

Monoterupia: 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.

Clincer de Manna [

terapia adjuvanie: 1/3 ingril de pacitación administratos intraversosamente por 3 noras, a casta 3 sessimas por 4 ciclos em soqueños i terapia-padrão combinada. Monoterapia, terapia de primeira linha após recidiva dentro de um periodo de 6 meses da terapia adjuvante: 1/3 mgril de pacitates daministrados intravenosamente por 3 horas, a cada 3 semanas. Terapia de primeira linha em câncer avançado ou metastático de mama: em combinação com trastizzunah, a dose recomendade de pacificació e 175 mg/m administrados intraverosamente por 3 horac, com un intervado de test senamas actre os ciclos. A rallado de Partimar (pacificació) deve se describe a forma de la companio del la companio de la companio d

emanas de intervalo entre os ciclos. Ulternativamente, um regime mais mielodepressivo de paclitaxel pode ser a administração intravenosa le 135 mg/m² por 24 horas, seguida por um composto de platina, com intervalo de 3 semanas entre os

clos.

Nonoterquie pacitaxel 175 - 225 mg/m² administrado intravenosamente por 3 horas, a cada 3 semanas.

Sarcoma de Xaposi Relacionado à AIDS

rarquia de segunda inhuiz. A doue de pacitaxel recomendada é de 135 mg/m² administrados travenosamente por 3 horas, con intervalos de 3 semanas entre os ciclos, ou 100 mg/m² administrados travenosamente por 3 horas, con intervalos de 2 semanas entre os ciclos (interebado de dos et 5-0 de 1) horas, com intervalos de 2 semanas entre os ciclos (interebado de dos et 5-0 de 1).

Com base na imunodepressão observada em pacientes com infecção avançada nelo HIV, as sequintos modificações são recomendadas nestes pacientes: I. A dose de dexametasona, uma das três drogas da pré-medicação, deve ser reduzida para 10 mg por via

oral.

2. O tratamento com Partitum" (pacifitaxel) só poderá ser iniciado ou repetido se a contagem de neutrófilos for de, no mínimo, 1,000 celulas/mm².

3. A dose de pacificardo nos ciclos sibasopartes deve ser reduzida em 20% para os pacientes com neutropensi grave (< 500 celulas/mm² durantel sermana ou mais).

4. Concomitantemente, o fatre de crasciemento hernatoposítico (G-CSF) deve ser iniciado conforme

indicado clinicamente. O paclitaxel também pode ser administrado em uma dose de 80 mg/m² semanalmente para tratamento de Opacitace entiment pous est autimismento uce cinciente de contigin sentamismente para trainamento uce caliencer de ovário, cinciere de mama e Sarcoma de Kaposi, como terapia de segunda finha, levando-se sempre em conta que todos os pacientes devem ser prê-medicados antes da administração de Partitum* (pacitaxel). Esta posologia parece estar associada a uma menor mielotoxicidade com eficácia terapêtutica similar à administração a cada 21 dias:

cia henática podem apresentar risco de toxicidade aumentado, particularmente ssão graus III-IV. O ajuste de dose é reco nendado. Os pacientes devem ser h uanto ao desenvolvimento de mielossupressão profunda.

TABELA 9 - Recomendações de Dosagem em Pacientes com Insuficiência Hepática Baseadas em Dados Clínicos Grau de insuficiência Henática Níveis de transaminase Níveis de Bilirr Dose Recomendada Infusão de 24 horas ≤ 1,5 mg/dL ≤ 1,5 mg/dL 1,6-7,5 mg/dL 2 - < 10 x LSN 50 mg/m² < 10 x LSN ≥ 10 x LSN Infusão de 3 horas < 10 x LSN 135 mg/m² < 10 x LSN > 10 x LSN

desenho do estudo clínio nendações de dosagem são para o primeiro curso da terapia: reduções de doses adicionais nos rursos subsequentes devem se baseadas na tolerância individual.

LSN = limite superior de normalidade Precauções Quanto à Preparação e à Administração

Precaujos Quanto à Preparação e à Administração. O positivade dum dopas cintórica antinorições exe portuno, Partiam" (pacifizade) deve ser manuscado com cuidado. O sos de lavas é recomendado. Se a solução de Partiam" (pacifizade) estrar em contras om a pelle, mora e reagio com algas u estados, insedian a completamenae. Se horave contain com om a pelle, mora e reagio com algas u estados, insedian a completamenae. Se horave contain com formigamento, que encado e reagio com algas u estados, insedian e completamenae. Se horave contain com formigamento, que encado e reagio en tendos. Em casos de inalação, foram relatados dispuesa, dor tocicios, miração no olhos, rougadode e núnseas. Dada a possibilidade de extraorsamento, e acomedidade monitorar cautelosamente o local da infusão guanto a possível infiltração durante a admini ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES — Reação no Local da Injeção).

AUVERI INCLASE PRECAUÇÕES - Reação no Los da la hipção).

Partiantí (neclinació deve ser administrato através de un filtro com membrana microporosa de não mais que 0.22 mícron. O uso de filtros que incorporem tubos curtos revestidos de PVC por destro e por forn año resulta em liberçajo significarios de DEHP.

Condições de manuscio e dispensação
Procedimentes para manuscio, dispensação e descarte adequado de drogas antineoplásicas devem ser

considerados. Para minimizar o risco de exposição dérmica, sempre use luvas impermeáveis quando manuscando fissoso contendo Pantium[®] (raclitaxel). Isto inclui todos as atividados de manuscio em clínicas francio: contendo i animari que animar que animar de la subrancia de arbitales de manifector en inicas, francicias, depósitos e serviço domiciliar, incluindo a abertura da embalagem e inspeção, transporte dentro de uma instalação e preparação e administração da dose.

Risco de uso nor via não recomendada.

or via não recomendada os dos efeitos de paclitaxel concentrado para injeção administrado por vias não ecomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia desta apresentação, a administração deve se

somente pela via intravenosa.

Preparação para Administração Intravenosa

A accessor de dede antes da infusão até o volume final de 100 a 25 mL (fras Frequencia paira Acutumização interventida. Frequencia paira Acutumização paira Acutumização interventida de $(80.0 \pm 5 \text{ m})$, distance ampola de $(80.0 \pm 5 \text{ m})$, dista significativas de potência após liberação da solução através de dispositivos de administração intrav

gnilicarvas de po-co-co-oplados a um filiro (0,22 micron).

s soluções de pacifiaxed devem ser preparadas e mantidas em frascos de vidro, polipropileno ou sindofria. Devem ser utilizados dispositivos de administração que não contenham PVC, como os feitos oliolefina. Devem ser utilizados dispositivos de administração que não contenham PVC, como os feitos e polietileno (vide NOTA). is soluções dibuldas são física e quimicamente estáveis por até 27 horas em temperatura ambiente

As soluções diluidas são Issea e quimicamente estaves por até 27 horas em temperatura ambiente (aproximadamente 29°C) e em condições de liuminação ambiente, devendo as infisões ser concluidas neste período de tempo. Foram raros os relatos de precipitação com períodos de infusão mais longos do que ás 3 horas recomendadas. Agitação excessiva, vibração ou sacudidas podem indural precipitarios devem ser ovistas. O equipamento de infisão dove ser completamente lavado com o diluente devem ser ovistas. O equipamento de infisão dove ser completamente lavado com o diluente

compatível antes do uso. Dispositivos com pontas afiadas não devem ser utilizados com os frascos de Pantium[®] (paclitaxel), pois

0 DEACÔES ADVEDEAS

DAVES AND TRANSMENT AND TRANSM o dos osontos adversos são geralmente similares entre os pacientes que

nálise Agrupada dos Eventos Adversos Ocorridos em Estudos com o Agente Único

Amilite Agrupada dos Eventos Adversos Ocurridos em Estudos com o Agente Línico Tucidado Hematologica) noticidado Hematologica de Carlos de Los Emilitados em Estudos de Los Emilitados em Carlos em Carlos

ioterapia anterior.

reura lébre com frequência (12% de todos os ciclos de tratamento). Episódios infecciosos ocorreram
puentemente e foram fatais em 1% de todos os pacientes e incluiram sepse, pneumonia e peritonite.
seções no trato unitário e no trato respiradrio superior foram as complicações infecciosas relatadas
m naisor frequência. Na população de pacientes inuncodeprimidos com infeções avarquada por HIV e maior frequencia. Na população de pacientes infunodeprimidos com infecção avançada ama de Kanoci relacionado à AIDS de nior rico. 61% dos nacientes relataram nelo m nista. O uso de terapia adjuvante, incluindo o G-CSF, é recomendado nara naciontos que

softem de neutropenia grave.

20% dos pacientes apresentaram queda na contagem de plaquetas abaixo de 100.000 células/mm² pelo 20% uso placerias quescumina quesa nis consugent no paquesa antato da 10000 celuna mira posa su prima del principio del benerengia forma neltando em 4% octobos e ciclos por 140% de todores o supiror madir. Fijacidios de hemeragia forma neltandos em 4% octobos e ciclos por 140% de todores o pacientes, mas muieria dos epidelios hemoritajeos em mi localizados e a frequência desses eventos mia for inclucionada dose con ou esquenza posológicio de peditarea. Observous-a amenia (Hb-11) gill.) em 70% dos pacientes, considenda genera (Hb-3 gill.) em 16% dos casos. Não se observou nenhuma relação consistente entre a dose ou o esquenza posológico e a casos. Não se observou nenhuma relação consistente entre a dose ou o esquenza posológico e a

requencia de anemia. Reações de Hinersensibilidade

Residese de Hiperemobilidade

Todos os pacientes receberam pré-medicação antes da administração de pacitaxel (vide ADVERTENCLÁS). A dose ou o cospuma posológico de pacitaxel tale interfere na freapâcica e deservada de la companio del companio del la companio de

Cardiovasculares

Cardiovasculares

Coorreu hipotensão, durante as 3 primeiras horas de infusão, em 12% dos pacientes e em 3 % de todos os ciclos administrados. Ocorreu bradicardia, durante as três primeiras horas de infusão, em 3% dos

ectors administrators. Octored treatectura, quarante as tres primeras noras en internacional especialistes (% del dodo cos ciclos.

Anormaldades de conducio cardiaca grave foram reportades em <1% dos pacientes divariante o tratamento com paclitated. Estes eventos incluiram sincope, anormaldades do ritmo cardiaco, hipotensido trombose ventosa.

Se os pacientes desenvolverem anormalidades significativas de condução durante a administração de

axel, terapia apropriada deve ser instituída e monitoramento eletrocardiográfico contínuo deve si realizado durante a terapia subsequente com paclitaxel. Fibrilação atrial e taquicardia supraventricular foram reportadas.

Respiratórias

espiratórias
neumonia intersticial, fibrose pulmonar e embolismo pulmonar foram reportadas,
emrodia intersticial, fibrose pulmonar e embolismo pulmonar foram reportadas,
emrodogicas
frequência e severidade de manifestações neurológicas foram influenciadas por terapias prévia e
neominante com agentes neurológicos Em noval o frendadas. A incipiencia el severinato de miniestações incuriorigaria rotaria inituaricizatas por teraphas previa 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 frequência da neuronatia perficirca aumenta com a dose cumulativa. Parsetesia ocorre comumente an equencia da neuropana pernerica aninema com a dose cuminante. I mesta a control.

mma de hiperestesia. A neuropana periférica foi a causa da descontinuação de paclitaxel em 1% de
idos os nacientes. Sintomas sensoriais normalmente melhoraram ou desapareceram em algums meses

após a interrupção do medicamento. Neuroratias preexistentes resultando de terapias anteriores não são uma contraindicação para a terapia com paclitaxel.

Outros eventos neurológicos graves relatados após a administração de paclitaxel, (além da neuropatia

Outries eventes neurosegicos graves restancios que sa administração de pictratext, claem da neuropana perientera) forma most («19%) e inclutima reglaçanda do pio garde mai, tancia e centraldenpoiat, distributiva de la comparta del la comparta de la comparta de la comparta del l

Artralgia/ Mialgi:

ua consistente entre dose ou esquema de tratamento com naclitaxel e a frequência ou gravidade de artralgia/mialgia. Sessenta por cento dos pacientes tratados em estudos com paclitaxel co ogentaci de arriagamenta de arriagamente de canon de accionente a tatado en entre entre entre compositorio de programa de accionente de accionente de accionente de accionente de accionente de accionente como facilitar de accionente de facilitar de accionente de accionente de accionente de accionente de accionente de accionente de facilitar de accionente de accionente de accionente de accionente de accionente de accionente de facilitar de accionente de acc

período de fratamento. Hepáticas Raros relatos de necrose hepática e encefalopatia hepática levando a óbito foram recebidos como parte da inua análise de segurança de paclitaxel Castrintastinais

ils os diarreia e mucocite de leues a moderadas foram relatados muito comumente por todos

Naisseas-vientios, durreue e mucosité de leves a moderadas foram relatadas muito comunemte por fotos os pacientes. Mucosité d'épendente los esquema posológico e coerre com maior frequência con inflisões de 24 horas do que com inflisões de 3 horas. Obstrução gastimistanta, perfuração intestinal, pancreatite, colite isquêmica e desidratação foram reportadas. Relatos raros de entevocible neutrophica (tiflito), apear da condimistração do GCSF, foram observados em pacientes tratidos com pacificate disolado em combinação com outros agentes

quimoierapicos. Reacões no Local da Iniceão

onosa as reseños no local da iniceão foram normalmente leues e administração intravenosa, as n de edema, dor, eritema, flaci um de edema, dor, eritema, flacidez, e endurecimento, ocasionalmente extravasamento pode em celulite. Descamação da pele e/ou peeling foram relatados, algumas vezes relacionados a mento. Descoloração da pele também pode coorrer. Estas reacões foram observadas com maior AUTAVASMITICINO. DESCOURTAÇÃO DA PERE CATINETI PODO COUNTET. ESTAS TRAJOES DATAS DA CARRIA O CARRIA DE ACTUAL A CARRIA DE ACTUAL DA CARRIA DE ACTUAL DE ACTU

raramente relatada. Eventos mais graves, como flebite, celulite, endurecimento, esfoliação da pele, necrose e fibrose foram

reportautos.
Em algums 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.

Jutros Eventos Clínicos A alonecia foi observada em quase todos os nacientes (87%)

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

Formio observadas alterçales transificiras pole resultante da reação de hipersensibilidade relacionadas ao pacificação, portein norbuma outra toxicidade cutinate foi significativamente associada à administração de peditured, herderção en surubas (manquase de pignemente) ou descoloração de loto sungacial) formi incoramas (7%). Edema foi relatado em 21% dos pacientes (17% doles sem edema basal); someme 1% unidades (18%) de los pacientes (17%) deles sem edema basal; someme 1% estados em 21% dos colos nos pacientes normais por cessão do niteito do tratamento en alos es registros aumento como tempo no estudo. Anormalidades cultinares relacionados à descon, observoir-se edema em 2% dos colos nos pacientes normais por cessão do niteiro do tratamento en alos registros aumento como tentos de empção maculoparalosa, normalidades cultinas relacionados à fantação assimo como relatos de empção maculoparalosa, punto, infartome de Stevens- Johnson, e necrose epiderima tóxica foram reportados. Reclasos da astetima em des-star turbem forma recebidos como parte da continua análise de segurança de Relatos da astetima em des-star turbem forma recebidos como parte da continua análise de segurança de

pacitizate.

Terpias combinated

pacitizated: 4 transtructurant

processes of transtructurant

p

podem ser devido so número e duração aumentados de tratamérinos com a combinação pacifastes / tratstrumanto se, potentiened como agente único. Eventos agresos foram relatados a taxas similares para paclitates // trastaturanto e puellatural como agente único. Administração de intentarizando com pacifaste o previamente trandos com administração de intentarizando en combinação com pacifasted em pacientes previamente trandos com pacientes trandos com paclitacel como agente único e narmente foi associada com morte. Em tudo com excepto diseste seasos arros, pacientes responderam no tratamento mádico aproprista, -paclitax4 - cisplatína Quando administração por uma infusêo de 3 boras para quimioterapia de primeira linha para o câncer de

guando asiministrado por unta initiaso de 5 notas para quintocerapia de printeria ninia para o canece ut wário, neurosociadade, artafajarámialgia, e hiperensibilidade foram relatados como mais frequentes c praves por pacientes tratados com pacifiaxel seguido de cisplatina do que por pacientes tratados com ciclosfasimida seguida de cisplatina. Mielodepressão pareceu ser menos frequente e grave com pacifiaxel ciclofosfamida seguida de cisplatina. Mielodepressão pareceu ser menos frequente e grave com pacitiaxel sendo administrado por infusão de 3 horas seguido de cisplatina quando comparado com a terapia com

ciclofosfamida seguida de cisplatina. Comparação de neurotoxicidade em estudos cruzados (CA139-209 e CA139-022) indicaram que,

xorubicin diaca congestiva foi relatada na terapia combinada de paclitaxel e doxorrubicina em noer de manna metastático com responsante metado instancientar delitaria congestiva di relatadas ha tetapia confininata de perinance l'e docordionime un pacientes com câncier de mama metastàtico som tratamento prévio e sem quimioterapia anterior. Casos de infarto do mocárdio foram raramente relatados. Disfunção cardiaca e redução da fração de ejeção ventricular esquerda ou falha ventricular são relatadas tipicamente em pacientes que receberam

relatos de pneumonite por radiação foram efetuados por pacientes que haviam recebido

Eventos adversos por frequência A frequência con escular de se ventos adversos istada abaixo é definida usando o seguinte: muito comum ($\geq 10\%$), comum ($\geq 10\%$, comum ($\geq 10\%$), comum ($\geq 10\%$), raro ($\geq 0.01\%$, < 0.10%), muito raro (< 0.01%). nfeccões e infestações

- Muito comum: infecção Incomum: choque séptico

- Raro: pneumonia, sepse Desordens do sangue e do sistema linfático: - Muito comum: mielossupressão, neutr

neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, febre.

"Commer Commer mecosquessos, neutropena, anetina, netroccupena, nexue, netroccupena, nexue, nexue, Azaro exartoposa, inferil — Maito rarse leacentai miendo aguda, sindrome miedolisplasica — Santo exartoposa, nestra immodogico — Maito commer reações meserse de ispersensibilidade (principalmente vermelhidade o empção cutáina) — Internumar reações saginficantes de inpersensibilidade requerendo tratamento (ex. hipotoresão, ederna — Internumar reações saginficantes de inpersensibilidade requerendo tratamento (ex. hipotoresão, ederna — Haromar reações aguilidade morte) — Amito reações depena amilitácios (esgulad de morte) — Amito reace depena amilitácios (esquiad de morte) — Maito reares closepa amilitácios — Desordesa so metabolismo e nutrição: — Maito reaves colorge amilitácios —

Desordens psiquiátricas:
- Muito raro: estado de confusão

Desordens do sistema nervoso:
- Multo comum: neurotoxicidade (principalmente: neuropatia periférica)

- Raro: neuronatia motora (com resultante fraqueza menor distal)

- Haron encueyanta motora (com resultante fraqueza menor distal)
 - Multo raron encuprata antominaci (estallando em ileo parallitio e hipotensis ortostificia), epilepsia ob tipo grande mal, corvulsões, encelalopata, tentura, cefaleia, ataxia
 Desordera sus oblitares deservadas encelalopata, tentura, cefaleia, ataxia
 - Multo raro: distilibios reversiveis do nervo óptico e/ou visuais (escotomas cinitantes), particularmente em pacientes que tenham recebido doses maiores que as recomendadas, fotopsia, bornamento visual.

em pacientes que tenham recebido doses maiores que as recomes Desordens no ouvido e labirinto: - Multo raro: perda da audicão, tinitus vertigem, ototoxicidade

Muito comum: ECG anormal Comum: bradicardia

Comuni: oraunatura
Incomuni: cardiomiopatia, taquicardia ventricular assintomática, taquicardia com bigeminismo,
loqueio AV e sincope, infarto do miocárdio
Multo raro: fibrilação atrial, taquicardia supraventricular

to raro: cnoque dens resniratórias, torácicas e do mediastino: Rarn: dispueia derrame pleural insuficiência respiratória pneumonia intersticial fibrose nulmonar

Muito raro: tosse

-Nunior arco: bases
Desortienes gastriontectinais:
Desortienes gastriontectinais:
Parco elobaração intestinal, perfunção intestinal, celhe isquêmica, pancreatite
-Rarco elobaração intestinal, perfunção intestinal, celhe isquêmica, pancreatite
-Multior arco: tronsbose mesenfeirica, colide pseudomembranosa, esofiagite, constipação, ascite.
Desordens hepato-biliares:
-Nultior arco: necesor beplatica (esguida de morte), encedialogatia hepática (esguida de morte)

Desordens do tecido subcutâneo e da nele: Muito comum: alonécia

Comum: alterações transientes e moderadas na pele e unhas Raro: prurido, erunção cutânea, eritema, flebite, celulite, esfoliação da pele, necrose e fibrose, radiation

Seall Muito raro: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica, eritema multiforme, dermatite

- Numir i ratir Salatotic de Sei-cen-Salatot, Techolos quadratos, circitatos de la composition della compos

- Raro: astenia, mal estar, pirexia, desidratação, edema

- Ratio: Stecina, mai cont., pincon, socionimpo, con innestigações:
- Comum: elevação grave no AST (SGOT), elevação grave na fosfatase alcalina
- Incomum: elevação grave na bilirubina
- 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

existe antidoto conhecido que possa ser utilizado em caso de superdose. As complicações principai de uma superdose consistem em depressão da medula óssea, neurotoxicidade periférica e mucosite. superdosagem em pacientes pediátricos pode estar associada com a toxicidade aguda ao etanol (vide : ADVERTENCIASE PREFO AUCÓES. LI so Pediátrico.

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

N.º de lote, data de fabricação e prazo de validade: VIDE CARTUCHO. Para sua segurança mantenha esta embalagem até o uso total do medicamento.

Registro N. M.S.: 1.5537.001
Farmacéutico Responsável: Dr. Mariano Valio Dominguez Gonzalez CRF/SP 39 286

Fabricado por: INTAS PHARMACEUTICALS LTD.

Importado por: ACCORD FARMACÊUTICA LTDA. Ay Guido Caloi, 1985 - G 01 - Santo Amaro - São Paulo/S



LABORATORIO **TEUTO BRASILEIRO S/A.** VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 - DAIA CEP 75132-140 - Anápolis - GO



08007239777 accord

VENDA SOR PRESCRIÇÃO MÉDICA - USO RESTRITO A HOSPITAIS Esta bula é constantemente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento

REFERÊNCIAS RIBLIOGRÁFICAS

NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare 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.

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/dis/osta/ofm/osm-v/ctom-v/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 biotherapy guidelines and recommendations for practice. 2nd ed. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 12/01/2011.