

ONTAX

Libbs Farmacêutica Ltda.
Solução injetável
6 mg/mL

ONTAX®
paclitaxel
Solução injetável 30 mg, 100 mg e 150 mg

APRESENTAÇÕES

Solução injetável com 30 mg de paclitaxel em embalagem contendo 1 frasco-ampola com 5 mL.
 Solução injetável com 100 mg de paclitaxel em embalagem contendo 1 frasco-ampola com 16,7 mL.
 Solução injetável com 150 mg de paclitaxel em embalagem contendo 1 frasco-ampola com 25 mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

6 mg de paclitaxel em cada 1 mL de solução injetável.
 Veículos: óleo de rícino (etoxilato), ácido cítrico e álcool etílico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Carcinoma de ovário¹: terapia de primeira linha em combinação com um composto de platina para o tratamento do carcinoma avançado de ovário. Terapia de segunda linha para o tratamento do carcinoma avançado de ovário. [¹ CID C56 – Neoplasia maligna do ovário].

Câncer de mama²: tratamento adjuvante do câncer de mama linfonodo positivo, administrado em sequência a uma terapia padrão combinada. Tratamento de primeira linha após recidiva da doença dentro de seis meses de terapia adjuvante. A terapia anterior deve incluir uma antraciclina, a menos que clinicamente contraindicada. Terapia de primeira linha em câncer avançado ou metastático de mama, em combinação com trastuzumabe, em pacientes com superexpressão do HER-2 em níveis de 2+ e 3+ como determinado por imunohistoquímica. Terapia de segunda linha após falha da quimioterapia combinada para doença metastática. A terapia anterior deve incluir uma antraciclina, a menos que clinicamente contraindicada. [² CID C50 – Neoplasia maligna da mama].

Câncer pulmonar de células não pequenas³: tratamento de primeira linha em combinação com um composto de platina ou como agente único para o tratamento do câncer pulmonar de células não pequenas em pacientes que não são candidatos a cirurgia e/ou radioterapia com potencial de cura. [³ CID C34 – Neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões].

Sarcoma de Kaposi⁴: tratamento de segunda linha no sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS. [⁴ CID B21.0 – Doença pelo HIV resultando em sarcoma de Kaposi].

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Carcinoma de ovário - Terapia de primeira linha: a segurança e eficácia do paclitaxel acompanhado por cisplatina em pacientes com carcinoma de ovário avançado e sem quimioterapia prévia foram avaliadas em dois estudos fase III multicêntricos, randomizados e controlados. Em um estudo do Intergroup conduzido pela Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento de Câncer que envolve o Grupo Escandinavo NOCOVA, o Instituto Nacional de Câncer do Canadá e o Grupo Escocês, 680 pacientes com estágio da doença II_{B-C}, III, ou IV (ressecção ampla ótima ou não ótima) receberam infusão de paclitaxel 175 mg/m² em um período de três horas seguida por cisplatina 75 mg/m² (Tc) ou ciclofosfamida 750 mg/m² seguidos por cisplatina 75 mg/m² (Cc) por uma mediana de seis ciclos. Embora o protocolo permitisse uma terapia adicional, somente 15% dos pacientes receberam ambos os fármacos por nove ou mais ciclos. Em um estudo conduzido pelo Grupo de Oncologia Ginecológica (GOG), 410 pacientes com Estágio III ou IV da doença (> 1 cm de doença residual após laparotomia para estadiamento ou metástase à distância) receberam infusão de paclitaxel 135 mg/m² num período de 24 horas seguido por cisplatina 75 mg/m² ou, senão ciclofosfamida 750 mg/m² seguido por cisplatina 75 mg/m² por seis ciclos. Em ambos os estudos, pacientes tratados com paclitaxel em combinação com cisplatina tiveram uma taxa de resposta significativamente maior, um tempo maior para progressão e um tempo de sobrevida maior, comparado com a terapia padrão. Estas diferenças também foram significativas para o subgrupo de pacientes no estudo do Intergroup com doença não otimamente ressecada, embora o estudo não tenha sido totalmente capacitado para análise de subgrupo (Tabelas 1 e 2). O perfil de eventos adversos para os pacientes que receberam paclitaxel, em combinação com cisplatina nestes estudos, foi qualitativamente consistente com o observado na análise dos dados dos 812 pacientes, tratados unicamente com paclitaxel em dez estudos clínicos.

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

^a Dose de paclitaxel em mg/m²/duração da infusão em horas; doses de ciclofosfamida e cisplatina em mg/m²
^b Pacientes apenas com doenças mensuráveis
^c Não estratificado para o Estudo de 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			
	T175/3 ^a c75 (n=342)		C750 ^a c75 (n=338)
Resposta Clínica ^b	(n=162)		(n=161)
Taxa (%)	59		45
Valor de p ^c		0,014	
Tempo de progressão			
Mediana (meses)	15,3		11,5
Valor de p ^c		0,0005	
Razão de risco (HR) ^c		0,74	
95% IC ^c		0,63-0,88	
Sobrevida			
Mediana (meses)	35,6		25,9
Valor de p ^c		0,0016	
Razão de risco (HR) ^c		0,73	
95% IC ^c		0,60-0,89	
^a Dose de paclitaxel em mg/m ² /duração da infusão em horas; doses de ciclofosfamida e cisplatina em mg/m ²			
^b Pacientes apenas com doenças mensuráveis			
^c Não estratificado			

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 %	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

Câncer de ovário - Terapia de segunda linha: dados de cinco estudos clínicos fase I e II (189 pacientes), um estudo de fase III multicêntrico, 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 do paclitaxel nos pacientes que tiveram falha inicial ou subsequente da quimioterapia para carcinoma de ovário metastático. Dois dos estudos fase II (92 pacientes) utilizaram uma dose inicial de 135 a 170 mg/m² na maioria dos pacientes (> 90%), que receberam infusão contínua num período de 24 horas. As taxas de resposta destes dois estudos foram 22% (IC de 95%: 11% a 37%) e 30% (IC de 95%: 18% a 46%) com um total de seis respostas completas e 18 parciais em 92 pacientes. A duração mediana da resposta global nestes dois estudos medidos no primeiro dia do tratamento foi de 7,2 meses (faixa: 3,5-15,8 meses) e 7,5 meses (faixa: 5,3-17,4 meses), respectivamente. A sobrevida mediana foi de 8,1 meses (faixa: 0,2-36,7 meses) e 15,9 meses (faixa: 1,8-34,5 meses). O estudo de fase III teve um desenho bifatorial e comparou a eficácia e segurança do paclitaxel, administrado em duas doses diferentes (135 ou 175 mg/m²) e programações (três ou 24 horas de infusão). A taxa de resposta global para 407 pacientes foi 16,2% (95% IC: 12,8% a 20,2%), com seis respostas completas e 60 respostas parciais. A duração da resposta medida no primeiro dia de tratamento foi de 8,3 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: 0,2-26,3 meses). As taxas de resposta, a sobrevida mediana e o tempo mediano de progressão para os quatro braços estão na tabela 3.

Análises foram realizadas conforme planejado no desenho do estudo bifatorial descrito no protocolo, comparando as duas doses (135 ou 175 mg/m²), independentemente do esquema (três ou 24 horas) e os dois esquemas independentemente da dose. Os pacientes que receberam a dose de 175 mg/m² tiveram uma taxa de resposta similar aos que receberam a dose de 135 mg/m²: 18% vs. 14% (p=0,28). Não foi detectada nenhuma diferença na taxa de resposta quando comparado o período de infusão de três horas com o período de 24 horas: 15% vs. 17% (p=0,50). Pacientes que receberam a dose de 175 mg/m² de paclitaxel tiveram um tempo maior de progressão do que aqueles que receberam a dose de 135 mg/m² de paclitaxel: mediana de 4,2 contra 3,1 meses (p=0,03). O tempo mediano de progressão para os pacientes que receberam infusão de três horas contra 24 horas foi de 4,0 meses contra 3,7 meses, respectivamente. A sobrevida mediana foi de 11,6 meses em pacientes que receberam dose de 175 mg/m² de paclitaxel e 11,0 meses em pacientes que receberam a dose de 135 mg/m² (p=0,92). A sobrevida mediana foi de 11,7 meses em pacientes que receberam infusão de paclitaxel em um período de três horas de infusão e 11,2 meses em pacientes que receberam infusão em um período de 24 horas (p=0,91). Estas análises estatísticas devem ser vistas com cautela devido às múltiplas comparações realizadas. O paclitaxel permaneceu eficaz em pacientes que desenvolveram resistência à terapia com platina (definido como tumor progressivo ou reincidência do tumor dentro de seis meses após conclusão de terapia com platina), com taxas de respostas de 14% na fase III e 31% nas fases I e II dos estudos clínicos. O perfil dos eventos adversos neste estudo fase III foi consistente com aquele observado na análise de dados dos 812 pacientes tratados em dez estudos clínicos. Os resultados deste estudo randomizado suportam o uso de paclitaxel nas doses de 135 a 175 mg/m², administrados por infusão intravenosa num período de três horas. Estas doses administradas por infusão num período de 24 horas demonstraram maior toxicidade. Entretanto, o estudo não tinha poder suficiente para determinar se uma determinada dose e esquema produziram eficácia superior.

Câncer de mama – Terapia adjuvante: um estudo Intergrupo de fase III (*Cancer and Leukemia Group B [CALGB], Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG], North Central Cancer Treatment Group [NCCTG]* e o *Southwest Oncology Group [SWOG]*) randomizou 3170 pacientes com carcinoma de mama linfonodo positivo para terapia adjuvante com paclitaxel ou sem quimioterapia adicional após quatro ciclos de doxorubicina e ciclofosfamida (AC). Este estudo multicêntrico foi conduzido em mulheres com linfonodos histologicamente positivos após mastectomia ou mastectomia segmentada e dissecação linfonodal. O estudo fatorial 3 x 2 foi projetado para avaliar a eficácia e segurança de três níveis diferentes de doses de doxorubicina (A) e para avaliar o efeito da adição de paclitaxel administrado após o término da terapia (AC). Após estratificação do número de linfonodos positivos (1-3, 4-9, ou 10+), os pacientes foram randomizados para receber 600 mg/m² de ciclofosfamida e doxorubicina na dose de 60 mg/m² (no dia 1), 75 mg/m² (em duas doses divididas nos dias 1 e 2) ou 90 mg/m² (em duas doses divididas nos dias 1 e 2 com suporte profilático de G-CSF e ciprofloxacino) a cada três semanas por quatro ciclos e paclitaxel 175 mg/m² com infusão de três horas a cada três semanas por quatro ciclos adicionais ou sem quimioterapia adicional. Os pacientes com tumores positivos para receptores hormonais positivos receberam tratamento subsequente com tamoxifeno (20 mg por dia por cinco anos); pacientes que passaram por mastectomia segmentada antes do início do estudo receberam tratamento radioterápico na mama após a recuperação das toxicidades relacionadas ao tratamento. Por ocasião desta análise, o acompanhamento mediano foi de 30,1 meses. Dos 2066 pacientes com receptor hormonal positivo, 93% receberam tamoxifeno. As análises primárias de sobrevida livre de doença e sobrevida global empregaram modelos Cox multivariados, nos quais incluíram os seguintes fatores: administração de paclitaxel, dose de doxorubicina, número de linfonodos positivos, tamanho do tumor, menopausa e presença de receptores de estrogênio. Baseado no modelo de sobrevida livre de doença, os pacientes que receberam tratamento AC seguido por paclitaxel tiveram uma redução de 22% no risco de recorrência da doença comparado aos pacientes randomizados com apenas o tratamento AC (Razão de risco [HR] = 0,78, 95% IC: 0,67-0,91, p=0,0022). Os pacientes também tiveram uma redução de 26% no risco de morte (HR = 0,74, 95% IC: 0,60-0,92, p=0,0065). Para sobrevida livre de doença e sobrevida global, os valores de p não foram ajustados para análises intermediárias. O aumento da dose de doxorubicina acima de 60 mg/m² não alterou o efeito na sobrevida livre de doença ou na sobrevida global.

Análise dos subgrupos: os subgrupos foram definidos através de variáveis de importância prognóstica conhecida no carcinoma de mama, incluindo número de linfonodos positivos, tamanho do tumor, status dos receptores hormonais e status da menopausa. Estas análises devem ser interpretadas com cuidado, uma vez que o achado mais seguro é o resultado do estudo global. Em geral, uma redução do risco similar à redução global foi observada com paclitaxel, tanto para a sobrevida livre de doença quanto para a sobrevida global, em todos os maiores subgrupos com apenas uma exceção, pacientes com tumores com receptores hormonais positivos apresentaram uma menor redução no risco (HR = 0,92) para sobrevida livre de doença com paclitaxel do que os outros grupos. Os resultados de análises do subgrupo estão demonstrados na tabela a seguir:

TABELA 4 – Análise dos subgrupos – Estudo adjuvante no Carcinoma Mamário					
		Sobrevida livre de doença		Sobrevida global	
Subgrupo paciente	Nº pacientes	Nº recorrências	Razão de risco 95% IC	Nº mortes	Razão de risco 95% IC
Nº 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 ^a	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)
^a Positivo para receptores de estrogênio ou de progesterona					
^b Negativo ou não analisado para receptores de estrogênio ou de progesterona (ausência de ambos: n = 15 pacientes)					

As análises retrospectivas dos subgrupos sugerem que o efeito benéfico do paclitaxel foi claramente estabelecido em subgrupos receptores negativos, mas o benefício em pacientes receptores positivos ainda não está claro. Em relação à menopausa, o benefício do paclitaxel é consistente (vide Tabela 4). O perfil dos eventos adversos para pacientes que receberam paclitaxel após terapia AC foi consistente com o observado na análise dos dados dos 812 pacientes tratados apenas com paclitaxel em dez estudos clínicos.

Após falha da quimioterapia inicial: dados de 83 pacientes avaliados em três estudos abertos fase II e de 471 pacientes incluídos em um estudo randomizado fase III foram utilizadas para sustentar o uso de paclitaxel em pacientes com carcinoma de mama metastático. Estudos fase II abertos: dois estudos foram conduzidos com 53 pacientes previamente tratados com no máximo um regime quimioterápico anterior. O paclitaxel foi administrado nestes dois estudos com infusão de 24 horas com doses iniciais de 250 mg/m² (com suporte G-CSF) ou 200 mg/m². As taxas de respostas foram 57% (95% IC: 37% a 75%) e 52% (95% IC: 32% a 72%), respectivamente. O terceiro estudo fase II foi conduzido em pacientes pré-tratados extensivamente que apresentaram falha na terapia com medicamentos da classe das antraciclina que tinham recebido um mínimo de dois regimes de quimioterapia para o tratamento de doença metastática. A dose de paclitaxel foi de 200 mg/m² com infusão de 24 horas e suporte G-CSF. Nove dos 30 pacientes apresentaram uma resposta parcial, para uma taxa de resposta de 30% (95% IC: 15% a 50%). Estudo fase III randomizado: este estudo multicêntrico foi conduzido em pacientes previamente tratados com um ou dois regimes quimioterápicos. Os pacientes foram randomizados para receber paclitaxel na dose de 175 mg/m² ou 135 mg/m² administrados num período de infusão de três horas. Em 471 pacientes envolvidos na pesquisa, 60% apresentaram doenças sintomáticas com estado de desempenho insuficiente por ocasião do início do estudo (*performance status*) e 73% pacientes apresentavam metástase visceral. Estes pacientes apresentavam falha na quimioterapia anterior tanto no tratamento adjuvante (30%), como para a doença metastática (39%) ou a ambos (31%). Sessenta e sete por cento dos pacientes apresentavam exposição prévia a medicamentos da classe das antraciclina e 23% deles apresentavam resistência considerável da doença a esta classe de agentes. A taxa de resposta global para os 454 pacientes avaliáveis foi de 26% (95% IC: 22% a 30%), com 17 respostas completas e 99 respostas parciais. A duração mediana da resposta avaliada desde o primeiro dia de tratamento foi de 8,1 meses (faixa: 3,4-18,1 meses). No total de 471 pacientes, o tempo mediano de progressão foi de 3,5 meses (faixa: 0,03-17,1 meses). A sobrevida mediana foi de 11,7 meses (faixa: 0-18,9 meses). As taxas de resposta, sobrevida mediana e tempo mediano de progressão para os dois braços do estudo estão demonstrados na tabela a seguir.

TABELA 5 - Eficácia em câncer mamário após falha de quimioterapia inicial ou dentro de seis meses de quimioterapia adjuvante			
	175/3 (n=235)		135/3 (n=236)
Resposta taxa (percentual)	28		22,0
valor de p		0,135	
Tempo de progressão mediana (meses)	4,2		3,0
valor de p		0,027	
Sobrevida mediana (meses)	11,7		10,5
valor de p		0,321	

TABELA 6 – Parâmetros de eficácia em estudo fase III na terapia de primeira linha no CNPCP			
	T 135/24 c75 (n=198)	T 250/24 c75 (n=201)	VP 100 ^a c75 (n=200)
Resposta (taxa percentual)	25	23	12
Valor de p ^b	0,001	< 0,001	
Tempo 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 ^b	0,12	0,08	
Um ano de sobrevida Percentual de pacientes	36	40	32
^a etoposídeo (VP) 100 mg/m ² foi administrado IV nos dias 1, 2 e 3			
^b Comparado à cisplatina/etoposídeo			

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 dez estudos clínicos.

Terapia de primeira linha em câncer avançado ou metastático de mama, em combinação com trastuzumabe, em pacientes com superexpressão do HER-2 em níveis de 2+ e 3+ como determinado por imunohistoquímica: há evidências suficientes de que a eficácia observada com a combinação de trastuzumabe e paclitaxel na terapia de primeira linha da doença metastática resulta de uma contribuição significativa tanto do trastuzumabe quanto do paclitaxel. Os benefícios superam os riscos desta terapia em pacientes com câncer de mama metastático com superexpressão de HER-2. Isso é demonstrado através de uma melhora significativa na eficácia em comparação ao paclitaxel isolado e aos dados históricos sobre o

agente isolado trastuzumabe. Todos os subgrupos clinicamente estudados pareceram se beneficiar do tratamento com a associação do trastuzumabe em termos de taxa de resposta tumoral e tempo para a progressão da doença. Entretanto, os pacientes que têm um escore de 3+ de superexpressão de HER-2 apresentaram maior benefício que aqueles que têm um escore de 2+.

Câncer pulmonar de células não pequenas (CNPCP): em estudo fase III, aberto, randomizado e conduzido pelo ECOG, 599 pacientes foram randomizados com paclitaxel (T) na dosagem de 135 mg/m² com infusão de 24 horas em combinação com cisplatina (c) 75 mg/m², com paclitaxel (T) na dosagem de 250 mg/m² com infusão de 24 horas em combinação com cisplatina (c) 75 mg/m² com suporte G-CSF, ou cisplatina (c) 75 mg/m² no dia 1, seguido por etoposídeo (VP) 100 mg/m² nos dias 1, 2, e 3 (controle). As taxas de resposta, o tempo mediano para progressão, a sobrevida mediana e as taxas de um ano de sobrevida estão descritos na tabela a seguir. Os valores de *p* fornecidos não foram ajustados para múltiplas comparações. Houve diferenças estatisticamente significativas a favor de cada um dos braços de paclitaxel + cisplatina, para a taxa de resposta e tempo de progressão da doença. Não houve diferenças estatisticamente significativas na sobrevida entre o braço paclitaxel + cisplatina e o braço cisplatina + etoposídeo.

No estudo ECOG, o questionário da Avaliação Funcional da Terapia de Câncer do Pulmão (FACT-L) teve sete subescalas que mediram a avaliação subjetiva do tratamento. Das sete, a subescala dos sintomas específicos do câncer de pulmão favoreceu o braço paclitaxel 135 mg/m² (24 horas) + cisplatina, comparado ao braço cisplatina + etoposídeo. Para todos os outros fatores, não houve diferença entre os grupos de tratamento. O perfil dos eventos adversos dos pacientes que receberam paclitaxel em combinação com cisplatina no estudo em geral foi consistente com o perfil observado na análise de dados dos 812 pacientes tratados apenas com paclitaxel, em dez estudos clínicos realizados.

Sarcoma de Kaposi (SK) relacionado à AIDS: dados de dois estudos abertos fase II suportam o uso de paclitaxel como segunda linha de tratamento em pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS. Cinquenta e nove dos 85 pacientes envolvidos nestes estudos receberam previamente terapia sistêmica, incluindo alfainterferona (32%), daunorrubicina lipossomal (31%), doxorubicina lipossomal (2%) e quimioterapia com doxorubicina (42%), sendo que 64% haviam recebido medicamentos da classe das antraciclinas. Oitenta e cinco por cento dos pacientes pré-tratados progrediram ou não toleraram a terapia sistêmica prévia. No estudo CA 139-174, os pacientes receberam paclitaxel 135 mg/m² com infusão de três horas a cada três semanas (intensidade da dose pretendida 45 mg/m²/semana). Os pacientes receberam 155 mg/m² e 175 mg/m² em ciclos subsequentes, caso nenhuma toxicidade dose limitante fosse observada. Fatores de crescimento hematopoiético não foram utilizados inicialmente. No estudo CA 139-281 os pacientes receberam paclitaxel 100 mg/m² com infusão de três horas a cada duas semanas (intensidade da dose pretendida 50 mg/m²/semana). Neste estudo os pacientes poderiam receber fatores de crescimento hematopoiético antes de iniciar a terapia com paclitaxel, ou este suporte poderia ser iniciado como indicado; a dose de paclitaxel não foi aumentada. A intensidade da dose de paclitaxel utilizado nesta população foi menor do que a intensidade da dose recomendada para outros tumores sólidos. Todos os pacientes apresentavam doenças disseminadas e de baixo risco. Aplicando os critérios da escala (ACTG) para os pacientes submetidos à terapia sistêmica prévia, 93% eram de baixo risco em relação à extensão da doença (T1), 88% com a contagem de CD4 < 200 células/mm³ (I1) e considerando respectivas doenças sistêmicas 97% apresentavam baixo risco (S1). Todos os pacientes no estudo CA 139-174 apresentavam um status do desempenho Karnofsky de 80 ou 90 no valor basal; no estudo CA 139-281, havia 26 (46%) pacientes com um status do desempenho Karnofsky de 70 ou pior no valor basal. Embora a intensidade da dose planejada em dois estudos tenha sido ligeiramente diferente (45 mg/m²/semana no estudo CA 139-174 e 50 mg/m²/semana no estudo CA 139-281), a intensidade da dose administrada foi de 38-39 mg/m²/semana em ambos estudos, com uma variação similar (20-24 a 51-61).

Eficácia: a eficácia do paclitaxel foi avaliada através da resposta tumoral cutânea, de acordo com os critérios da Emenda da ACTG e também através da busca de evidências de benefícios clínicos aos pacientes em seis domínios de sintomas e/ou condições que estivessem comumente relacionadas ao sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS.

Resposta tumoral cutânea: o objetivo da taxa de resposta era de 59% (95% IC: 46% a 72%) (35 de 59 pacientes) em pacientes com terapia sistêmica prévia. As respostas cutâneas foram primariamente definidas como rebaixamento de mais de 50% das lesões previamente levantadas. 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 (95% IC: 7,0 a 11,0 meses) para os pacientes que previamente receberam terapia sistêmica. O tempo mediano de progressão foi de 6,2 meses (95% IC: 4,6 a 8,7 meses). Benefícios clínicos adicionais: a maioria dos dados dos pacientes beneficiados foi avaliada retrospectivamente (planos para esta análise não foram incluídos nos protocolos dos estudos). No entanto, as descrições clínicas e fotográficas indicaram benefícios claros em alguns pacientes, incluindo melhora da função pulmonar em pacientes com comprometimento pulmonar, melhora na deambulação, resolução de úlceras e diminuição de necessidade de analgésicos em pacientes com sarcoma de Kaposi nos pés e melhora de lesões faciais e edema em pacientes com SK na face, extremidades e genitalia. 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 de dados dos 812 pacientes com tumores sólidos. Nos pacientes imunossuprimidos, entretanto, é recomendada uma menor intensidade de dose de paclitaxel e terapia de apoio, incluindo fatores de crescimento hematopoiético em pacientes com neutropenia grave. Pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS podem apresentar toxicidade hematológica mais severa do que em pacientes com tumores sólidos.

	Terapia sistêmica prévia (n=59)
Visceral ± edema ± oral ± cutâneo	42
Edema ou linfonodo ± oral ± cutâneo	41
Oral ± cutâneo	10
Somente cutâneo	7

	Terapia sistêmica prévia (n=59)
Resposta completa	3
Resposta parcial	56
Doença estável	29
Progressão	8
Morte precoce/toxicidade	3

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: Ontax[®] é um medicamento antineoplásico, cujo princípio ativo é o paclitaxel, denominado quimicamente de 4,10-diacetato-2-benzoato-13-éster de 5-beta,20-epoxi-1,2-alfa-4,7-beta-13 alfa-hexahidroxitax-11-eno-9-ona com (2R,3S)-N-benzoli-3-fenil-soserina. O paclitaxel é obtido mediante processo semissintético de fermentação de células vegetais (*Taxus bacatta*), sua fórmula molecular é C₄₇H₄₁NO₁₄ e seu peso molecular 853,9. A estrutura do paclitaxel consiste de um complexo sistema de anel taxano ligado a um raro anel oxetano de quatro membros nas posições C4 e C5, e a um éster na cadeia lateral em C13. Esta cadeia lateral é necessária para a citotoxicidade e os efeitos de paclitaxel sobre os microtúbulos.

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

Farmacocinética: a farmacocinética do paclitaxel foi avaliada em uma série de doses, até 300 mg/m², e esquemas de infusão, variando de três a 24 horas e demonstrou ser não linear e saturável com um aumento desproporcionalmente grande dos valores de concentração máxima (C_{máx}) e área sob a curva (ASC) com o aumento da dose, acompanhado por uma diminuição aparente, relacionada à dose, do clearance corpóreo total. Após a administração intravenosa, o paclitaxel mostra um declínio bifásico das concentrações plasmáticas. O declínio rápido inicial representa a distribuição para os compartimentos periféricos e a eliminação do fármaco. A última fase deve-se, em parte, a um efluxo relativamente lento do paclitaxel do compartimento periférico. Em pacientes tratados com doses de 135 e 175 mg/m² administradas por infusões de três e 24 horas, a meia-vida final média variou de 13,1 a 52,7 horas e o clearance corpóreo total variou de 12,2 a 23,8 L/h/m². O volume médio de distribuição no estado de equilíbrio variou de 198-688 L/m², indicando uma distribuição extravascular extensa e/ou ligação do paclitaxel aos tecidos. A variabilidade na exposição

sistêmica do paclitaxel, avaliada pela $ASC_{(0-\infty)}$ para ciclos de tratamento sucessivos é mínima; não há evidências de acúmulo do paclitaxel quando administrado em múltiplos ciclos de tratamento. **Distribuição:** em média, 89% do fármaco encontra-se ligado às proteínas séricas; a presença de cimetidina, ranitidina, dexametasona ou difenidramina não altera a taxa de ligação proteica do paclitaxel. **Metabolismo:** estudos *in vitro* com microsossomos hepáticos humanos e pedaços de tecidos demonstraram que o paclitaxel é metabolizado fundamentalmente ao 6alfa-hidroxiapclitaxel pelo citocromo P450 isoenzima CYP2C8; e a dois metabólitos menores, o 3-*p*-hidroxiapclitaxel e o 6alfa,3'-*p*-diidroxiapclitaxel pelo CYP3A4. *In vitro*, o metabolismo do paclitaxel a 6alfa-hidroxiapclitaxel foi inibido por vários agentes (vide “6. Interações medicamentosas”). O efeito da disfunção renal sobre a disposição do paclitaxel não foi estudado. **Excreção:** após administração intravenosa de doses de 15 a 275 mg/m² de paclitaxel por uma, seis ou 24 horas de infusão, os valores médios de recuperação urinária cumulativa do fármaco inalterado variaram de 1,3% a 12,6% da dose. Isto indica um *clearance* não-renal extenso de paclitaxel. Em cinco pacientes que receberam doses radiomarcadas de 225 ou 250 mg/m² de paclitaxel por infusão de três horas, 14% da radioatividade foi recuperada na urina e 71% foi excretada nas fezes em 120 horas. A recuperação total da radioatividade variou de 56% a 101% da dose. O paclitaxel representou uma média de 5% da radioatividade administrada recuperada nas fezes, enquanto que os metabólitos, principalmente o 6alfa-hidroxiapclitaxel, responderam pelo restante.

Insuficiência hepática: a disposição e toxicidade da infusão de três horas de paclitaxel foram avaliadas em 35 pacientes com variados graus de função hepática. Em comparação com os pacientes com bilirrubina normal, a exposição plasmática ao paclitaxel em pacientes com nível de bilirrubina sérica anormal menor ou igual a 2 vezes o limite superior da normalidade (LSN), que receberam 175 mg/m², foi aumentada, mas não com aumento aparente na frequência ou severidade da toxicidade. Em cinco pacientes com nível de bilirrubina sérica total maior que duas vezes LSN, houve uma incidência maior estatisticamente não significativa de mielossupressão grave, mesmo com dose reduzida (110 mg/m²), mas não foi observado aumento na exposição plasmática (vide “5. Advertências e precauções – Insuficiência hepática”).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com histórico de reações graves de hipersensibilidade ao paclitaxel ou ao óleo de ricino (etoxilato). Ontax[®] não deve ser administrado em pacientes com tumores sólidos que apresentem contagem de neutrófilos basal < 1.500 células/mm³ ou pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS com contagem de neutrófilos basal ou subsequente < 1.000 células/mm³ (vide “8. Posologia e modo de usar”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Cuidados de administração: Ontax[®] deve ser administrado sob a supervisão de um médico com experiência na utilização de agentes quimioterápicos. Deve ser administrado como infusão após diluição. Os pacientes devem ser tratados com corticosteroides, anti-histamínicos e antagonistas H₂ antes da administração de Ontax[®] (vide “8. Posologia e modo de usar”). Ontax[®] deverá ser administrado antes do composto de platina quando este for dado em combinação com um composto de platina.

Anafilaxia e reações graves de hipersensibilidade: Anafilaxia e reações graves de hipersensibilidade ocorreram comumente em pacientes recebendo paclitaxel. São caracterizadas por dispnéia requerendo broncodilatadores; hipotensão necessitando de tratamento; angioedema ou urticária generalizada. Estas reações são provavelmente mediadas por histamina. Raras reações fatais ocorreram em alguns pacientes, apesar do pré-tratamento. Todos os pacientes devem ser pré-tratados com corticosteroides, difenidramina e antagonistas H₂ (vide “8. Posologia e modo de usar”). Em caso de uma reação de hipersensibilidade grave, a infusão de paclitaxel deve ser descontinuada imediatamente e o paciente não deve receber novo tratamento com Ontax[®] (vide “9. Reações adversas”).

Toxicidade hematológica: a depressão da medula óssea (principalmente neutropenia) é dependente da dose e do esquema posológico e é a principal toxicidade dose limitante dentro de um regime terapêutico. A monitoração frequente do hemograma deve ser instituída durante o tratamento com Ontax[®]. Não deve ser administrado em pacientes com contagem basal de neutrófilos < 1.500 células/mm³ (< 1.000 células/mm³ para pacientes com sarcoma de Kaposi). Em caso de neutropenia grave (< 500 células/mm³) durante um ciclo de tratamento com o medicamento, recomenda-se uma redução de 20% da dose em ciclos subsequentes (vide “9. Reações adversas” e “8. Posologia e modo de usar”).

Toxicidade cardiovascular: foram observados casos de hipotensão, hipertensão e bradicardia durante a administração de paclitaxel. Os pacientes geralmente são assintomáticos e não requerem tratamento. Em casos graves, pode ser necessária a interrupção ou a descontinuação das infusões de Ontax[®] a critério médico. Recomenda-se a monitoração frequente dos sinais vitais, particularmente durante a primeira hora de infusão. A monitoração eletrocardiográfica contínua não é necessária, exceto para os pacientes com distúrbios sérios de condução. Quando Ontax[®] for utilizado em combinação com trastuzumabe ou doxorubicina para tratamento de câncer de mama metastático, é recomendada monitoração da função cardíaca. (vide “9. Reações adversas”).

Sistema nervoso: a ocorrência de neuropatia periférica é frequente, mas normalmente não é grave. Recomenda-se uma redução da dose de 20% nos ciclos subsequentes de Ontax[®] nos casos de neuropatia grave (vide “8. Posologia e modo de usar” e “9. Reações adversas”). Ontax[®] contém álcool etílico (etanol). Devem ser considerados os possíveis efeitos do álcool no SNC e seus outros efeitos, em todos os pacientes. Crianças podem ser mais sensíveis aos efeitos do álcool que os adultos (vide “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 do fármaco.

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia de paclitaxel em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Relataram-se casos de toxicidade no SNC (raramente associada à morte) em um estudo clínico em pacientes pediátricos nos quais se administrou paclitaxel por infusão intravenosa durante três horas com doses entre 350 mg/m² e 420 mg/m². A toxicidade é provavelmente devida à alta dose de etanol, veículo constituinte do Ontax[®], 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 Ontax[®] 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 pulmonar de células não pequenas, e 1570 pacientes que foram randomizados para receber paclitaxel em um estudo de câncer adjuvante de mama, 649 pacientes (17%) tinham 65 anos ou mais, incluindo 49 pacientes (1%) com 75 anos ou mais. Na maioria dos estudos, a mielossupressão grave foi mais frequente em pacientes idosos; em alguns estudos, neuropatia grave foi mais comum em pacientes idosos. Em dois estudos clínicos em câncer pulmonar de células não pequenas, os pacientes idosos tratados com paclitaxel apresentaram uma maior incidência de eventos cardiovasculares. A avaliação de eficácia pareceu similar em pacientes idosos e jovens; entretanto, a eficácia comparativa não pôde ser determinada com confiança devido ao pequeno número de pacientes idosos estudados. Em um estudo de tratamento de primeira linha de câncer de ovário, pacientes idosos apresentaram menor sobrevida mediana que pacientes jovens, mas nenhum outro parâmetro de eficácia favoreceu o grupo jovem.

Insuficiência hepática: pacientes com insuficiência hepática podem apresentar risco de toxicidade aumentado, particularmente mielossupressão graus III-IV. O ajuste de dose é recomendado. Os pacientes devem ser bem monitorados quanto ao desenvolvimento de mielossupressão profunda.

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

Gravidez: 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.** O paclitaxel poderá causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. O fármaco mostrou ser embriotóxico e fetotóxico em coelhos, além de diminuir a fertilidade em ratos. Não existem estudos em mulheres grávidas. Mulheres em idade reprodutiva devem evitar a gravidez durante a terapia com paclitaxel. Caso paclitaxel seja utilizado durante a gestação ou se a

paciente ficar grávida enquanto estiver em tratamento com o fármaco, a paciente deverá ser informada sobre os perigos potenciais. **Lactação:** não se sabe se o paclitaxel é excretado no leite humano. Recomenda-se descontinuar a amamentação enquanto durar a terapia com paclitaxel.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **cisplatina:** em estudos clínicos combinados, a mielossupressão foi mais acentuada e o *clearance* do paclitaxel foi reduzido em cerca de 20% quando se administrou paclitaxel após a cisplatina, comparativamente ao paclitaxel administrado antes da cisplatina.
- **Substratos, indutores, inibidores do citocromo P450 2C8 e 3A4:** o metabolismo de paclitaxel é catalisado pelo citocromo P450, isoenzimas CYP2C8 e CYP3A4. Deve-se ter cuidado quando da administração de Ontax[®] concomitantemente com conhecidos substratos, indutores (ex. rifampicina, carbamazepina, fenitoína, enfavirenz, nevirapina) ou inibidores (ex. eritromicina, fluoxetina, genfibrozila) do citocromo P450, isoenzimas CYP2C8 e CYP3A4.
- **doxorrubicina:** efeitos relacionados à administração sequencial, caracterizados por episódios mais acentuados de neutropenia e estomatite foram observados com o uso combinado de paclitaxel e doxorrubicina quando se administrou o paclitaxel antes da doxorrubicina e por períodos de infusão mais longos do que os recomendados. Os níveis plasmáticos de doxorrubicina (e de seu metabólito ativo doxorrubicinol) podem aumentar quando paclitaxel e doxorrubicina são utilizados em combinação. Entretanto, dados de um estudo utilizando doxorrubicina *in bolus* e infusão de paclitaxel por três horas não mostraram efeitos sequenciais nos padrões de toxicidade.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) em sua embalagem original e protegido da luz.

Os frascos-ampola de Ontax[®] quando utilizados como multidose mantêm sua estabilidade física e química por até 28 dias (após a sua primeira utilização) se armazenados em temperatura ambiente até 25°C e protegidos da luz até o final do prazo de validade do produto.

As soluções diluídas, se preparadas como recomendado são química e fisicamente estáveis por até 27 horas em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e em condições de iluminação ambiente. As soluções diluídas não devem ser refrigeradas.

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.

Ontax[®] é uma solução límpida, transparente, ligeiramente amarelada e isenta de partículas visíveis.

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 Ontax[®] 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 seis horas antes da administração do paclitaxel ou 20 mg por via intravenosa aproximadamente 30 a 60 minutos antes de Ontax[®]; 50 mg de difenidramina (ou seu equivalente) por via intravenosa 30 a 60 minutos antes de Ontax[®] e cimetidina (300 mg) ou ranitidina (50 mg) por via intravenosa 30 a 60 minutos antes de Ontax[®].

Ciclos repetidos de Ontax[®] não devem ser administrados a pacientes com tumores sólidos até que a contagem de neutrófilos seja de, pelo menos, 1500 células/mm³ e a de plaquetas, 100.000 células/mm³ (< 1000 células/mm³ para pacientes com sarcoma de Kaposi). Pacientes que tiveram neutropenia grave (menor que 500 células/mm³) ou neuropatia periférica grave devem ser submetidos a doses reduzidas em 20% nos ciclos subsequentes. A incidência de neurotoxicidade e a gravidade da neutropenia aumentam com a dose dentro de um regime.

Nota: não se recomenda o contato do concentrado não diluído com materiais ou dispositivos de plástico PVC (cloreto de polivinila) usados no preparo das soluções para infusão. Para minimizar a exposição do paciente ao plastificante DEHP (di-(2-etilhexil)ftalato), que pode se desprender das paredes das bolsas de infusão ou dos materiais de PVC utilizados, as soluções diluídas de Ontax[®] devem ser mantidas em frascos (de vidro ou polipropileno) ou em bolsas plásticas (de polipropileno ou poliolefina) e administradas através de materiais de polietileno (vide “8. Posologia e modo de usar – Preparação para administração intravenosa”).

Posologia

- **Carcinoma de ovário:** terapia combinada: para pacientes que não receberam tratamento anterior, o regime posológico recomendado a cada três semanas é a administração intravenosa de 175 mg/m² de Ontax[®] por três horas, seguida pela administração de um composto de platina. Alternativamente, um regime mais mielodepressivo de Ontax[®] pode também ser a administração intravenosa de uma dose de 135 mg/m² por 24 horas, seguida por um composto de platina, a cada três semanas. Monoterapia: em pacientes anteriormente tratadas com quimioterapia, o esquema recomendado corresponde a 175 mg/m² de Ontax[®] administrados intravenosamente por três horas, a cada três semanas.
- **Câncer de mama:** terapia adjuvante: 175 mg/m² de Ontax[®] administrados intravenosamente por três horas, a cada três semanas por quatro ciclos em sequência à terapia padrão combinada. Monoterapia, terapia de primeira linha após recidiva dentro de um período de seis meses da terapia adjuvante: 175 mg/m² de Ontax[®] administrados intravenosamente por três horas, a cada três semanas. Terapia de primeira linha em câncer avançado ou metastático de mama: em combinação com trastuzumabe, a dose recomendada de Ontax[®] é 175 mg/m² administrados intravenosamente por um período de três horas, com um intervalo de três semanas entre os ciclos. A infusão de Ontax[®] 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 Ontax[®] administrados intravenosamente por três horas, a cada três semanas.
- **Câncer pulmonar de células não pequenas:** terapia combinada: para pacientes não tratados anteriormente, a dose recomendada com três semanas de intervalo entre os ciclos é de 175 mg/m² de Ontax[®] administrados intravenosamente por três horas, seguida por um composto de platina. Alternativamente, um regime mais mielodepressivo de Ontax[®] pode ser a administração intravenosa de 135 mg/m² por 24 horas, seguida por um composto de platina, com intervalo de três semanas entre os ciclos. Monoterapia: Ontax[®] 175-225 mg/m² administrado intravenosamente por três horas, a cada três semanas.
- **Sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS:** terapia de segunda linha: a dose de Ontax[®] recomendada é de 135 mg/m² administrada intravenosamente por três horas, com intervalos de três semanas entre os ciclos, ou 100 mg/m² administrados intravenosamente por três horas, com intervalos de duas 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, um dos três fármacos da pré-medicação, deve ser reduzida para 10 mg por via oral. 2. O tratamento com Ontax[®] só poderá ser iniciado ou repetido se a contagem de neutrófilos for de, no mínimo, 1.000 células/mm³. 3. A dose de Ontax[®] nos ciclos subsequentes deve ser reduzida em 20% para os pacientes com neutropenia grave (< 500 células/mm³ durante uma semana ou mais). 4. Concomitantemente, o fator de crescimento hematopoiético (G-CSF) deve ser iniciado conforme indicado clinicamente. Ontax[®] 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 Ontax[®]. Esta posologia parece estar associada a uma menor mielotoxicidade com eficácia terapêutica similar à administração a cada 21 dias.
- **Insuficiência hepática:** pacientes com insuficiência hepática podem apresentar risco de toxicidade aumentado, particularmente mielossupressão graus III-IV. O ajuste de dose é recomendado. Os pacientes devem ser bem monitorados quanto ao desenvolvimento de mielossupressão profunda.

TABELA 9: Recomendações de 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/m ²
≥ 10 x LSN	ou	> 5,0 x LSN	Não recomendado

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

^b As recomendações de dosagem são para o primeiro curso da terapia; reduções de doses adicionais nos cursos subsequentes devem ser baseadas na tolerância individual.

LSN = limite superior da normalidade.

- **Precauções quanto à preparação e à administração:** o paclitaxel é um fármaco citotóxico antineoplásico e, portanto, Ontax[®] deve ser manuseado com cuidado. O uso de luvas é recomendado. Se a solução de Ontax[®] 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-las bem com água. Após exposição tópica, os eventos incluíram formigamento, 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 à possível infiltração durante a administração do fármaco (vide “5. Advertências e precauções” – Reação no local da injeção). Ontax[®] deve ser administrado através de um filtro com membrana microporosa de não mais que 0,22 micra. 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 fármacos antineoplásicos devem ser considerados¹⁻⁴. Para minimizar o risco de exposição dérmica, sempre use luvas impermeáveis quando manusear frascos contendo Ontax[®]. 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 de administração não recomendada:** para segurança e eficácia desta apresentação, Ontax[®] não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via intravenosa.
- **Preparação para administração intravenosa:** Ontax[®] deve ser diluído antes da infusão até um volume final de 100 a 25 mL (frasco-ampola de 5 mL), 333 a 83,3 mL (frasco-ampola de 16,7 mL) e 500 a 125 mL (frasco-ampola de 25 mL), atingindo uma concentração final de 0,3 a 1,2 mg/mL. Ontax[®] deve ser diluído em uma das seguintes soluções: solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%, solução glicosada a 5%, solução com glicose a 5% e cloreto de sódio a 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 micra. As soluções de Ontax[®] devem ser preparadas e mantidas em frascos de vidro, polipropileno ou poliolefina. Devem ser utilizados dispositivos de administração que não contenham PVC, como os feitos de polietileno (vide nota). As soluções diluídas são física e quimicamente estáveis por até 27 horas em temperatura ambiente (entre 15°C e 30 °C) e em condições de iluminação ambiente, devendo as infusões ser concluídas neste período de tempo. Foram raros os relatos de precipitação com períodos de infusão mais longos do que as três 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 Ontax[®], pois podem causar o rompimento da tampa, resultando na perda da integridade estéril da solução de Ontax[®]. É recomendada a inspeção visual da solução diluída, na busca de partículas ou descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A frequência e a gravidade dos eventos adversos são geralmente similares entre os pacientes que receberam paclitaxel para o tratamento de câncer de ovário, mama, carcinoma pulmonar de células não pequenas 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: A mielodepressão foi a principal toxicidade dose-limitante de paclitaxel. Neutropenia, a mais importante toxicidade hematológica, foi dependente da dose e do esquema posológico e, em geral, rapidamente reversível. Entre as pacientes tratadas em um estudo fase 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 três horas; a duração da infusão teve um maior impacto na mielodepressão do que a dose. A neutropenia não pareceu aumentar com a exposição cumulativa e não pareceu ser mais frequente ou mais grave em pacientes que haviam se submetido à radioterapia anterior. Ocorreu febre com frequência (12% de todos os ciclos de tratamento). Episódios infecciosos ocorreram frequentemente e foram fatais em 1% de todos os pacientes e incluíram sepse, pneumonia e peritonite. Infecções no trato urinário e no trato respiratório superior foram as complicações infecciosas relatadas com maior frequência. Na população de pacientes imunodeprimidos com estágio avançado de doença causada por HIV e sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS em estágio avançado, 61% dos pacientes relataram pelo menos uma infecção oportunista. O uso de terapia de suporte, incluindo o G-CSF, é recomendado para pacientes que sofrem de neutropenia grave. 20% dos pacientes apresentaram queda na contagem de plaquetas abaixo de 100.000 células/mm³ pelo menos uma vez durante o tratamento; 7% tiveram uma contagem de plaquetas < 50.000 células/mm³ no momento do seu pior nadir. Episódios de hemorragia foram relatados em 4% de todos os ciclos e por 14% de todos os pacientes, mas a maioria dos episódios hemorrágicos era localizada e a frequência desses eventos não foi relacionada à dose ou ao esquema posológico de paclitaxel. Observou-se anemia (Hb < 11 g/dL) em 78% dos pacientes, considerada grave (Hb < 8 g/dL) em 16% dos casos. Não se observou nenhuma relação consistente entre a dose ou o esquema posológico e a frequência de anemia.

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

Cardiovasculares: ocorreu hipotensão, durante as três primeiras horas de infusão, em 12% de todos os pacientes e em 3% de todos os ciclos administrados. Ocorreu bradicardia, durante as três primeiras horas de infusão, em 3% de todos os pacientes e 1% de todos os ciclos. Anormalidades de condução cardíaca graves foram reportadas em < 1% dos pacientes durante o tratamento com paclitaxel. Estes eventos incluíram síncope, anormalidades do ritmo cardíaco, hipotensão e trombose venosa. Se os pacientes desenvolverem anormalidades significativas de condução durante a administração de paclitaxel, terapia apropriada deve ser instituída e monitoramento eletrocardiográfico contínuo deve ser realizado durante a terapia subsequente com paclitaxel. Fibrilação atrial e taquicardia supraventricular foram reportadas.

Respiratórias: Pneumonia intersticial, fibrose pulmonar e embolismo pulmonar foram reportadas.

Neurológicas: a frequência e a gravidade de manifestações neurológicas foram influenciadas por terapias prévias e concomitantes com agentes neurológicos. Em geral, a frequência e a gravidade das manifestações neurológicas foram doses-dependentes em pacientes recebendo paclitaxel como agente único. A frequência da neuropatia periférica aumenta com a dose cumulativa. Parestesia ocorre comumente na forma de hiperestesia. A neuropatia periférica foi a causa da descontinuação de paclitaxel em 1% de todos os pacientes. Sintomas sensoriais normalmente melhoraram ou desapareceram em alguns meses após a descontinuação do medicamento. Neuropatias pré-existentes resultando de terapias anteriores não são uma contraindicação para a terapia com paclitaxel. Outros eventos neurológicos graves relatados após a administração de paclitaxel, além da neuropatia periférica, foram raros (< 1%) e incluíram epilepsia do tipo grande mal, síncope, ataxia e encefalopatia. Neuropatia autonômica resultando em íleo paralítico foi reportada. Foram relatados também distúrbios do nervo óptico e/ou visuais (escotomas cintilantes), em particular nos pacientes que receberam doses mais altas que as recomendadas. Estes efeitos foram, em geral, reversíveis. Raros relatos na literatura sobre a anormalidade visual potencial em pacientes têm sugerido lesão persistente do nervo óptico. Ocorreram relatos pós-comercialização de ototoxicidade (perda de audição e tinitus).

Artralgia/mialgia: não há relação consistente entre dose ou esquema de tratamento com paclitaxel e a frequência ou gravidade de artralgia/mialgia. Sessenta por cento dos pacientes tratados apresentaram artralgia/mialgia; 8% apresentaram sintomas graves. Geralmente os sintomas são transitórios e ocorreram dois ou três dias após administração de paclitaxel e cessaram dentro de poucos dias. A frequência e gravidade de sintomas musculoesqueléticos permaneceram inalteradas durante o período de tratamento.

Hepáticas: Necrose hepática e encefalopatia hepática foram relatadas.

Gastrointestinais: náuseas/vômitos, diarreia e mucosite de leves a moderadas foram relatados muito comumente por todos os pacientes. Mucosite é dependente do esquema posológico e ocorre com maior frequência com infusões de 24 horas do que com infusões de três horas. Obstrução gastrointestinal, perfuração intestinal, pancreatite, colite isquêmica, desidratação, esofagite, constipação e ascites foram reportadas. Relatos raros de enterocolite neutropênica (tiflíte), apesar da coadministração do G-CSF, foram observados em pacientes tratados com paclitaxel isolado e em combinação com outros agentes quimioterápicos.

Reações no local da aplicação: durante a administração intravenosa, as reações no local da injeção foram normalmente leves e consistiram de edema, dor, eritema, flacidez, e endurecimento localizados; ocasionalmente extravasamento pode resultar em celulite. Descamação da pele e/ou *peeling* foram relatados, algumas vezes relacionados ao extravasamento. Descoloração da pele também pode ocorrer. Estas reações foram observadas com maior frequência com infusões de 24 horas do que com infusões de três horas. A recorrência de reações cutâneas no local de um extravasamento anterior após a administração de paclitaxel em outro acesso venoso foi relatada. Eventos mais graves, como flebite, celulite, endurecimento, esfoliação da pele, necrose e fibrose foram reportados. Em alguns casos, a ocorrência de reação no local da injeção deu-se durante uma infusão prolongada ou após um período de uma semana a dez dias.

Outros eventos clínicos: a alopecia foi observada em quase todos os pacientes (87%). Foram observadas alterações transitórias na pele, resultantes da reação de hipersensibilidade relacionadas ao paclitaxel, porém, nenhuma outra toxicidade cutânea foi significativamente associada à administração de paclitaxel. Alterações nas unhas (mudanças de pigmentação ou descoloração do leito ungueal) foram incomuns (2%). Edema foi relatado em 21% dos pacientes (17% deles sem edema basal); somente 1% apresentou edema grave e nenhum paciente necessitou de descontinuação do tratamento. O edema era usualmente focal e relacionado à doença. Observou-se edema em 5% dos ciclos nos pacientes normais e não se registrou aumento com o tempo no estudo. Anormalidades cutâneas relacionadas à radiação assim como relatos de erupção maculopapulosa, prurido, síndrome de Stevens-Johnson, e necrose epidérmica tóxica foram reportados. Relatos de astenia e mal-estar também foram recebidos como parte da contínua vigilância da segurança de paclitaxel.

Terapia combinada

- **Ontax[®] + trastuzumabe:** quando paclitaxel foi administrado com uma infusão de três horas em combinação com trastuzumabe para tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de mama metastático, os seguintes eventos (sem levar em consideração a relação com paclitaxel ou trastuzumabe) foram relatados mais frequentemente do que em relação ao paclitaxel administrado como agente único: insuficiência cardíaca, infecção, calafrios, febre, tosse, *rash*, artralgia, taquicardia, diarreia, hipertonia, epistaxe, acne, herpes simplex, ferimento acidental, insônia, rinite, sinusite, e reação no local da injeção. Algumas destas diferenças na frequência podem ser devido ao número e duração aumentados de tratamentos com a combinação paclitaxel/trastuzumabe vs. paclitaxel como agente único. Eventos graves foram relatados a taxas similares para paclitaxel/trastuzumabe e paclitaxel como agente único. A administração de trastuzumabe em combinação com paclitaxel em pacientes previamente tratados com antraciclina resultou em frequência e gravidade aumentadas de disfunção cardíaca, em comparação com pacientes tratados com paclitaxel, como agente único e raramente foi associada com morte. Contudo com exceção destes casos raros, pacientes responderam ao tratamento médico apropriado.
- **Ontax[®] + cisplatina:** quando administrado por uma infusão de três horas para quimioterapia de primeira linha para o câncer de ovário, neurotoxicidade, artralgia/mialgia, e hipersensibilidade foram relatadas como mais frequentes e graves por pacientes tratados com Ontax[®] seguido de cisplatina do que por pacientes tratados com ciclofosfamida seguida de cisplatina. Mielodepressão pareceu ser menos frequente e grave com Ontax[®] sendo administrado por infusão de três 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) 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 três horas (21%) do que com a dose de 135 mg/m² realizada em infusão de 24 horas (3%).
- **Ontax[®] + 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 outras quimioterapias, principalmente com antraciclina.
- **Ontax[®] + 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. **Raras:** pneumonia, seps. **Desordens do sangue e do sistema linfático:** **muito comuns:** mielossupressão, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, febre, sangramento. **Rara:** neutropenia febril. **Muito raros:** leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásica. **Desordens do sistema imunológico:** **muito comuns:** reações menores de hipersensibilidade (principalmente vermelhidão e erupção cutânea). **Incomuns:** reações significantes de hipersensibilidade requerendo tratamento (ex: hipotensão, edema angioneurótico, desconforto respiratório, urticária generalizada, edema, dor nas costas, calafrios). **Raras:** reações anafiláticas (seguida de morte). **Muito rara:** choque anafilático. **Desordens no metabolismo e nutrição:** **muito rara:** anorexia. **Não conhecido:** síndrome de lise tumoral. **Desordens psiquiátricas:** **muito rara:** estado de confusão. **Desordens do sistema nervoso:** **muito comum:** neurotoxicidade (principalmente: neuropatia periférica). **Rara:** neuropatia motora (com fraqueza menor distal resultante). **Muito raros:** neuropatia autonômica (resultando em íleo paralítico e hipotensão ortostática), epilepsia do tipo grande mal, convulsões, encefalopatia, tontura, cefaleia, ataxia. **Desordens nos olhos:** **muito raros:** 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 raras: perda da audição, tinnitus, vertigem, ototoxicidade. **Desordens cardíacas: muito comum:** ECG anormal. **Comum:** bradicardia. **Incomuns:** cardiomiopatia, taquicardia ventricular assintomática, taquicardia com bigeminismo, bloqueio AV e síncope, infarto do miocárdio. **Muito raras:** fibrilação atrial, taquicardia supraventricular. **Desordens vasculares: muito comum:** hipotensão. **Incomuns:** hipertensão, trombose, tromboflebite. **Muito rara:** choque. **Desordens respiratórias, torácicas e do mediastino: raras:** dispneia, derrame pleural, insuficiência respiratória, pneumonia intersticial, fibrose pulmonar, embolia pulmonar. **Muito rara:** tosse. **Desordens gastrintestinais: muito comuns:** náusea, vômito, diarreia, mucosite. **Raras:** obstrução intestinal, perfuração intestinal, colite isquêmica, pancreatite. **Muito raras:** trombose mesentérica, colite pseudomembranosa, esofagite, constipação, ascite. **Desordens hepatobiliares: muito raras:** necrose hepática (seguida de morte), encefalopatia hepática (seguida de morte). **Desordens do tecido subcutâneo e da pele: muito comum:** alopecia. **Comuns:** alterações transitórias e leves na pele e unhas. **Raras:** prurido, erupção cutânea, eritema, flebite, celulite, esfoliação da pele, necrose e fibrose, *radiation recall*. **Muito raras:** 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, lúpus eritematoso cutâneo. **Desordens musculoesqueléticas, nos ossos e tecidos de conexão: muito comuns:** artralgia, mialgia. **Não conhecido:** lúpus eritematoso sistêmico. **Desordens gerais e condições do local da administração: comuns:** reações no local da injeção (incluindo edema, dor, eritema, endurecimento localizados). O extravasamento pode resultar em celulite. **Raras:** astenia, mal-estar, pirexia, desidratação, edema. **Investigações: comuns:** elevação grave no AST (SGOT), elevação grave na fosfatase alcalina. **Incomum:** elevação grave na bilirrubina. **Rara:** aumento da creatinina no sangue.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a 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 superdose em pacientes pediátricos pode estar associada à toxicidade aguda ao álcool etílico (vide “5. Advertências e precauções – Uso Pediátrico”).

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

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
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/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 biotherapy guidelines and recommendations for practice. 2nd ed. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

MS nº: 1.0033.0115

Farmacêutica responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

Registrado por:

LIBBS FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por:

LIBBS FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu – SP

Indústria brasileira

www.libbs.com.br

Venda sob prescrição médica. Uso restrito a hospitais.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 12/12/2013.



 08000-135044
libbs@libbs.com.br

Histórico de alteração para a bula

[illegible]