

Myltol
paclitaxel
solução injetável
6 mg/mL

Bula do Profissional de Saúde

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Myltol
paclitaxel

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Myltol (paclitaxel) é apresentado na forma farmacêutica de solução injetável. Cada frasco-ampola de 5 mL ou 16,7 mL ou 50 mL, contém 30 mg, 100 mg ou 300 mg de paclitaxel, respectivamente. Cada mL da solução, estéril e não-pirogênica, contém 6 mg de paclitaxel.

É apresentado em embalagem contendo 1 ou 20 frascos-ampola.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 5 mL ou 16,7 mL ou 50 mL contém 30 mg, 100 mg ou 300 mg de paclitaxel, respectivamente.

Cada mL da solução, estéril e não-pirogênica, contém:

paclitaxel6 mg

Excipiente qsp.....1 mL

Excipientes: ácido cítrico anidro, álcool desidratado, óleo de rícino polyoxyl 35

II- 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.

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 6 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 super expressão 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.

Câncer de Não-pequenas Células do Pulmão³

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

Sarcoma de Kaposi

- Tratamento de segunda linha no sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS⁴.

¹ CID C56 – Neoplasia maligna do ovário.

² CID C50 – Neoplasia maligna da mama.

³ CID C34 – Neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões.

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 2 estudos FASE III multicêntricos, randomizados e controlados. Em um estudo do INTERGRUPO 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 3 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 ambas as drogas 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 6 ciclos.

Em ambos os estudos, pacientes tratados com paclitaxel em combinação com cisplatina tiveram um 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 Intergrupo com doença não otimamente ressecada, embora o estudo não tenha sido totalmente capacitado para análise de subgrupo (Tabelas 1 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 | | |
|---|--|-----------|--|---|-----------|--|
| | T175/3 ^a c75 (n= 218) (n= 153) | | C750 ^a c75 (n= 227) (n= 153) | T135/24 ^a c75 (n= 196) (n= 113) | | C750 ^a c75 (n= 214) (n= 127) |
| Resposta Clínica ^b | | | | | | |
| taxa (percentual) | 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/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 para o Estudo do Intergrupo, Estratificado para Estudo GOG-111. HR – Do inglês <i>Hazard Ratio</i> | | | | | | |

TABELA 2 - Eficácia em Estudo Intergrupo de Fase III em Terapia de Primeira Linha para Carcinoma de Ovário

| Resposta Clínica b | T175/3^a c75 (n= 342) (n= 162) | | C750^a c75 (n= 338) (n= 161) |
|---|---|-----------|---|
| taxa (percentual) | 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 | | | |

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 unicamente com paclitaxel em 10 estudos clínicos.

- 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 de 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 6 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 bi-fatorial e comparou a eficácia e segurança do paclitaxel, administrado em 2 diferentes doses (135 ou 175 mg/m²) e programações (3 ou 24 horas de infusão). A taxa de resposta global para 407 pacientes foi 16,2% (95% IC: 12,8 a 20,2%), com 6 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 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 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 3 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 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 (p=0,03). O tempo mediano de progressão para os pacientes que receberam infusão de 3 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 3 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. Paclitaxel permaneceu eficaz em pacientes que desenvolveram resistência à terapia com platina (definido como tumor progressivo ou reincidência do tumor dentro de 6 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 10 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 3 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 doxorrubicina 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 doxorrubicina (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 doxorrubicina 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 ciprofloxacina) a cada 3 semanas por quatro ciclos e paclitaxel 175 mg/m² com infusão de 3 horas a cada 3 semanas por quatro ciclos adicionais ou sem quimioterapia adicional. Os pacientes com tumores positivos para

receptores hormonais receberam tratamento subsequente com tamoxifeno (20 mg por dia por 5 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 doxorrubicina, 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 e 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 doxorrubicina 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 outros grupos. Os resultados de análises do subgrupo estão demonstrados na tabela a seguir:

Tabela 4 – Análises dos Subgrupos - Estudo Adjuvante no Carcinoma Mamário

| | | Sobrevida Livre de Doença | | Sobrevida Global | |
|------------------------------------|------------------|---------------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|
| Subgrupo Paciente | N.º de Pacientes | N.º de Recorrências | Razão de Risco (95% IC) | N.º de Mortes | Razão de Risco (95% IC) |
| N.º 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 | 0,6 (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 progesterona | | | | | |
| b 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 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 10 estudos clínicos.

- Após falha da quimioterapia inicial

Dados de 83 pacientes avaliados em 3 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. 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 de 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 3 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 à 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 2 braços do estudo estão demonstrados na tabela a seguir:

Tabela 5 – Eficácia em Câncer Mamário após falha de quimioterapia inicial ou dentro de 6 meses de quimioterapia adjuvante

| | 175/3 (n= 235) | | 135/3 (n= 236) |
|----------------------------|-------------------|-------|-------------------|
| Resposta | | | |
| Taxa (percentual) | 28 | 0,135 | 22,0 |
| valor de p | | | |
| Tempo de Progressão | | | |
| Mediana (meses) | 4,2 | 0,027 | 3,0 |
| valor de p | | | |
| Sobrevida | | | |
| Mediana (meses) | 11,7 | 0,321 | 10,5 |
| valor de p | | | |

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 clínicos.

- Terapia de primeira linha em câncer avançado ou metastático de mama, em combinação com trastuzumabe, em pacientes com super expressão 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 HER2. 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 de Não-pequenas Células do Pulmão (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 1 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.

Tabela 6 – Parâmetros de eficácia em Estudo Fase III na terapia de Primeira linha no CNPCP

| | T135/24 c75 (n= 198) | T250/24 c75 (n= 201) | VP100^a c75 (n= 200) |
|--|---------------------------------|---------------------------------|---|
| Resposta taxa (percentual) valor de p ^b | 25 0,001 | 23 <0,001 | 12 |
| Tempo de Progressão mediana (meses) valor de p ^b | 4,3 0,05 | 4,9 0,004 | 2,7 |
| Sobrevida mediana (meses) valor de p ^b | 9,3 0,12 | 10,0 0,08 | 7,4 |
| 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 a cisplatina/etoposídeo | | | |

No estudo ECOG, o questionário da Avaliação Funcional da Terapia de Câncer do Pulmão (FACT-L) teve sete sub-escalas que mediram a avaliação subjetiva do tratamento. Das sete, a sub-escala 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 10 estudos clínicos realizados.

Sarcoma de Kaposi 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 Interferon Alfa (32%), DaunoXome® (31%), DOXIL® (2%) e quimioterapia com doxorubicina (42%), sendo que 64% haviam recebido medicamentos da classe das antraciclina. 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 3 horas a cada 3 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 3 horas a cada 2 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.

Tabela 7 – Extensão da Doença no Início do Estudo – Percentual de Pacientes

| | Terapia Sistêmica Prévia (n = 59) |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Visceral ± edema ± oral ± cutâneo | 42 |
| Edema ou linfonodo ± oral ± cutâneo | 41 |
| Oral ± cutâneo | 10 |
| Somente cutâneo | 7 |

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 análise 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 6 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.

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 (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 genitália.

Segurança: o perfil dos eventos adversos apresentados pelos pacientes com AIDS avançada ou de baixo risco de Sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS que receberam paclitaxel 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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mytlot contém paclitaxel, substância que possui atividade antitumoral.

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 3 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 (AUC) com o aumento da dose, acompanhado por uma diminuição aparente, relacionada à dose, do *clearance* corpóreo total.

Após a administração intravenosa, o paclitaxel mostra um declínio bifásico das concentrações plasmáticas. O declínio rápido inicial representa a distribuição para os compartimentos periféricos e a eliminação da droga. A última fase deve-se, em parte, a um efluxo relativamente lento do paclitaxel do compartimento periférico. Em pacientes tratados com doses de 135 e 175 mg/m² administrados por infusões de 3 e 24 horas, a meia-vida final média variou de 13,1 a 52,7 horas e o *clearance* corpóreo total variou de 12,2 a 23,8 L/h/m². O volume médio de distribuição no estado de equilíbrio variou de 198 a 688 L/m², indicando uma distribuição extravascular extensa e/ou ligação do paclitaxel aos tecidos.

A variabilidade na exposição sistêmica do paclitaxel, avaliada pela AUC_(0-∞) para ciclos de tratamento sucessivos é mínima; não há evidências de acúmulo do paclitaxel quando administrado em múltiplos ciclos de tratamento.

Distribuição

Em média, 89% da droga encontra-se ligada às proteínas séricas; a presença de cimetidina, 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 6 α -hidroxipaclitaxel pelo citocromo P450 isoenzima CYP2C8; e a dois metabólitos menores, o 3-*p*-hidroxipaclitaxel e o 6 α ,3'-*p*-diidroxipaclitaxel pelo CYP3A4. *In vitro*, o metabolismo

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

Insuficiência Hepática

A disposição e toxicidade da infusão de 3 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 2 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

Mytol é contraindicado em pacientes com histórico de reações graves de hipersensibilidade ao paclitaxel ou ao óleo de rícino polyoxyl 35.

Mytol 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

Mytol deve ser administrado sob a supervisão de um médico com experiência na utilização de agentes quimioterápicos. **Mytol** deve ser administrado como infusão após diluição. Os pacientes devem ser tratados com corticosteroides, anti-histamínicos e antagonistas H₂ antes da administração de **Mytol** (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Mytol 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 dispneia 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 **Mytol** deve ser descontinuada imediatamente e o paciente não deve receber novo tratamento com **Mytol** (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. A monitorização frequente do hemograma deve ser instituída durante o tratamento com **Mytol**. **Mytol** não deve ser administrado a pacientes com contagem basal de neutrófilos < 1.500 células/mm³ (< 1.000 células/mm³ para pacientes com sarcoma de Kaposi). Em caso de neutropenia grave (< 500 células/mm³) durante um ciclo de **Mytol**, 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 **Mytol** a critério médico. Recomenda-se a monitorização frequente dos sinais vitais, particularmente durante a primeira hora de infusão de **Mytol**. A monitorização eletrocardiográfica contínua não é requerida, exceto para os pacientes com anormalidades sérias de condução. Quando **Mytol** for utilizado em combinação com trastuzumabe ou doxorubicina para tratamento de câncer de mama metastático, é recomendado monitoramento 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 **Mytol** nos casos de neuropatia grave (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Mytol contém álcool desidratado. Devem ser considerados os possíveis efeitos do álcool no SNC e seus outros efeitos, em todos os pacientes. Crianças podem ser mais sensíveis aos efeitos do álcool que os adultos (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Uso pediátrico**).

Reação no local da injeção

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

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de paclitaxel em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Relataram-se casos de toxicidade do sistema nervoso central (SNC) (raramente associada à morte) em um estudo clínico em pacientes pediátricos nos quais se administrou paclitaxel por infusão intravenosa durante 3 horas com doses entre 350 mg/m² e 420 mg/m². A toxicidade é provavelmente devida à alta dose de álcool, veículo constituinte do paclitaxel, administrado em um curto período de infusão. O uso concomitante de anti-histamínicos pode intensificar este efeito. Embora um efeito direto do paclitaxel não possa ser descartado, as altas doses utilizadas neste estudo (duas vezes acima da dose recomendada para adultos) devem ser consideradas na avaliação da segurança de **Mytol** para uso nesta população.

Uso Geriátrico

Dos 2228 pacientes que receberam paclitaxel em oito estudos clínicos que avaliaram sua segurança e eficácia no tratamento de câncer de ovário avançado, carcinoma de mama ou câncer de não-pequenas células do pulmão, e 1570 pacientes que foram randomizados para receber paclitaxel em um estudo de câncer 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 de não-pequenas células de pulmão, os pacientes idosos tratados com paclitaxel apresentaram uma maior incidência de eventos cardiovasculares. A avaliação de eficácia pareceu similar em pacientes idosos e jovens; entretanto, a eficácia comparativa não pôde ser determinada com confiança devido ao pequeno número de pacientes idosos estudados. Em um estudo de tratamento de primeira linha de câncer de ovário, pacientes idosos apresentaram menor sobrevida mediana que pacientes jovens, mas nenhum outro parâmetro de eficácia favoreceu o grupo jovem.

Insuficiência Hepática

Pacientes com insuficiência hepática podem apresentar risco de toxicidade aumentado, particularmente 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 produto não foi estudado. Demonstrou-se que paclitaxel é clastogênico *in vitro* (aberrações cromossômicas em linfócitos humanos) e *in vivo* (teste de micronúcleo em camundongos). Paclitaxel não foi mutagênico no teste de AMES ou no teste de mutação genética CHO/HGPRT. Ocorreu redução da fertilidade e do número de implantações e fetos vivos em ratos que receberam paclitaxel. O produto também se mostrou embriotóxico e fetotóxico em coelhos que receberam a droga durante a organogênese.

Gravidez

Mytol poderá causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. Paclitaxel mostrou ser embriotóxico e fetotóxico em coelhos, além de diminuir a fertilidade em ratos. Não existem estudos em mulheres grávidas. Mulheres em idade reprodutiva devem evitar a gravidez durante a terapia com **Mytol**. Se **Mytol** for utilizado durante a gestação

ou se a paciente ficar grávida enquanto em tratamento com a droga, a paciente deverá ser informada sobre os perigos potenciais.

Categoria de risco na gravidez: D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

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

Fertilidade

Dado o potencial mutagênico de **Myltol**, é necessária uma contracepção efetiva para pacientes do sexo masculino e feminino durante o tratamento e até 6 meses após o fim do tratamento. Como **Myltol** pode diminuir a fertilidade masculina, a preservação do esperma pode ser considerada com o propósito de fecundidade posterior.

Imunizações

O uso concomitante de **Myltol** com vacina de vírus vivos pode potencializar a replicação do vírus da vacina e/ou pode aumentar a reação adversa do vírus da vacina porque os mecanismos de defesa natural podem ser suprimidos pelo **Myltol**. A vacinação com vacinas de vírus vivos em pacientes recebendo **Myltol** pode resultar em infecção grave. A resposta dos anticorpos destes pacientes a vacinas pode estar diminuída. O uso de vacinas vivas deve ser evitado e o conselho de um especialista deve ser considerado (vide **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - Outras interações**).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
cisplatina

Em estudos clínicos combinados, a mielossupressão foi mais acentuada e o *clearance* do paclitaxel foi reduzido em cerca de 20% quando se administrou paclitaxel após a cisplatina, comparativamente a paclitaxel administrado antes da cisplatina.

Substratos, Indutores, Inibidores do Citocromo P450 2C8 e 3A4

O metabolismo de paclitaxel é catalisado pelo citocromo P450, isoenzimas CYP2C8 e CYP3A4. Deve-se ter cuidado quando da administração de **Myltol** concomitantemente com conhecidos substratos, indutores (exemplo rifanpicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, nevirapina) ou inibidores (exemplo eritromicina, fluxetina, genfibrozil) do citocromo P450, isoenzimas CYP2C8 e CYP3A4.

doxorubicina

Efeitos relacionados à administração sequencial, caracterizados por episódios mais acentuados de neutropenia e estomatite foram observados com o uso combinado de paclitaxel e doxorubicina quando se administrou paclitaxel antes da doxorubicina e por períodos de infusão mais longos do que os recomendados. Os níveis plasmáticos de doxorubicina (e de seu metabólito ativo doxorubicinol) podem aumentar quando paclitaxel e doxorubicina são utilizados em combinação. Entretanto, dados de um estudo utilizando doxorubicina in bolus e infusão de paclitaxel por 3 horas não mostraram efeitos sequenciais nos padrões de toxicidade.

Outras interações

Há um risco aumentado de doença sistêmica fatal por vacina com o uso concomitante com vacinas vivas. Vacinas vivas não são recomendadas em pacientes imunodeprimidos (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Imunizações**).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DE MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15°C -30°C), proteger da luz.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

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

Congelamento nem refrigeração afetam negativamente o produto.

Se os frascos fechados forem refrigerados, um precipitado pode se formar, mas se redissolve quando o produto atinge a temperatura ambiente, com pouca ou sem agitação. A qualidade do produto não é afetada nessas circunstâncias.

Se a solução permanecer turva ou se um precipitado insolúvel se formar, o frasco-ampola deverá ser descartado. As soluções diluídas se preparadas como recomendado, são química e fisicamente estáveis por até 27 horas em temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) e em condições de iluminação ambiente. As soluções diluídas não devem ser refrigeradas.

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

Características físicas e organolépticas

Mytol solução injetável é uma solução viscosa, clara, incolor a levemente amarelada, essencialmente livre de material particulado por inspeção visual.

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 Mytol para reduzir o risco da ocorrência de reações graves de hipersensibilidade. Esta pré-medicação pode corresponder a 20 mg por via oral de dexametasona (ou equivalente), utilizados aproximadamente 12 e 6 horas antes da administração do Mytol ou 20 mg por via intravenosa aproximadamente 30 a 60 minutos antes de Mytol; 50 mg de difenidramina (ou seu equivalente) por via intravenosa 30 a 60 minutos antes de Mytol e cimetidina (300 mg) ou ranitidina (50 mg) por via intravenosa 30 a 60 minutos antes de Mytol.

Ciclos repetidos de **Mytol** 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 **Mytol** 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 3 semanas é a administração intravenosa de 175 mg/m² de **Mytol** por 3 horas, seguida pela administração de um composto de platina.

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

Monoterapia: em pacientes anteriormente tratados com quimioterapia, o esquema recomendado corresponde a 175 mg/m² de **Mytol** administrados intravenosamente por 3 horas, a cada 3 semanas.

- Câncer de Mama

Terapia adjuvante: 175 mg/m² de **Mytol** administrados intravenosamente por 3 horas, a cada 3 semanas por 4 ciclos em sequência à terapia-padrão combinada.

Monoterapia, terapia de primeira linha após recidiva dentro de um período de 6 meses da terapia adjuvante: 175 mg/m² de **Mytol** administrados intravenosamente por 3 horas, a cada 3 semanas.

Terapia de primeira linha em câncer avançado ou metastático de mama: em combinação com trastuzumabe, a dose recomendada de **Mytol** é 175 mg/m² administrados intravenosamente por um período de 3 horas, com um intervalo de

três semanas entre os ciclos. A infusão de **Mytol** 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 **Mytol** administrados intravenosamente por 3 horas, a cada 3 semanas.

- Câncer de Não-Pequenas Células de Pulmão

Terapia combinada: para pacientes não tratados anteriormente, a dose recomendada com 3 semanas de intervalo entre os ciclos é de 175 mg/m² de **Mytol** administrados intravenosamente por 3 horas, seguida por um composto de platina. Alternativamente, um regime mais mielodepressivo de **Mytol** pode ser a administração intravenosa de 135 mg/m² por 24 horas, seguida por um composto de platina, com intervalo de 3 semanas entre os ciclos.

Monoterapia: **Mytol** 175 – 225 mg/m² administrado intravenosamente por 3 horas, a cada 3 semanas.

- Sarcoma de Kaposi Relacionado à AIDS

Terapia de segunda linha: a dose de **Mytol** recomendada é de 135 mg/m² administrados intravenosamente por 3 horas, com intervalos de 3 semanas entre os ciclos, ou 100 mg/m² administrados intravenosamente por 3 horas, com intervalos de 2 semanas entre os ciclos (intensidade da dose 45 – 50 mg/m²/semana).

Com base na imunodepressão observada em pacientes com doença avançada pelo HIV, as seguintes modificações são recomendadas nestes pacientes:

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

Mytol 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 **Mytol**. 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 3 e 24 horas se devem a diferenças no desenho do estudo clínico.

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

LSN = limite superior da normalidade.

Precauções Quanto à Preparação e à Administração

O paclitaxel é uma droga citotóxica antineoplásica e, portanto, **Mytol** deve ser manuseado com cuidado. O uso de luvas é recomendado. Se a solução de **Mytol** entrar em contato com a pele, lavá-la com água e sabão, imediata e completamente. Se houver contato com membranas mucosas, deve-se enxaguá-las bem com água. Após exposição tópica, os eventos incluíram formigamento, queimação e rubor. Em casos de inalação, foram relatadas dispneia, dor torácica, irritação nos olhos, dor de garganta e náuseas. Dada a possibilidade de extravasamento, é aconselhável monitorar cautelosamente o local da infusão quanto a possível infiltração durante a administração da droga (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Reação no Local da Injeção**).

Mytol deve ser administrado através de um filtro com membrana microporosa de não mais que 0,22 micron. O uso de filtros que incorporem tubos curtos revestidos de PVC por dentro e por fora não resulta em liberação significativa de DEHP.

Condições de manuseio e dispensação

Procedimentos para manuseio e descarte adequado de drogas antineoplásicas devem ser considerados.¹⁻⁴

Para minimizar o risco de exposição dérmica, sempre use luvas impermeáveis quando estiver manuseando frascos contendo **Mytol**. Isto inclui todas as atividades de manuseio em situações clínicas, farmácias, depósitos e serviço domiciliar, incluindo durante a abertura da embalagem e inspeção, transporte dentro de uma instalação e preparação e administração da dose.

Risco de uso por via não recomendada

Para segurança e eficácia desta apresentação, **Mytol** não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via intravenosa.

Preparação para Administração Intravenosa

Mytol deve ser diluído antes da infusão até o volume final de 100 a 25 mL (frasco-ampola de 5 mL), 333 a 83,3 mL (frasco-ampola de 16,7 mL) e 1000 a 250 mL (frasco-ampola de 50 mL), atingindo uma concentração final de 0,3 a 1,2 mg/mL. **Mytol** deve ser diluído em uma das seguintes soluções: solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%; solução glicosada a 5%, solução com glicose 5% e cloreto de sódio 0,9%; ou em solução glicosada a 5% em solução de Ringer. Na preparação, as soluções podem mostrar turbidez, atribuída ao veículo da formulação. Não foram observadas perdas significativas de potência após liberação da solução através de dispositivos de administração intravenosa contendo um filtro (de 0,22 micron).

As soluções de **Mytol** devem ser preparadas e mantidas em frascos de vidro, polipropileno ou poliolefina. Devem ser utilizados dispositivos de administração que não contenham PVC, como os feitos de polietileno (vide NOTA).

As soluções diluídas são química e fisicamente estáveis por até 27 horas em temperatura ambiente (aproximadamente 25° C) e em condições de iluminação ambiente, devendo as infusões ser concluídas neste período de tempo. Foram raros os relatos de precipitação com períodos de infusão mais longos do que as 3 horas recomendadas. Agitação excessiva, vibração ou sacudidas podem induzir à precipitação e devem ser evitadas. O equipamento de infusão deve ser completamente lavado com o diluente compatível antes do uso.

Dispositivos com pontas afiadas não devem ser utilizados com os frascos de **Mytol**, pois podem causar o rompimento da tampa, resultando na perda da integridade estéril da solução de **Mytol**.

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 de não-pequenas células de pulmão ou sarcoma de Kaposi. Entretanto, pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS podem sofrer com maior frequência e gravidade toxicidade hematológica, infecções (incluindo infecções oportunistas) e neutropenia febril. Estes pacientes necessitam de menor intensidade de dose e de cuidados de suporte.

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

Toxicidade Hematológica

Supressão da medula óssea foi a principal toxicidade dose-limitante de paclitaxel. Neutropenia, a mais importante toxicidade hematológica, foi dependente da dose e do esquema posológico e, em geral, rapidamente reversível. Entre as pacientes tratadas em um estudo FASE III no câncer de ovário como terapia de segunda linha, com infusão de três horas, a contagem de neutrófilos reduziu-se abaixo de 500 células/mm³ em 14% dos pacientes tratados com uma dose de 135 mg/m², comparado a 27% com uma dose de 175 mg/m² (p= 0,05). Neutropenia grave (< 500 células/mm³) foi mais frequente com infusão de 24 horas do que com infusão de 3 horas; a duração da infusão teve um maior impacto na mielodepressão do que a dose. A neutropenia não pareceu aumentar com a exposição cumulativa e não pareceu ser mais frequente ou mais grave em pacientes que haviam se submetido à radioterapia anterior.

Ocorreu febre com frequência (12% de todos os ciclos de tratamento). Episódios infecciosos ocorreram frequentemente e foram fatais em 1% de todos os pacientes e incluíram sepse, pneumonia e peritonite. Infecções no trato urinário e no trato respiratório superior foram as complicações infecciosas 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 sangramento foram relatados em 4% de todos os ciclos e por 14% de todos os pacientes, mas a maioria dos episódios hemorrágicos era localizada e a frequência desses eventos não foi relacionada à dose ou ao esquema posológico de paclitaxel.

Observou-se anemia (Hb < 11 g/dL) em 78% dos pacientes, considerada grave (Hb < 8 g/dL) em 16% dos casos. Não se observou nenhuma relação consistente entre a dose ou o esquema posológico e a frequência de anemia.

Reações de Hipersensibilidade

Todos os pacientes receberam pré-medicação antes da terapia com **Mytol** (vide **ADVERTÊNCIAS**). A dose ou o esquema posológico de **Mytol** não interferem na frequência e gravidade das reações de hipersensibilidade. No estudo FASE III para o tratamento de segunda linha do câncer de ovário, a infusão em 3 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 dispneia, 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 **Mytol**.

Calafrios e dores nas costas em associação com reações de hipersensibilidade foram reportados.

Cardiovasculares

Ocorreu hipotensão, durante as 3 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 **Mytol**, terapia apropriada deve ser instituída e monitoramento eletrocardiográfico contínuo deve ser realizado durante a terapia subsequente com **Mytol**.

Fibrilação atrial e taquicardia supraventricular foram reportadas.

Respiratórias

Pneumonia intersticial, fibrose pulmonar e embolismo pulmonar foram reportadas.

Neurológicas

A frequência e gravidade de manifestações neurológicas foram influenciadas por terapias prévia e concomitantes 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 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 de paclitaxel. 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 tem 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 **Mytol** e a frequência ou gravidade de artralgia/mialgia. Sessenta por cento dos pacientes tratados apresentaram artralgia/mialgia; 8% apresentaram sintomas graves. Geralmente os sintomas foram 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 inalterados durante o período de tratamento.

Hepáticas

Necrose hepática e encefalopatia hepática foram relatadas.

Gastrintestinais

Náuseas/vômitos, diarreia e mucosite de leves a moderadas foram relatados muito comumente por todos os pacientes. Mucosite foi dependente do esquema posológico e ocorreu com maior frequência com infusões de 24 horas do que com infusões de 3 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 **Mytol** isolado e em combinação com outros agentes quimioterápicos.

Reações no Local da Injeção

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 a extravasamento. Descoloração da pele também pode ocorrer. Estas reações foram observadas com maior frequência com infusões de 24 horas do que com infusões de 3 horas. A recorrência de reações cutâneas no local de um extravasamento anterior após a administração de **Mytol** 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 1 semana a 10 dias.

Outros Eventos Clínicos

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

Foram observadas alterações transitórias na pele resultante da reação de hipersensibilidade relacionada 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

- Paclitaxel + trastuzumabe

Quando paclitaxel foi administrado com uma infusão de 3 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, epostase, 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 antraciclinas 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. Em tudo com exceção destes casos raros, pacientes responderam ao tratamento médico apropriado.

- Paclitaxel + cisplatina

Quando administrado por uma infusão de 3 horas para quimioterapia de primeira linha para o câncer de ovário, neurotoxicidade, artralgia/mialgia, e hipersensibilidade foram relatados como mais frequentes e graves por pacientes tratados com paclitaxel seguido de cisplatina do que por pacientes tratados com ciclofosfamida seguida de cisplatina. Mielodepressão pareceu ser menos frequente e grave com paclitaxel sendo administrado por infusão de 3 horas seguido de cisplatina quando comparado com a terapia com ciclofosfamida seguida de cisplatina.

Comparação de neurotoxicidade nos estudos cruzados CA139-209 e CA139-022 sugere que, quando paclitaxel é administrado em combinação com cisplatina 75 mg/ m², a incidência de neurotoxicidade grave é mais comum quando a dose de paclitaxel for 175 mg/m² em infusão de 3 horas (21%) do que com a dose de 135 mg/ m² realizada em infusão de 24 horas (3%).

- Paclitaxel + doxorrubicina

Insuficiência cardíaca congestiva foi relatada na terapia combinada de paclitaxel e doxorrubicina 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 antraciclinas.

- Paclitaxel + radioterapia

Pneumonite por radiação foi relatada em pacientes recebendo radioterapia concomitante.

Eventos adversos por frequência

A frequência dos eventos adversos listada abaixo é definida usando o seguinte: muito comum ($\geq 10\%$); comum ($\geq 1\%$, $< 10\%$); incomum ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$); raro ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$); muito raro ($< 0,01\%$), não conhecido (não pode ser estimado com base nos dados disponíveis).

Infecções e infestações:

Muito comum: infecção

Incomum: choque séptico

Raro: pneumonia, sepse

Desordens do sangue e do sistema linfático:

Muito comum: mielossupressão, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, febre, sangramento

Raro: neutropenia febril

Muito raro: leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásica

Desordens do sistema imunológico:

Muito comum: reações menores de hipersensibilidade (principalmente vermelhidão e erupção cutânea)

Incomum: reações significantes de hipersensibilidade requerendo tratamento (exemplo: hipotensão, edema angioneurótico, desconforto respiratório, urticária generalizada, edema, dor nas costas, calafrios)

Raro: reações anafiláticas (seguida de morte)

Muito raro: choque anafilático

Desordens no metabolismo e nutrição:

Muito raro: anorexia

Não conhecido: síndrome de lise tumoral

Desordens psiquiátricas:

Muito raro: estado de confusão

Desordens do sistema nervoso:

Muito comum: neurotoxicidade (principalmente: neuropatia periférica)

Raro: neuropatia motora (com fraqueza menor distal resultante)

Muito raro: neuropatia autonômica (resultando em íleo paralítico e hipotensão ortostática), epilepsia do tipo grande mal, convulsões, encefalopatia, tontura, cefaleia, ataxia

Desordens nos olhos:

Muito raro: distúrbios reversíveis do nervo óptico e/ou visuais (escotomas cintilantes), particulamente em pacientes que tenham recebido doses maiores que as recomendadas, fotopsia, embaçamento visual.

Não conhecido: edema macular

Desordens no ouvido e labirinto:

Muito raro: perda da audição, tinnitus vertigem, ototoxicidade

Desordens cardíacas:

Muito comum: ECG anormal

Comum: bradicardia

Incomum: cardiomiopatia, taquicardia ventricular assintomática, taquicardia com bigeminismo, bloqueio AV e síncope, infarto do miocárdio

Muito raro: fibrilação atrial, taquicardia supraventricular

Desordens vasculares:

Muito comum: hipotensão

Incomum: hipertensão, trombose, tromboflebite

Muito raro: choque

Desordens respiratórias, torácicas e do mediastino:

Raro: dispneia, derrame pleural, insuficiência respiratória, pneumonia intersticial, fibrose pulmonar, embolia pulmonar

Muito raro: tosse

Desordens gastrointestinais:

Muito comum: náusea, vômito, diarreia, mucosite

Raro: obstrução intestinal, perfuração intestinal, colite isquêmica, pancreatite

Muito raro: trombose mesentérica, colite pseudomembranosa, esofagite, constipação, ascite.

Desordens hepato-biliares:

Muito raro: necrose hepática (seguida de morte), encefalopatia hepática (seguida de morte)

Desordens do tecido subcutâneo e da pele:

Muito comum: alopecia

Comum: alterações transientes e leves na pele e unhas

Raro: prurido, erupção cutânea, eritema, flebite, celulite, esfoliação da pele, necrose e fibrose, radiation recall

Muito raro: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, urticária, onicolise (pacientes em tratamento devem usar protetor solar nas mãos e nos pés)

Não conhecido: esclerodermia, lupus eritematoso cutâneo

Desordens musculoesqueléticas, nos ossos e tecidos de conexão:

Muito comum: artralgia, mialgia

Não conhecido: lupus eritematoso sistêmico

Desordens gerais e condições do local da administração:

Comum: reações no local da injeção (incluindo edema, dor, eritema, endurecimento localizados, o extravasamento pode resultar em celulite)

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

Investigações:

Comum: elevação grave no AST (SGOT), elevação grave na fosfatase alcalina

Incomum: elevação grave na bilirrubina

Raro: aumento da creatinina no sangue

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

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

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.

III- DIZERES LEGAIS

Registro MS: 1.8830.0046

Farm. Resp.: Dra. Marcia Yoshie Hacimoto - CRF-RJ: 13.349

Fabricado por:

Mylan Laboratories Limited (OTL).
Plot No. 284- B, Bommasandra -Jigani link Road
Industrial Area, Anekal Taluk, Bangalore - 560 105
Índia.

Importado por:

Mylan Laboratórios Ltda.
Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118
Donana - Campos dos Goytacazes
Rio de Janeiro - RJ - CEP 28110-000
CNPJ 11.643.096/0001-22

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

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



0800-020 0817

sac@mylan.com

www.mylan.com.br

 Mylan®

Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição / notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|---|--|------------------|---|-------------------|---|------------------|---|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 31/07/2018 | 0764530/18-9 | 10457 - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/2012 | 07/02/2014 | 0102015/14-3 | 150 - SIMILAR - Registro de Medicamento | 23/07/2018 | AR 00.07.2018 - Inclusão Inicial de Texto de Bula. A bula padrão do medicamento de referência Taxol, publicada no Bulário Eletrônico em 09/09/2016, foi considerada para elaboração desta versão. | VP/VPS | 6 MG /ML SOL INJ IV CT 1 FA VD TRANS X 5 ML 6 MG /ML SOL INJ IV CT 20 FA VD TRANS X 5 ML 6 MG /ML SOL INJ IV CT 1 FA VD TRANS X 16,7 ML 6 MG /ML SOL INJ IV CT 20 FA VD TRANS X 16,7 ML 6 MG /ML SOL INJ IV CT 1 FA VD TRANS X 50 ML 6 MG /ML SOL INJ IV CT 20 FA VD TRANS X 50 ML |

| | | | | | | | | | |
|------------|----|--|----|----|----|----|--|--------|--|
| 08/01/2021 | NA | 10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | AR.18.12.20 - Notificação de Alteração do Texto de Bula para adequação à RDC nº 406/2020. A bula padrão do medicamento de referência Taxol, publicada no Bulário Eletrônico em 09/09/2016, foi considerada para elaboração desta versão. | VP/VPS | 6 MG /ML SOL INJ IV CT 1 FA VD TRANS X 5 ML 6 MG /ML SOL INJ IV CT 20 FA VD TRANS X 5 ML 6 MG /ML SOL INJ IV CT 1 FA VD TRANS X 16,7 ML 6 MG /ML SOL INJ IV CT 20 FA VD TRANS X 16,7 ML 6 MG /ML SOL INJ IV CT 1 FA VD TRANS X 50 ML 6 MG /ML SOL INJ IV CT 20 FA VD TRANS X 50 ML |
|------------|----|--|----|----|----|----|--|--------|--|