DOCETAXEL

Glenmark Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

20 mg/0,5 mL e 80 mg/2,0 mL

docetaxel

MEDICAMENTO GENÉRICO, LEI Nº 9.787, DE 1999.

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES

Concentrado para infusão 20 mg/0,5 mL (solução para administração parenteral após diluição): embalagem com 1 frasco-ampola com 0,5 mL de solução injetável + 1 frasco-ampola com 1,5 mL de diluente. Dose única.

Concentrado para infusão 80 mg/2,0 mL (solução para administração parenteral após diluição): embalagem com 1 frasco-ampola com 2,0 mL de solução injetável + 1 frasco-ampola com 6,0 mL de diluente. Dose única.

USO INTRAVENOSO
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de docetaxel 20 mg contém:
docetaxel ..... 20 mg
excipiente: polissorbato 80
Diluente para docetaxel 20 mg: Cada frasco-ampola contém 0,195 ml de álcool etílico e 1,305 ml de água para injeção.

Cada frasco-ampola de docetaxel 80 mg contém:
docetaxel ..... 80 mg
excipiente: polissorbato 80
Diluente para docetaxel 80 mg: Cada frasco-ampola contém 0,78 ml de álcool etílico e 5,22 ml de água para injeção.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Câncer de mama adjuvante

- Em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida é indicado para o tratamento adjuvante (após a cirurgia) de pacientes com câncer de mama operável, com linfonodo positivo (cujas células cancerosas já atingiram os linfonodos).
- Em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida é indicado para o tratamento adjuvante (após a cirurgia) de pacientes com câncer de mama operável, linfonodo-negativo (cujas células cancerosas ainda não atingiram os linfonodos) e que tenham um ou mais fatores de alto risco, tais como: tamanho do tumor > 2 cm, idade < 35 anos, status de receptor hormonal negativo, tumor grau 2 ou 3.
- Em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida seguida de docetaxel em associação com trastuzumabe (AC-TH) é indicado para o tratamento adjuvante (após a cirurgia) de pacientes com câncer de mama operável cujos tumores superexpressam o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2).
- Em associação com trastuzumabe e carboplatina (TCH) é indicado para o tratamento adjuvante (após a cirurgia) de pacientes com câncer de mama operável cujos tumores superexpressam HER2.

Câncer de mama metastático

- Em associação com doxorrubicina é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama localmente avançado ou com metástase (tumor espalhado para outras partes do corpo) que não receberam quimioterapia anterior para esta condição.
- Em monoterapia é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama localmente avançado ou com metástase após falha de terapia citotóxica. Quimioterapia anterior deve ter incluído a administração de antraciclina ou agente alquilante.
- Em associação com capecitabina é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama localmente avançado ou com metástase após falha de quimioterapia citotóxica. Terapia anterior deve ter incluído a administração de antraciclina.
- Em associação com trastuzumabe é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama com metástase cujos tumores superexpressam o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) e que anteriormente não receberam quimioterapia para doença com metástase.

Câncer de pulmão de não pequenas células

- É indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado ou com metástase, mesmo após falha de quimioterapia anterior.
- Em associação com cisplatina é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células inoperável, localmente avançado ou com metástase que não tenham recebido quimioterapia para esta condição previamente. (ver item 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?).

Câncer de ovário

- Tratamento de tumor maligno metastático de ovário após falha de quimioterapia de primeira linha ou subsequente.

Câncer de próstata

- Em associação com prednisona ou prednisolona é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de próstata com metástase androgênio independente (que não respondem ao tratamento hormonal).

Adenocarcinoma gástrico

- Em associação com cisplatina e 5-fluoruracila é indicado para o tratamento de pacientes com tumor maligno avançado no estômago, incluindo a junção gastroesofágica (região que une estômago e esôfago), que não receberam quimioterapia anterior para a doença avançada.

Câncer de cabeça e pescoço

- Em associação com cisplatina e 5-fluoruracila é indicado para o tratamento de indução de pacientes com tumor maligno de células escamosas de cabeça e pescoço localmente avançado na cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O princípio ativo de docetaxel atua nos processos celulares impedindo que as células consigam terminar o processo de divisão e multiplicação celular, reduzindo assim a proliferação das células tumorais.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O docetaxel não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- Em pacientes com história de reações alérgicas severas ao docetaxel ou ao polissorbato 80.
- Em pacientes com contagem do número de neutrófilos (quantidade de certo tipo de células brancas do sangue) < 1.500 células/mm^3.
- Em mulheres grávidas.
- Em pacientes com redução severa da função do fígado.

- Quando houver contraindicações a outros fármacos, estas também são aplicadas quando associados com docetaxel.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes pediátricos.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O docetaxel deve ser administrado somente sob a supervisão médica com experiência na utilização de medicamentos utilizados no tratamento do câncer. Deverão estar disponíveis recursos de suporte apropriados, devido à possibilidade da ocorrência de reações alérgicas. Durante a administração, recomenda-se a realização de cuidadosa monitorização das funções vitais.
Um corticosteroide oral (veja a seguir para câncer de próstata), como dexametasona 16 mg/dia (por exemplo: 8 mg, 2 vezes ao dia) durante 3 dias, com início no dia anterior à administração de docetaxel, a menos que contraindicado, pode reduzir a incidência e a severidade da retenção de líquidos, assim como a severidade das reações alérgicas.
Docetaxel pode causar eventos adversos sérios, incluindo morte.
A chance de morte em pessoas recebendo docetaxel é mais alta nos seguintes casos:

- Se o paciente tem problemas relacionados ao fígado.
- Se o paciente recebe doses elevadas de docetaxel.
- Se o paciente tem câncer de pulmão de não pequenas células e foi tratado com medicamentos quimioterápicos que contenham platina.

Este medicamento reduz o número de alguns tipos de células do sangue em seu corpo. Devido a isso, você pode sangrar ou ter infecções mais facilmente. Para evitar esses problemas, evite o contato com pessoas próximas que estão doentes ou que tenham infecções. Lave as mãos frequentemente. Evite os esportes brutos ou outras situações onde você poderia se machucar, cortar ou ferir. Escove seus dentes delicadamente. Tenha cuidado ao usar objetos cortantes, incluindo navalhas e alicates de unha.
Converse com seu médico antes de vacinar-se contra a gripe ou com outras vacinas enquanto estiver recebendo este medicamento. Vacinas podem não funcionar tão bem, ou deixá-lo doente (com infecções graves ou fatais) enquanto estiver usando este medicamento.
O regime de pré-tratamento para câncer de próstata é dexametasona oral 8 mg, 12 horas, 3 horas e 1 hora antes da infusão de docetaxel.

Reações alérgicas
Deve-se observar rigorosamente a ocorrência de reações alérgicas, especialmente durante a primeira e a segunda administração. Podem ocorrer reações alérgicas minutos após o início da administração de docetaxel, sendo que devem estar disponíveis recursos para o tratamento da pressão baixa e contração dos brônquios e bronquíolos. Em pacientes que receberam pré-medicação, ocorreram reações severas como erupções cutâneas e vermelhidão generalizada, pressão muito baixa, contração dos brônquios e bronquíolos ou muito raramente reação alérgica grave e fatal. Reações alérgicas requerem interrupção imediata do tratamento e terapia apropriada. O retratamento com docetaxel não é indicado caso ocorram reações alérgicas severas.

Neutropenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue)
O estágio extremo da neutropenia ocorreu com uma mediana de 7 dias, porém, este intervalo pode ser menor em pacientes pré-tratados por longos períodos. Deve-se realizar frequente monitorização do exame de sangue completo em pacientes recebendo tratamento com docetaxel. O tratamento deve ser retomado somente quando a contagem de neutrófilos retomar a um nível > 1.500 células/mm^3 (ver item 2. Como devo usar este medicamento?).

Os pacientes tratados com docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluoruracila devem receber G-CSF (fator de estimulação de colônias de granulócitos) preventivo para aliviar o risco de neutropenia complicada (acompanhada de febre, prolongada ou infecção com neutropenia) e devem ser rigorosamente monitorizados.
Os pacientes tratados com docetaxel em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida (TAC) devem receber G-CSF (fator de estimulação de colônias de granulócitos) preventivo primário para diminuir o risco de neutropenia complicada (acompanhada de febre, prolongada ou infecção neutropênica) e devem ser rigorosamente monitorizados.

Reações na pele
Foi observada vermelhidão na pele, localizada nas extremidades (palma das mãos e planta dos pés), com inchaço seguido por descamação.

Sistema nervoso
O desenvolvimento de sinais e/ou sintomas neurossensoriais severos (da função da sensibilidade do sistema nervoso periférico) tem sido observado e requer uma redução de dose.
Graves sintomas neurossensoriais foram relatados, tais como parestesia (sensações cutâneas subjetivas como frio, calor, formigamento, pressão), disestesia (enfraquecimento ou alteração na sensibilidade dos sentidos, sobretudo do tato, entorpecimento), dor, podendo ser necessária a redução da dose ou interrupção do tratamento.

Toxicidade cardíaca (do coração)
Foi observada redução da função cardíaca em pacientes que receberam a associação de docetaxel e trastuzumabe, particularmente após quimioterapia contendo antraciclina (doxorrubicina ou epirrubicina). Tal reação mostrou-se de moderada a severa e foi associada com morte (ver item 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?).

Distúrbios da visão
Edema Macular Cistoide (EMC) (edema na mácula na retina que pode levar a alterações visuais) tem sido reportado em pacientes tratados com docetaxel, bem como com outros taxanos. Pacientes com visão comprometida devem ser submetidos a um exame oftalmológico completo. Em caso de diagnóstico de EMC, o tratamento com docetaxel deve ser descontinuado e tratamento apropriado deve ser iniciado.

Leucemia
No tratamento adjuvante do câncer de mama, o risco de mielodisplasia tardia ou leucemia mieloide (tipos de câncer da medula óssea) requer acompanhamento através de exame de sangue (ver item 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?).

Excipientes
A quantidade de etanol no docetaxel pode ser prejudicial em pacientes que sofrem de alcoolismo e também deve ser considerada em mulheres grávidas ou que estejam amamentando, em crianças e nos pacientes do grupo de risco, como pacientes com redução da função do fígado ou com epilepsia.
Devem ser considerados possíveis efeitos sobre o Sistema Nervoso Central.
A quantidade de etanol no docetaxel pode alterar o efeito de outros medicamentos.
A quantidade de etanol no docetaxel pode prejudicar a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Risco de uso por via de administração não recomendada
Não há estudos dos efeitos de docetaxel administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via intravenosa.

Uso na gravidez e amamentação
O docetaxel pode causar dano ao feto quando administrado a mulheres grávidas. Portanto, docetaxel não deve ser utilizado durante a gravidez. Mulheres em idade fértil que estejam em tratamento com docetaxel

devem evitar a gravidez e informar imediatamente o médico caso isto ocorra (ver item 3. Quando não devo usar este medicamento?).
Devido às potenciais reações adversas do docetaxel em bebês recebendo leite materno, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com docetaxel.

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

Uso em pacientes pediátricos
A eficácia não foi estabelecida em crianças.

Uso em pacientes idosos
Existe um maior risco de ocorrência de reações adversas sérias decorrentes do tratamento e também interrupção do tratamento em pacientes idosos com mais de 60 anos do que naqueles com menos de 60 anos, tratados com docetaxel e capecitabina.
Com relação aos regimes de tratamento com docetaxel em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida e trastuzumabe (AC-TH) e docetaxel em associação com carboplatina e trastuzumabe (TCH), não foi possível obter conclusões a respeito dos eventos adversos por idade, pelo baixo número de pacientes destas idades nos estudos clínicos.
Em estudos com pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células tratados com docetaxel e cisplatina e que receberam quimioterapia prévia não foi observada nenhuma diferença total na efetividade quando pacientes mais idosos foram comparados aos pacientes mais jovens. Nos pacientes idosos no grupo docetaxel + cisplatina, houve uma maior tendência à diarreia e neurotoxicidade de grau 3/4 (ambas mais frequentes e graves) em comparação ao grupo vinorelbina + cisplatina.
No estudo com pacientes com câncer de próstata tratados com docetaxel e prednisona ou prednisolona, não foram identificadas diferenças na eficácia entre pacientes idosos e mais jovens. Em pacientes tratados com docetaxel a cada 3 semanas, a incidência de anemia (diminuição de glóbulos vermelhos do sangue), infecção, alterações nas unhas, anorexia e perda de peso ocorreu em proporção > 10% maior que em pacientes com 65 anos ou mais comparados a pacientes mais jovens.
No estudo com pacientes com câncer gástrico tratados com docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluoruracila (TCF), o número de pacientes que tinham 65 anos de idade ou mais foi insuficiente para determinar se eles reagem diferentemente dos pacientes mais jovens. Entretanto, a incidência de eventos adversos sérios foi mais elevada nos pacientes idosos comparada aos pacientes mais jovens. A incidência dos seguintes eventos adversos (todos os graus): sonolência anormal, inflamações na mucosa da boca, diarreia, neutropenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue) acompanhada de febre/infecção com neutropenia ocorreram nos valores 10% mais elevado em pacientes que tinham 65 anos de idade ou mais comparado aos pacientes mais jovens. Os pacientes idosos tratados com TCF devem ser rigorosamente monitorizados.
Nos estudos com pacientes com câncer de cabeça e pescoço que receberam tratamento de indução com docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluoruracila (TPF) não foi possível determinar se pacientes idosos responderam diferentemente dos pacientes mais jovens.

Outros grupos de risco
Retenção de líquidos
Pacientes com retenção severa de líquidos, como presença de líquido na região da membrana que reveste os pulmões e cavidade do tórax, na membrana que reveste o coração e na cavidade abdominal devem ser rigorosamente monitorizados.

Pacientes com redução da função do fígado
Pacientes com níveis de enzimas hepáticas acima do limite normal têm maior risco de desenvolver reações adversas severas e devem ser rigorosamente monitorizados.

No caso de alterações bastante elevadas nos níveis de certas enzimas hepáticas e de bilirrubina, não é recomendado ajuste de dose e docetaxel não deve ser utilizado, salvo se estritamente indicado pelo médico.
Converse com o seu médico caso você tenha alguma doença do fígado.
Não existem dados disponíveis em pacientes com redução da função do fígado, tratados com docetaxel em associação.

Interação medicamento-medicamento
O metabolismo do docetaxel pode ser modificado pela administração concomitante de medicamentos que interagem com o citocromo P450-3A, tais como ciclosporina, terfenadina, cetoconazol, eritromicina e troleandomicina. Portanto, deve-se ter cautela quando da administração concomitante destas substâncias, visto que existe risco de interação significativa.
Deve-se ter cautela ao administrar cetoconazol a pacientes como terapia concomitante visto que existe risco de interação significante.
O docetaxel deve ser administrado com cautela caso o paciente receba concomitantemente inibidores de protease (ritonavir).
Informe o seu médico se você está tomando, ou tomou recentemente, qualquer outro medicamento, incluindo medicamentos obtidos sem prescrição médica. Docetaxel ou a outra medicação podem não funcionar tão bem quanto esperado e você pode estar mais susceptível a eventos adversos.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.
Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Docetaxel deve ser mantido em sua embalagem original, mantido sob refrigeração (2ºC a 8ºC), protegido 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.

Docetaxel reconstituído com sua respectiva solução diluente é estável por até 8 horas em temperatura menor ou igual a 25°C, protegido da luz. Esta solução, posteriormente diluída em solução para infusão contendo glicose a 5% ou cloreto de sódio a 0,9% é estável por 4 horas em temperatura menor ou igual a 25 °C, protegido da luz.

Características físicas e organolépticas
Docetaxel é uma solução límpida oleosa, de cor amarela, sem partículas estranhas.

Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Por ser um medicamento que deve ser manipulado e administrado exclusivamente por profissionais especializados, as orientações para manipulação, diluição, preparo da infusão intravenosa, administração e descarte do medicamento, bem como as posologias para os diferentes focos e períodos de tratamento estão contidas no texto de bula destinado aos profissionais de saúde. Em caso de dúvidas, consulte o seu médico.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Seu médico terá as instruções de quando administrar este medicamento para você. Entretanto, se você acha que uma dose não foi administrada, converse com seu médico.
Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
As reações adversas consideradas possíveis ou provavelmente relacionadas à administração de docetaxel foram observadas em pacientes tratados com docetaxel isoladamente (monoterapia) ou em associação, com parâmetros da função do fígado normais.
A seguinte taxa de frequência é utilizada para as reações adversas:
Muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento), rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento), muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reações relacionadas ao sangue
Diminuição da produção de células sanguíneas e outras reações adversas relacionadas ao sangue incluem:
- **Muito comuns:** neutropenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue) (96,6% dos casos) foi a reação adversa mais frequente em pacientes que não receberam fator estimulador de colônias de granulócitos e mostrou-se reversível e não cumulativa (atingiu-se o valor extremo inferior em média no sétimo dia e a duração mediana da neutropenia severa foi de sete dias); neutropenia grau 3/4 (32%) em pacientes tratadas com docetaxel e trastuzumabe; neutropenia febril (11,8%), infecções (20%) e anemia (< 11 g/dL): 90,4% foram as reações ocorridas em pacientes tratados com docetaxel em monoterapia na dose de 100 mg/m^2.
- **Comuns:** infecções severas (4,6%) associadas com a contagem de neutrófilos < 500 células/mm^3, trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas no sangue) (7,8%), hemorragia (2,4%) (raramente associada com trombocitopenia severa, infecções severas (5,7%, incluindo infecção generalizada e pneumonia, fatal em 1,7%) e anemia severa (8,9% (< 8 g/dL) ocorreram em pacientes tratados com docetaxel em monoterapia na dose de 100 mg/m^2).
- **Incomum:** trombocitopenia severa (0,2%).

Reações alérgicas
- **Muito comuns:** reações alérgicas (25,9%), ocorrendo geralmente dentro de poucos minutos após o início da administração de docetaxel, usualmente de intensidade leve a moderada. Os sintomas frequentemente relatados com o uso de docetaxel em monoterapia na dose de 100 mg/m^2 foram vermelhidão, erupção na pele com ou sem coceira, aperto no peito, dor lombar, falta de ar e febre medicamentosa ou calafrio.
- **Comuns:** reações alérgicas severas (5,3%), que desapareceram após descontinuação da administração e emprego de tratamento apropriado.

Reações da pele
- **Muito comuns:** alterações nas unhas (27,9%) caracterizadas por alteração na cor, dor e descolamento; reações reversíveis na pele (56,6%) geralmente consideradas de intensidade leve a moderada. As reações foram caracterizadas por erupção na pele, incluindo erupções localizadas principalmente nos pés e mãos, mas também nos braços, face ou tórax, e frequentemente associadas com coceira. Geralmente ocorreram erupções dentro de uma semana após a administração de docetaxel.
- **Comuns:** sintomas severos como erupções seguidas por descamação, que raramente causaram a interrupção do tratamento com docetaxel. E em monoterapia na dose de 100 mg/m^2, foram relatados com menor frequência (5,9%). Em alguns casos vários fatores como infecções simultâneas, uso concomitante de medicamentos e doenças pré-existentes pode ter contribuído para o desenvolvimento destas reações.

Retenção de líquidos
Reações adversas relacionadas à retenção de líquidos foram obtidas de 92 pacientes tratados com 100 mg/m^2 de docetaxel em monoterapia (utilizado isoladamente).

- **Muito comum:** retenção de líquidos em 64,1% dos pacientes que receberam 3 dias de pré-medicação.
- **Comuns:** retenção severa de líquidos (6,5%) em pacientes que receberam 3 dias de pré-medicação.

Foram relatados eventos como inchaço periférico e com menor frequência presença de líquido na região da membrana que recobre o pulmão e cavidade do tórax, na membrana que recobre o coração, na cavidade abdominal e aumento de peso. O inchaço periférico geralmente inicia-se nas extremidades inferiores e pode generalizar-se com um aumento de peso igual ou superior a 3 kg.
A retenção de líquidos é cumulativa em incidência e severidade (ver item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?). A retenção de líquidos não tem sido acompanhada por episódios agudos de diminuição do volume urinário ou pressão baixa.

Reações do aparelho digestivo
As seguintes reações gastrintestinais foram relatadas em pacientes que receberam docetaxel em monoterapia na dose de 100 mg/m^2:

- **Muito comuns:** enjoo (40,5%), vômito (24,5%), diarreia (40,6%), anorexia (16,8%), estomatite (inflamação na mucosa da boca) (41,8%), perversão do paladar (10,1%).
- **Comuns:** enjoo severo (4%), vômito severo (3%), diarreia severa (4%), dor abdominal (7,3%, sendo 1% dos casos severa), prisão de ventre severa (9,8%), estomatite severa (5,3%), esofagite (inflamação do esôfago) (1%), sangramento do aparelho digestivo (1,4%).
- **Incomuns:** prisão de ventre severa (0,2%), esofagite (0,4%), sangramento severo do aparelho digestivo (0,3%).
- **Rara:** perversão severa do paladar (0,07%).

Reações do sistema nervoso

- **Muito comuns:** sinais e/ou sintomas neurossensoriais de intensidade leve a moderada ocorreram em 50% dos pacientes no braço de docetaxel 100 mg/m^2 em monoterapia; eventos neuromotores (relacionados ao movimento) (13,8%) principalmente caracterizados por fraqueza.
- **Comuns:** sintomas neurossensoriais severos (sensação anormal de ardor, formigamento ou coceira, percebida nas extremidades e sem motivo aparente e dor incluindo ardor) foram observados em 4,1% dos pacientes com câncer de mama com metástase, necessitando interrupção do tratamento em 2% dos casos; eventos neuromotores severos (4% dos casos) principalmente caracterizados por fraqueza.

Quando estes sintomas ocorrerem, a dose deve ser ajustada. Em caso de persistência dos sintomas, o tratamento deve ser interrompido.

Reações cardiovasculares (relacionadas ao coração e ao sistema vascular)
Os eventos cardiovasculares em pacientes que receberam docetaxel em monoterapia na dose de 100 mg/m^2 consistiram em:

- **Muito comuns:** pressão baixa (3,8%), disritmia (4,1%) e pressão alta (2,4%). Na terapia combinada com docetaxel no tratamento adjuvante do câncer de mama foram relatadas disritmia, todos os graus (3,9%); pressão baixa, todos os graus (1,5%) e insuficiência cardíaca congestiva (incapacidade do coração de bombear o sangue em direção ao resto do corpo) (2,3% numa mediana de 70 meses de acompanhamento). Um paciente morreu devido à insuficiência cardíaca.
- **Incomuns:** insuficiência cardíaca (incapacidade do coração em desempenhar suas funções) (0,5%).

Reações relacionadas ao fígado

- **Comuns:** em pacientes tratados com 100 mg/m^2 de docetaxel isoladamente, foram observados aumentos dos níveis sanguíneos das enzimas transaminases (TGP/TGO), da bilirrubina (pigmento amarelo produto da degradação da hemoglobina) e da enzima fosfatase alcalina, superiores a 2,5 vezes o limite superior da normalidade, em menos de 5% dos pacientes.

Outros

Em pacientes tratados com docetaxel em monoterapia na dose de 100 mg/m^2 ocorreram as seguintes reações:

- **Muito comuns:** perda de cabelo (79%), fraqueza (62,6%, sendo severa em 11,2% dos casos), dor muscular (20%), falta de ar (16,1%), dor generalizada ou localizada (16,5%).
- **Comuns:** dor nas articulações (8,6%), falta de ar severa (2,7%), dor torácica (4,5%) sem qualquer envolvimento respiratório ou cardíaco; reações no local de administração, geralmente leves, ocorreram em 5,6% dos pacientes e consistiram de alteração da cor, inflamação, vermelhidão ou secura da pele, inflamação da veia ou extravasamento e inchaço da veia.
- **Incomuns:** perda de cabelo severa (0,5%), dor generalizada ou localizada severa (0,8%), dor torácica severa (0,4%) sem qualquer envolvimento respiratório ou cardíaco.

De uma forma geral, os padrões de eventos adversos observados nos pacientes tratados com docetaxel em terapia combinada com doxorrubicina são similares àqueles observados em pacientes tratados com docetaxel isoladamente.

Terapia combinada com docetaxel no tratamento adjuvante (após a cirurgia) do câncer de mama operável linfonodo positivo (cujas células cancerosas já atingiram os linfonodos), e linfonodo negativo (cujas células cancerosas ainda não atingiram os linfonodos) de alto risco – Eventos adversos clinicamente importantes relacionados ao tratamento em pacientes recebendo docetaxel em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida - TAC [estudo TAX 316].

Os dados a seguir referem-se a eventos adversos emergentes relacionados ao tratamento de 744 pacientes com câncer de mama linfonodo-positivo que foram tratados com docetaxel 75 mg/m^2 a cada 3 semanas em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida (estudo TAX 316). Tais eventos estão classificados em quaisquer eventos e eventos de Grau 3/4.

- **Muito comuns:** anemia (diminuição de glóbulos vermelhos do sangue) (92,1%), neutropenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue) (71,8%, G3/4: 65,3%), febre na ausência de infecção (36,6%), trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas no sangue) (39,5%), infecção (29,2%), neutropenia febril (24,6%), infecção neutropênica (17,3%), inchaço periférico (26,6%), ganho de peso (12,5%), neuropatia sensorial periférica (doença que afeta os nervos sensoriais periféricos) (23,1%), perda de cabelo (97,7%), alterações na pele (16,1%), alterações nas unhas (18,4%), enjoo (80,4%), estomatite (68,4%), vômito (42,5%), diarreia (30,9%), perversão do paladar (27,3%), prisão de ventre (24,5%), anorexia (19,9%), ausência de menstruação (26,2%), fraqueza (79,2%; G3/4: 11,0%), dor muscular (22,8%), dor nas articulações (15,1%), lacrimejamento (10,1%), fogacho (21,4%).
- **Comuns:** reações alérgicas (9,0%), anemia G3/4 (4,2%), trombocitopenia G3/4 (2,0%), infecção G3/4 (3,2%), neuropatia periférica motora (doença que afeta os nervos periféricos motores) (2,7%), enjoo G3/4 (5,1%), estomatite G3/4 (7,1%), vômito G3/4 (4,3%), diarreia G3/4 (3,2%), anorexia G3/4 (2,2%), dor abdominal (6,5%), tosse (3,0%), arritmia cardíaca (2,8%), pressão baixa (1,5%), conjuntivite (3,8%), perda de peso (2,6%).
- **Incomuns:** inchaço periférico G3/4 (0,4%), linfedema (inchaço decorrente de alterações na circulação linfática) (0,3%), perda de peso G3/4 (0,3%), desmaio (0,4%), alterações na pele G3/4 (0,7%), alterações nas unhas G3/4 (0,4%), perversão do paladar G3/4 (0,7%), prisão de ventre G3/4 (0,4%), dor abdominal G3/4 (0,5%), arritmia cardíaca G3/4 (0,3%), inflamação das veias (0,9%), dor

muscular G3/4 (0,8%), dor nas articulações G3/4 (0,4%), lacrimejamento G3/4 (0,1%), reações alérgicas G3/4 (0,9%), sonolência (0,3%), fogacho G3/4(0,9%).

Febre e Infecção
Foram observadas as seguintes reações adversas nos pacientes durante o período do estudo:
- **Muito comuns:** febre na ausência de infecção (36,6%), infecção (29,2%).
- **Comuns:** infecção G3/4 (3,2%). Não houve óbito devido à infecção generalizada durante o período do estudo.

Eventos no aparelho digestivo
Além dos eventos do aparelho digestivo mencionados acima, sete pacientes apresentaram perfuração ampla do intestino/inflamação do intestino. Dois desses pacientes requereram interrupção do tratamento; não houve óbitos devido a esses eventos durante o período do estudo.

Eventos cardiovasculares
Foram relatadas as seguintes reações cardiovasculares emergentes devido ao tratamento durante o período do estudo:
- **Comuns:** arritmia (descompasso dos movimentos do coração), todos os graus (6,2%), pressão baixa, todos os graus (1,9%) e insuficiência cardíaca congestiva (3,5%). Vinte e seis pacientes no grupo TAC desenvolveram insuficiência cardíaca congestiva durante o período do estudo, sendo a maioria dos casos reportada no período de acompanhamento. Dois pacientes do grupo TAC e 4 pacientes no grupo FAC faleceram devido a insuficiência cardíaca congestiva. O risco de insuficiência cardíaca congestiva é mais alto no grupo TAC no primeiro ano de uso do medicamento.

Leucemia Mieloide Aguda (LMA) /Síndrome Mielodisplásica (tipos de câncer da medula óssea)
- **Incomum:** A LMA ocorreu em 0,4% dos pacientes que receberam docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida e em 0,1% dos pacientes que receberam fluoruracila, doxorrubicina e ciclofosfamida. Um paciente do grupo TAC faleceu devido a LMA durante o período de acompanhamento.

Outras reações persistentes
Os eventos adversos mais comuns que persistem durante o período de acompanhamento do grupo TAC foram:
- **Muito comum:** perda de cabelo (92,3%), fraqueza (31,7%), ausência de menstruação (27,2%). Dentre os eventos adversos que persistiram no período de acompanhamento em mais que 1% dos pacientes, a maioria dos eventos foram revertidos, no entanto, a ausência de menstruação (59,9%) e o linfoedema (54,5%) foram persistentes nos pacientes do grupo TAC.

Eventos adversos clinicamente importantes relacionados ao tratamento em pacientes recebendo docetaxel em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida (GEICAM 9805).
O texto a seguir apresenta eventos adversos emergentes observados em 532 pacientes com câncer de mama linfonodo-negativo que foram tratados com docetaxel 75 mg/m^2 a cada 3 semanas em associação com doxorrubicina 50 mg/m^2 e ciclofosfamida 500 mg/m^2 (GEICAM 9805). Tais eventos estão classificados em quaisquer eventos e eventos de Grau 3/4.

- **Muito comuns:** anemia (94,7%), neutropenia (71,1%, G3/4: 50,8%), pirexia (febre na ausência de infecção) (17,9%), trombocitopenia (12,0%), infecção (15,4%), inchaço periférico (16,4%), neuropatia sensorial periférica (doença que afeta os nervos sensoriais periféricos) (14,7%), perda de cabelo (95,3%), alterações na pele (16,5%), alterações nas unhas (19,7%), enjoo (70,7%), estomatite (54,5%), vômito (54,3%), diarreia (26,3%), perversão do paladar (15,8%), prisão de ventre (19,7%), anorexia (16,2%), dor abdominal (12,0%), ausência de menstruação (20,3%), fogacho (13,3%), fraqueza (72,0%), dor muscular (19,4%), dor nas articulações (16,4%), conjuntivite (20,1%).

- **Comuns:** anemia G3/4 (1,3%), trombocitopenia G3/4 (1,1%), infecção G3/4 (1,1%), neutropenia febril (9,6%), infecção neutropênica (6,6%, G3/4: 1,3%), reações alérgicas (3,6%), ganho de peso (3,4%), neuropatia motora periférica (doença que afeta os nervos motores periféricos) (2,3%), enjoo G3/4 (4,9%), estomatite G3/4 (4,5%), vômito G3/4 (4,1%), diarreia G3/4 (3,6%), tosse (2,1%), arritmia (2,1%), inflamação das veias (1,1%), fraqueza G3/4 (8,5%), lacrimejamento (5,1%).
- **Incomuns:** reações alérgicas G3/4 (0,2%), linfedema (0,8%), perda de peso (0,8%), neuropatia sensorial periférica G3/4 (0,2%), sonolência (0,2%), neurotoxicidade (0,6%), desmaio (0,6%), perda de cabelo G3/4 (0,2%), alterações na pele G3/4 (0,6%), alterações nas unhas G3/4 (0,6%), perversão do paladar G3/4 (0,6%), prisão de ventre G3/4 (0,8%), anorexia G3/4 (0,6%), dor abdominal G3/4 (0,2%), arritmia G3/4 (0,2%), pressão baixa (0,8%), dor muscular G3/4 (0,6%), conjuntivite G3/4 (0,2%).

Os dados a seguir demonstram que a incidência de neutropenia grau 4, neutropenia febril e infecção neutropênica foi diminuída em pacientes que receberam tratamento preventivo primário com G-CSF após obrigatoriedade desse tratamento no braço TAC.

Complicações neutropênicas em pacientes recebendo TAC com ou sem terapia preventiva primária com G-CSF (GEICAM 9805)

Com profilaxia primária com G-CSF: N = 421, n(%):
Muito comum: neutropenia grau 4: 135 (32,1%).
Comuns: neutropenia febril: 23 (5,5%); infecção neutropênica: 21 (5,0%); infecção neutropênica grau 3/4: 5 (1,2%).

Sem profilaxia primária com G-CSF: N = 111, n(%):
Muito comum: neutropenia grau 4: 104 (93,7%); neutropenia febril: 28 (25,2%); infecção neutropênica: 14 (12,6%).
Comum: infecção neutropênica grau 3/4: 2 (1,8%).

Dos 532 pacientes tratados com TAC, 28,2% apresentaram eventos adversos severos e relacionados ao tratamento. Reduções de dose devido à toxicidade ao sangue ocorreram em 1,5% dos ciclos. 4,7% dos pacientes descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos; febre na ausência de infecção e neutropenia sendo as razões mais comuns para descontinuação. Não houve óbito no período de 30 dias após o último tratamento do estudo. Nenhum óbito foi considerado como relacionado ao docetaxel.

Febre e infecção
Não houve óbitos devido à infecção generalizada.

Eventos no aparelho digestivo
Não foram relatados casos de inflamação do intestino/perfuração ampla do intestino. Outros eventos no aparelho digestivo estão relatados acima.

Eventos cardiovasculares
Em uma mediana de 77 meses de acompanhamento, foi relatado um caso de insuficiência cardíaca congestiva (ICC). A condição foi resolvida.

Leucemia Aguda / Síndrome mielodisplásica (tipos de câncer da medula óssea)
Em um período mediano de 77 meses de acompanhamento, leucemia aguda ocorreu em um de 532 (0,2%) pacientes que receberam docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida, tratando-se, portanto, de uma reação incomum. Não houve casos relatados de pacientes que receberam fluoruracila, doxorrubicina e ciclofosfamida. Nenhum paciente foi diagnosticado com síndrome mielodisplásica em nenhum dos grupos de tratamento.

Outras reações persistentes
Os seguintes eventos foram observados em um tempo mediano de 77 meses de acompanhamento:
- **Muito comum:** ausência de menstruação (7/18), linfedema (4/5), neuropatia sensorial periférica (3/10).
- **Comum:** perda de cabelo (3/49).

Terapia combinada com docetaxel e capecitabina para câncer de mama
Para a terapia com associação de docetaxel e capecitabina, os efeitos indesejáveis mais frequentes relacionados ao tratamento (5%) relatados no estudo de fase III em pacientes com câncer de mama com falha ao tratamento com antraciclina estão apresentados a seguir:

Resumo de eventos adversos ao menos remotamente relatados em 5% de pacientes tratados em associação com docetaxel e capecitabina:

- **Muito comuns:** estomatite (67%, G3/4: 18%), diarreia (64%, G3/4: 14%), enjoo (43%), vômito (33%), prisão de ventre (14%), dor abdominal (14%), má digestão (12%), síndrome mão-pé (63%, G3: 24%), perda de cabelo (41%), alterações nas unhas (14%), astenia (23%), febre (21%), fadiga (21%), fraqueza (13%), perversão do paladar (15%), sensação anormal como ardor, formigamento e coceira, percebidos na pele e sem motivo aparente (11%), anorexia (12%), diminuição do apetite (10%), lacrimejamento aumentado (12%), dor muscular (14%), dor nas articulações (11%), inchaço do membro inferior (14%), dor de garganta (11%).
- **Comuns:** enjoo (G3/4: 6%), vômito (G3/4: 4%), prisão de ventre (G3/4: 1%), dor abdominal (G3/4: 2%), dor abdominal superior (9%), boca seca (5%), perda de cabelo (G3/4: 6%), alterações nas unhas (G3/4: 2%), dermatite (8%), erupção na pele com vermelhidão (8%), descoloração das unhas (6%), descolamento das unhas (5%, G3/4: 1%), astenia (G3/4: 3%), febre (G3/4: 1%), fadiga (G3/4: 4%), fraqueza (G3/4: 1%), dor no membro (9%), sonolência anormal (6%), dor (6%), vertigem (9%), dor de cabeça (7%), neuropatia periférica (doença que afeta os nervos periféricos) (5%), anorexia (G3/4: 1%), desidratação (8%, G3/4: 2%), diminuição de peso (6%), dor muscular (G3/4: 2%), dor nas articulações (G3/4: 1%), dor nas costas (7%, G3/4: 1%), inchaço do membro inferior (G3/4: 1%), dor de garganta (G3/4: 2%), falta de ar (7%, G3/4: 1%), tosse (6%), sangramento nasal (5%), candidíase oral (6%).
- **Incomuns:** erupção na pele com vermelhidão (G3/4: <1), dor no membro (G3/4: <1), perversão do paladar (G3/4: <1), sensação anormal como ardor, formigamento e coceira, percebidos na pele e sem motivo aparente (G3/4: <1), dor de cabeça (G3/4: <1), tosse (G3/4: <1), sangramento nasal (G3/4: <1), candidíase oral (G3/4: <1).

As frequentes anormalidades de grau 3 e 4, quando da combinação de docetaxel e capecitabina, foram:
- **Muito comum:** neutropenia (63%), anemia (10%).
- **Comuns:** trombocitopenia (3%), aumento do pigmento amarelo (bilirrubina) no sangue (9%).

Terapia combinada com docetaxel e trastuzumabe para câncer de mama
Os dados a seguir mostram os eventos adversos (todos os graus), que foram relatados em 10% de pacientes tratados com docetaxel e trastuzumabe para câncer de mama metastático:
- **Muito comuns:** astenia (45%), fadiga (24%), inflamação na mucosa (23%), febre (29%), dor (12%), dor no peito (11%), gripe como doença (12%), calafrios (11%), perda de cabelo (67%), alterações nas unhas (17%), erupção (24%), vermelhidão (23%), inchaço periférico (40%), aumento de peso (15%), linfedema (11%), enjoo (43%), diarreia (43%), vômito (29%), prisão de ventre (27%), estomatite (20%), dor abdominal (12%), má digestão (14%), sensação anormal como ardor, formigamento e coceira, percebidos na pele e sem motivo aparente (32%), dor de cabeça (21%), perversão do paladar (14%), perda ou diminuição de sensibilidade (11%), neutropenia febril* ou infecção generalizada causada por neutropenia (23%), infecção da mucosa da garganta próxima ao

nariz (15%), dor muscular (27%), dor nas articulações (27%), dor nas extremidades (16%), dor nas costas (10%), dor óssea (14%), tosse (13%), falta de ar (14%), dor na faringe e na laringe (16%), sangramento nasal (18%), corrimento nasal (12%), lacrimejamento aumentado (21%), conjuntivite (12%), anorexia (22%), insônia (11%), toxicidade às unhas (11%).

– **Comum:** sonolência anormal (7%).

*Esses números incluem pacientes com termos preferidos neutropenia febril, infecção generalizada causada por neutropenia ou neutropenia que foi associado com febre (e uso de antibiótico).
Houve uma incidência aumentada de eventos adversos graves (EASs) (40% versus 31%) e eventos adversos (EAs) de grau 4 (34% versus 23%) no braço associado comparado à monoterapia com docetaxel.

Toxicidade relacionada ao coração
Foi relatada insuficiência cardíaca sintomática em 2,2% das pacientes que receberam docetaxel e trastuzumabe comparado a 0% das pacientes tratadas somente com docetaxel. No braço com docetaxel e trastuzumabe, 64% receberam anteriormente uma antraciclina como terapia adjuvante, comparada com 55% no braço com docetaxel isolado.

Toxicidade relacionada ao sangue
Foi relatada neutropenia grau 3/4 em 32% das pacientes tratadas com docetaxel e trastuzumabe.

Terapia combinada com docetaxel para o tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama operável cujos tumores superexpressam HER2 e que receberam ou AC-TH ou TCH – Eventos adversos (EAs) relacionados ao tratamento do estudo, ocorrendo em qualquer período durante o estudo: segurança populacional (incidência ≥ 5% para os EAs não cardíacos; incidência ≥ 1% para os EAs cardíacos).

Pacientes que receberam AC-TH:

– **Muito comuns:** perda de cabelo (98,0%), hemoglobina[b] (97,0%), enjoo (87,2%), leucócitos[b] (87,0%, G3/4: 60,2%), neutrófilos[b] (86,3%, G3/4: 71,3%), fadiga (81,3%), estomatite/faringite (65,0%), vômito (55,3%), TGP (ALT – enzima do fígado)b (54,2%), retenção de líquido[b,c] (52,2%), dor muscular (50,9%), diarreia (45,3%), neuropatia sensorial (44,8%), TGO (AST – enzima do fígado)b (42,5%), dor nas articulações (39,7%), alterações nas unhas (39,6%), plaquetas[b] (32,8%), fluxo menstrual irregular (29,1%, G3/4: 19,9%), perversão do paladar (27,2%), prisão de ventre (27,1%), erupção/descamação (25,9%), fogachos/rubor (21,5%), lacrimejamento (21,3%), fosfatase alcalina[b] (19,3%), anorexia (19,2%), má digestão/azia (19,0%), dor de cabeça (16,4%), falta de ar (15,5%), aumento de peso (14,9%), infecção sem neutropenia (12,6%), dor abdominal ou cólica (12,4%), insônia (11,1%), neutropenia acompanhada de febre (10,9%, G3/4: 10,9%), febre (sem neutropenia) (10,9%).
– **Comuns:** hemoglobina[b] (G3/4: 3,2%), enjoo (G3/4: 5,3%), fadiga (G3/4: 6,6%), estomatite/faringite (G3/4: 3,0%), vômito (G3/4: 6,4%), TGP (ALT)b (G3/4: 1,8%), retenção de líquido[b,c] (G3/4: 1,5%), dor muscular (G3/4: 4,9%), diarreia (G3/4: 5,1%), neuropatia sensorial (G3/4: 1,9%), dor nas articulações (G3/4: 3,0%), plaquetas[b] (G3/4: 1,2%), erupção/descamação (G3/4: 1,3%), falta de ar (G3/4: 1,5%), infecção sem neutropenia (G3/4: 1,9%), reação alérgica (9,8%, G3/4: 1,4%), dor óssea (9,7%), infecção com neutropenia (9,2%, G3/4: 9,2%), dor[d] (8,1%), conjuntivite (8,1%), vertigem/tonteira (7,3%), creatinina[b] (6,7%), reação mão-pé (6,7%, G3/4: 1,4%), sangramento nasal (6,7%), perda de peso (6,6%), pele seca (6,5%), tosse (6,2%), rinite[d] (6,0%), tremor/calafrio (5,9%), infecção com contagem absoluta de neutrófilos desconhecida (5,5%, G3/4: 5,5%), neuropatia-motora (5,3%), bilirrubina[b] (5,1%), reação no local da injeção (4,7%), boca seca (4,0%), função cardíaca ventricular esquerda (3,5%), palpitações (3,4%) taquicardia sinusal (1,8%).
– **Incomuns:** TGO (AST)b (G3/4: 0,8%) prisão de ventre (G3/4: 0,9%), lacrimejamento (G3/4: 0,3%), fosfatase alcalina[b] (G3/4: 0,3%), anorexia (G3/4: 0,5%), má digestão/azia (G3/4: 0,3%), dor de

cabeça (G3/4: 0,6%), aumento de peso (G3/4: 0,3%), dor abdominal ou cólica (G3/4: 0,4%), insônia (G3/4: 0,1%), febre (sem neutropenia) (G3/4: 0,4%), dor óssea (G3/4: 0,4%), dor[d] (G3/4: 0,4%), vertigem/tonteira (G3/4: 0,7%), creatinina[b] (G3/4: 0,5%), tosse (G3/4: 0,2%), rinite[d] (G3/4: 0,1%), neuropatia-motora (G3/4: 0,4%), bilirrubina[b] (G3/4: 0,4%), reação no local da injeção (G3/4: 0,1%), função cardíaca ventricular esquerda (G3/4: 0,5%), pressão baixa (0,9%).

Pacientes que receberam TCH:

- **Muito comuns:** perda de cabelo (95,8%), hemoglobina[b] (96,3%), enjoo (80,8%), leucócitos[b] (83,0%, G3/4: 48,0%), neutrófilos[b] (81,3%, G3/4: 65,9%), fadiga (80,4%), estomatite/faringite (51,8%), vômito (39,4%), TGP (ALT – enzima do fígado)b (53,1%), retenção de líquido[b,c] (51,0%), dor muscular (33,4%), diarreia (55,8%), neuropatia sensorial (29,9%), TGO (AST – enzima do fígado)b (38,0%), dor nas articulações (21,8%), alterações nas unhas (23,3%), plaquetas[b] (63,2%), fluxo menstrual irregular (32,2%, G3/4: 21,4%), perversão do paladar (29,5%), prisão de ventre (22,0%), erupção/descamação (22,8%), fogachos/rubor (18,2%), lacrimejamento (10,3%), fosfatase alcalina[b] (20,4%), anorexia (21,0%), má digestão/azia (20,0%), dor de cabeça (15,2%), falta de ar (14,9%), aumento de peso (14,6%), dor abdominal ou cólica (13,4%), reação alérgica (13,2%).
- **Comuns:** hemoglobina[b] (G3/4: 5,8%), enjoo (G3/4: 4,6%), fadiga (G3/4: 6,9%), estomatite/faringite (G3/4: 1,4%), vômito (G3/4: 3,0%), TGP (ALT)b (G3/4: 2,4%), retenção de líquido[b,c] (G3/4: 1,4%), dor muscular (G3/4: 1,4%), diarreia (G3/4: 4,9%), TGO (AST)b (G3/4: 1,0%), dor nas articulações (G3/4: 1,0%), plaquetas[b] (G3/4: 5,4%), falta de ar (G3/4: 1,7%), infecção sem neutropenia (9,3%, G3/4: 1,5%), insônia (8,8%), neutropenia febril (9,8%, G3/4: 9,8%), febre sem neutropenia (6,6%), reação alérgica (G3/4: 2,5%), dor nos ossos (6,3%), infecção com neutropenia grau 3/4 (7,7%, G3/4: 7,7%), dor[d] (5,4%), conjuntivite (3,3%), vertigem/tonteira (6,6%), creatinina[b] (9,7%), reação mão-pé (2,7%), sangramento nasal (9,8%), perda de peso (5,3%), pele seca (3,9%), tosse (3,4%), rinite[d] (4,5%), tremor/calafrio (5,1%), infecção com contagem absoluta de neutrófilos desconhecida (3,6%, G3/4: 3,6%), neuropatia-motora (3,6%), bilirrubina[b] (5,8%), reação no local da injeção (5,8%), boca seca (2,7%), função cardíaca ventricular esquerda (1,4%), palpitações (4,5%) taquicardia sinusal (2,2%), pressão baixa (1,2%).
- **Incomuns:** neuropatia sensorial (G3/4: 0,6%), prisão de ventre (G3/4:0,6%), erupção/descamação (G3/4: 0,4%), fosfatase alcalina[b] (G3/4: 0,3%), anorexia (G3/4: 0,5%), má digestão/azia (G3/4: 0,4%), dor de cabeça (G3/4: 0,3%), aumento de peso (G3/4: 0,2%), dor abdominal ou cólica (G3/4: 0,5%), febre (sem neutropenia) (G3/4: 0,3%), dor óssea (G3/4: 0,1%), vertigem/tonteira (G3/4: 0,4%), creatinina[b] (G3/4: 0,6%), sangramento nasal (G3/4: 0,4%), perda de peso (G 3/4: 0,1%), neuropatia-motora (G3/4: 0,3%), bilirrubina[b] (G3/4: 0,4%), reação no local da injeção (G3/4: 0,2%), função cardíaca ventricular esquerda (G3/4: 0,1%), pressão baixa (G3/4: 0,2%).

AC-TH = doxorrubicina e ciclofosfamida, seguida de docetaxel em associação com trastuzumabe
TCH = docetaxel em associação com trastuzumabe e carboplatina.
[b] Independente de causalidade;
[c] Eventos adversos (EAs) retenção de líquido são definidos como somente inchaço ou somente aumento de peso ou somente inchaço no pulmão ou aumento de peso e inchaço ou inchaço e inchaço no pulmão ou inchaço + aumento de peso + inchaço no pulmão.
Retenção de líquido corresponde a inchaço no termo NCI-CTC.
[d] Termo COSTART.

Os 3 anos de incidência cumulativa de todos os eventos cardíacos sintomáticos foi 2,36% e 1,16% nos braços AC-TH e TCH, respectivamente (versus 0,52% no braço controle AC-T). Os 3 anos de incidência cumulativa de eventos ICC (insuficiência cardíaca congestiva) (Grau 3 ou 4) foi 1,9% e 0,4% nos braços AC-TH e TCH, respectivamente (versus 0,3% no braço controle AC-T).

Terapia combinada com docetaxel em câncer de pulmão de não-pequenas células (CPNPC) – Eventos adversos clinicamente importantes relacionados ao tratamento em pacientes com câncer de pulmão de células não-pequenas recebendo docetaxel em associação com cisplatina (Cis)

- **Muito comuns:** neutropenia[d,c] (91,1%, G3/4: 74,8%), anemia (88,6%), trombocitopenia[c] (14,9%), infecção (14,3%), febre na ausência de infecção (17,2%), reação alérgica[a] (10,6%), alterações nas unhas[b] (13,3%), pele (11,1%), retenção de líquido[b] (25,9%), enjoo/vômito (73,9%, G3/4: 12,1%), diarreia (41,1%), anorexia[b] (28,8%), estomatite (23,4%), neurossensorial (40,4%), neuromotor (12,8%), perda de cabelo (73,6%), astenia[b] (51,5%), dor muscular[b] (13,8%).
- **Comuns:** anemia (G3/4: 6,9%), trombocitopenia[c] (G3/4: 2,7%), infecção (G3/4: 5,7%), febre na ausência de infecção (G3/4: 1,2%), neutropenia febril[c] (4,9%), reações alérgicas[a] (G3/4: 2,5%), diarreia (G3/4: 6,4%), anorexia[b] (todos os EAs severos) (4,9%), estomatite (G3/4: 2,0%), prisão de ventre (9,4%), neurossensorial (G3/4: 3,7%), neuromotor (G3/4: 2,0%), astenia[b] (todos os EAs severos) (9,9%), reações no local de infusão (6,2%), dor (5,4%).
- **Incomuns:** alterações nas unhas[b] (todos os EAs severos) (0,7%), retenção de líquido[b] (todos os EAs severos) (0,7%), perda de cabelo (G3: 0,7%), dor muscular[b] (todos os EAs severos) (0,5%).

[a] Substitui o termo NCI "alergia".
[b] Termo COSTART e sistema de graduação
[c] Incidências são apresentadas independente de relação
[d] Ciclos onde pacientes receberam G-CSF foram considerados não avaliáveis para neutropenia, a menos que neutropenia fosse equivalente a Grau 4.

Terapia associada com docetaxel em pacientes com câncer de próstata – Eventos adversos clinicamente importantes relacionados ao tratamento em pacientes com câncer de próstata que receberam docetaxel em associação com prednisona ou prednisolona (estudo TAX327)
Os seguintes dados estão baseados na experiência de pacientes que foram tratados com docetaxel 75 mg/m^2 a cada 3 semanas em associação com prednisona ou prednisolona 5 mg oral duas vezes ao dia (TAX 327). Tais eventos estão classificados em quaisquer eventos e eventos de Grau 3/4 (G3/4):

- **Muito comuns:** anemia (66,5%), infecção (12,0%), neutropenia (40,9%; G3/4: 32,0%), retenção de líquidos (24,4%), neuropatia sensorial (27,4%), preda de cabelo (65,1%), alterações nas unhas (28,3%), enjoo (35,5%), diarreia (24,1%), estomatite/faringite (17,8%), distúrbios do paladar (17,5%), vômito (13,3%), anorexia (12,7%), fadiga (42,8%).
- **Comuns:** anemia G3/4 (4,9%), infecção G3/4 (3,3%), trombocitopenia (3,4%), neutropenia febril (2,7%), sangramento nasal (3,0%), reações alérgicas (6,9%), neuropatia sensorial G3/4 (1,2%), neuropatia motora (3,9%), erupções na pele/descamação (3,3%), enjoo G3/4 (2,4%), diarreia G3/4 (1,2%), vômito G3/4 (1,2%), tosse (1,2%), falta de ar (4,5%), função do ventrículo esquerdo do coração (3,9%), fadiga G3/4 (3,9%), dor muscular (6,9%), lacrimejamento (9,3%), dor nas articulações (3,0%).
- **Incomuns:** trombocitopenia G3/4 (0,6%), reações alérgicas G3/4 (0,6%), retenção de líquidos G3/4 (0,6%), erupções na pele/descamação G3/4 (0,3%), estomatite/faringite G3/4 (0,9%), anorexia G3/4 (0,6%), falta de ar G3/4 (0,6%), função do ventrículo esquerdo do coração G3/4 (0,3%), dor muscular G3/4 (0,3%), lacrimejamento G3/4 (0,6%), dor nas articulações G3/4 (0,3%).

Terapia combinada com docetaxel no adenocarcinoma gástrico – Eventos adversos clinicamente importantes relacionados ao tratamento em pacientes com adenocarcinoma gástrico recebendo docetaxel em combinação com cisplatina e 5-fluoruracila (estudo TAX 325)
Os dados a seguir estão baseados na experiência de 221 pacientes com adenocarcinoma gástrico avançado e nenhuma história de quimioterapia prévia para a doença avançada, que foram tratados com docetaxel 75 mg/m^2 em associação com cisplatina e 5-fluoruracila (TAX 325). Tais eventos estão classificados em quaisquer eventos e eventos de Grau ¾ (G3/4).

- **Muito comuns:** anemia (96,8%; G3/4: 18,2%), neutropenia (95,5%, G3/4: 82,3%), febre na ausência de infecção (30,8%), trombocitopenia (25,5%), infecção (16,7%, G3/4: 12,7%), neutropenia febril (15,9%), infecção neutropênica (14,1%), retenção de líquidos (14,9%), letargia (56,1%, G3/4: 18,6%), neurossensorial (38,0%), perda de cabelo (66,5%), enjoo (71,9%, G3/4: 14,5%), vômito (61,1%, G3/4: 14,5%), anorexia (44,8%, G3/4: 10,4%), estomatite (59,3%, G3/4: 20,8%), diarreia (74,7%, G3/4: 19,5%), prisão de ventre (10,0%).
- **Comuns:** febre na ausência de infecção G3/4 (1,8%), trombocitopenia G3/4 (7,7%), reações alérgicas (9,0%, G3/4: 1,8%), neurossensorial G3/4 (7,7%), neuromotor (relacionado ao movimento) (6,3%, G3/4: 1,8%), tontura (8,1%, G3/4: 2,7%), perda de cabelo (5,0%), erupção/coceira (8,1%), alterações nas unhas (8,1%), descamação da pele (1,8%), inflamação do esôfago/dificuldade para engolir/dor para engolir (9,0%), dor no aparelho digestivo/cãibra (7,7%, G3/4: 1,4%), disritmias cardíacas (1,8%), lacrimejamento (8,1%), audição alterada (4,1%).
- **Incomuns:** erupção/coceira G3/4 (0,5%), prisão de ventre (0,9%), inflamação do esôfago/dificuldade para engolir/dor para engolir (0,9%), disritmias cardíacas G3/4 (0,9%).

Neutropenia febril ou infecção neutropênica

- **Muito comuns:** a neutropenia febril e/ou infecção neutropênica ocorreram em 28,6% dos pacientes independente da utilização do G-CSF. O G-CSF foi utilizado para a profilaxia secundária em somente 18,6% dos pacientes (10% dos ciclos) para o braço TCF. A neutropenia febril e/ou infecção neutropênica ocorreram em valores mais baixos, 12,2% quando os pacientes receberam G-CSF profilático e 26,9% sem G-CSF profilático.

Terapia combinada com docetaxel para câncer de cabeça e pescoço (CECCP) – Eventos adversos clinicamente importantes relacionados ao tratamento em pacientes com CECCP recebendo docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluoruracila (estudo TAX 323)

São apresentados, a seguir, os dados de segurança obtidos em 174 pacientes com carcinoma de células escamosas inoperável de cabeça e pescoço localmente avançado (CECCP), que foram tratados com docetaxel 75 mg/m^2 em associação com cisplatina e 5-fluorouracil.

- **Muito comuns:** neutropenia (93,1%, G3/4: 76,3%), anemia (89,1%), trombocitopenia (23,6%), infecção (15,5%), febre na ausência de infecção (14,4%), infecção neutropênica (11,0%), retenção de líquido (20,1%), retenção de líquido (somente inchaço) (12,6%), sonolência anormal (37,9%), neurossensorial (16,7%), perda de cabelo (79,9%, G3/4: 10,9%), enjoo (43,7%), estomatite (42,0%), diarreia (29,3%), vômito (25,9%), anorexia (15,5%), perversão do paladar e do olfato (10,3%).
- **Comuns:** anemia (G3/4: 9,2%), trombocitopenia (G3/4: 5,2%), infecção (G3/4: 6,3%), neutropenia febril (5,2%), alergia (2,9%), retenção de líquido (somente aumento de peso) (5,7%), sonolência anormal (G3/4: 3,4%), vertigem (1,1%), erupção/coceira (8,6%), pele seca (5,2%), descamação (4,0%), estomatite (G3/4: 4,0%), diarreia (G3/4: 2,9%), prisão de ventre (6,9%), esofagite / disfagia (dificuldade para engolir) / odinofagia (dor para engolir) (5,7%), dor gastrintestinal/cólica (5,2%), azia (4,0%), sangramento gastrintestinal (1,1%), isquemia do miocárdio (1,7%, G3/4: 1,7%), venoso (1,1%), dor muscular (6,3%), dor do câncer (1,1%), lacrimejamento (1,7%), conjuntivite (1,1%), audição alterada (5,7%), perda de peso (9,8%).
- **Incomuns:** febre na ausência de infecção (G3/4: 0,6%), neurossensorial (G3/4: 0,6%), descamação (G3/4: 0,6%), enjoo (G3/4: 0,6%), vômito (G3/4: 0,6%), anorexia (G3/4: 0,6%), esofagite/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,6%), sangramento gastrintestinal (G3/4: 0,6%), disritmia cardíaca (0,6%, G3/4: 0,6%), venoso (G3/4: 0,6%), dor muscular (G3/4: 0,6%), dor do câncer (G3/4: 0,6%).

[a] Neutropenia febril: febre grau ≥ 2 concomitante com neutropenia grau 4 requerendo antibióticos IV e/ou hospitalização.

Eventos adversos (EAs) clinicamente importantes relacionados ao tratamento em pacientes com CECCP recebendo docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluoruracila (estudo TAX 324)
São apresentados, a seguir, os dados de segurança obtidos em 251 pacientes com tumor maligno de células escamosas de cabeça e pescoço localmente avançado que foram tratados com docetaxel 75 mg/m^2 em associação com cisplatina e 5-fluoruracila.

- **Muito comuns:** neutropenia (94,8%, G3/4: 83,5%), anemia (90,0%, G3/4: 12,4%), trombocitopenia (27,5%), infecção (13,1%), febre na ausência de infecção (26,3%), neutropenia febril (12,1%), retenção de líquido (13,1%), retenção de líquido (somente inchaço) (12,0%), sonolência anormal (58,6%), neurossensorial (11,6%), perda de cabelo (67,7%), erupção/coceira (12,7%), enjoo (75,7%, G3/4: 13,9%), estomatite (64,5%, G3/4: 20,7%), diarreia (42,2%), vômito (56,2%), anorexia (37,8%, G3/4: 12,0%), prisão de ventre (13,9%), esofagite/disfagia/odinofagia (21,9%, G3/4: 12,0%), perversão do paladar e do olfato (19,5%), audição alterada (11,2%), perda de peso (11,2%).
- **Comuns:** trombocitopenia (G3/4: 4,0%), infecção (G3/4: 3,6%), febre na ausência de infecção (G3/4: 3,6%), infecção neutropênica (6,5%), retenção de líquido (G3/4: 1,2%), retenção de líquido (somente inchaço) (G3/4: 1,2%), sonolência anormal (G3/4: 4,0%), neurossensorial (G3/4: 1,2%), neuromotor (7,2%), vertigem (9,6%, G3/4: 2,0%), perda de cabelo (G3/4: 4,0%), pele seca (2,8%), descamação (2,0%), diarreia (G3/4: 6,8%), vômito (G3/4: 8,4%), dor gastrintestinal, cólica (6,0%, G3/4: 1,2%), azia (8,8%), sangramento gastrintestinal (2,0%), disritmia cardíaca (3,2%), dor muscular (5,2%), dor do câncer (3,2%, G3/4: 1,2%), lacrimejamento (1,6%), audição alterada (G3/4: 1,2%).
- **Incomuns:** alergia (0,4%), retenção de líquido (somente ganho de peso) (0,4%), neuromotor (G3/4: 0,4%), pele seca (G3/4: 0,4%), prisão de ventre (G3/4: 0,4%), azia (G3/4: 0,8%), sangramento gastrintestinal (G3/4: 0,4%), perversão do paladar e do olfato (G3/4: 0,4%), disritmia cardíaca (G3/4: 0,2%), isquemia do miocárdio (0,8%, G3/4: 0,8%), distúrbio venoso (0,8%, G3/4: 0,4%), dor muscular (G3/4: 0,4%), conjuntivite (0,8%).

Os eventos adversos clinicamente importantes foram determinados baseados na frequência, severidade e impacto clínico do evento adverso.
[a] Neutropenia febril: febre grau ≥ 2 concomitante com neutropenia grau 4 requerendo antibióticos IV e/ou hospitalização.

Experiência pós-comercialização
Reações alérgicas
Foram relatados raros casos de reação alérgica grave. Estes casos, muito raramente, resultaram em um efeito fatal em pacientes que receberam pré-medicação.

Reações na pele
Casos muito raros de lúpus eritematoso cutâneo (doença multissistêmica autoimune) e erupções bolhosas como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e grandes áreas do corpo), necrólise epidérmica tóxica (grandes extensões da pele ficam vermelhas e morrem) e alterações parecidas com endurecimento da pele usualmente precedido por inchaço em extremidades decorrente de alterações na circulação linfática têm sido relatados com docetaxel. Em alguns casos vários fatores como infecções simultâneas, uso concomitante de medicamentos e doenças pré-existentes pode ter contribuído para o desenvolvimento destas reações.

Retenção de líquidos
Desidratação e acúmulo anormal de líquido nos pulmões têm sido raramente relatados.

Reações do aparelho digestivo
Foram relatados raros casos de desidratação resultante de eventos do aparelho digestivo, perfuração, inflamação causada por interferência no fluxo sanguíneo para o intestino grosso, inflamação de porções do intestino em associação a neutropenia, além de casos raros de obstrução do íleo e do intestino.

Reações do sistema nervoso
Raramente foram observados casos de convulsão ou perda transitória da consciência com a administração de docetaxel. Algumas vezes estas reações aparecem durante a administração do medicamento.

Reações cardiovasculares
Foram relatados raramente episódios de obstrução de um vaso sanguíneo por um coágulo de sangue e infarto do miocárdio.

Reações relacionadas ao fígado
Foram relatados casos muito raros de hepatite, algumas vezes fatal, principalmente em pacientes com distúrbios preexistentes do fígado.

Distúrbios auditivos e do labirinto
Foram relatados raros casos de dano à audição, distúrbios auditivos e/ou perda na audição, incluindo casos associados com outras drogas que causam dano ao sistema auditivo.

Distúrbios da visão
Foram relatados raros casos de lacrimejamento com ou sem conjuntivite e casos muito raros de obstrução do canal lacrimal resultando no lacrimejamento excessivo, principalmente em pacientes recebendo terapia combinada com outros agentes antitumorais.
Foram relatados raros casos de distúrbios visuais transitórios (flashes, feixes de luz e sensação de luzes piscando), ocorrendo tipicamente durante a administração do medicamento e em associação com reações alérgicas. Estes raros casos foram reversíveis com a interrupção da administração.
Casos de Edema Macular Cistoide (EMC) têm sido reportados em pacientes tratados com docetaxel, bem como com outros taxanos.

Distúrbios respiratórios, do tórax e do mediastino
Casos de síndrome de dificuldade respiratória aguda, pneumonia intersticial/ pneumonite, doença intersticial pulmonar, fibrose pulmonar, insuficiência respiratória (dificuldade respiratória) e fenômenos de reaparecimento dos efeitos da radiação foram relatados raramente podendo ser fatais. Foram relatados raros casos de pneumonite actínica (decorrente de exposição à radiação) em pacientes recebendo radioterapia concomitante.

Distúrbios do sangue e do sistema linfático
Foram relatados casos muito raros de leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplástica (tipos de câncer da medula óssea) em associação com docetaxel quando utilizado em combinação com outros agentes quimioterápicos e/ou radioterapia.
Foi relatada coagulação intravascular disseminada (CID – desordem que altera todo o sistema de coagulação do sangue), geralmente em associação com infecção generalizada ou redução da função de múltiplos órgãos.

Desordens dos rins e da urina
Foram relatadas redução da função e falência dos rins. A maioria desses casos foi associada com drogas concomitantes que causam dano aos rins.

Distúrbios do metabolismo e nutrição
Casos de hiponatremia (redução dos níveis de sódio no sangue) têm sido reportados, na sua maioria associados com desidratação, vômitos e pneumonia.

Informe ao seu médico ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Poucos casos de superdose com docetaxel foram relatados. Em caso de superdose, o paciente deve ser mantido em unidade especializada com monitorização cuidadosa das funções vitais. Não existe antídoto que possa ser utilizado em caso de superdose. As complicações primárias antecipadas da superdose consistem de supressão da medula óssea (diminuição da produção de células sanguíneas), toxicidade ao sistema nervoso periférico e inflamação das mucosas. Os pacientes devem receber tratamento com G-CSF o mais precocemente possível após o diagnóstico de superdose. Se necessário, devem ser empregadas outras medidas apropriadas para alívio dos sintomas.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS 1.1013.0233
Farmacêutica Responsável: Cintia Bavaresco
CRF/SP nº 30.778

Fabricado por:
Laboratórios IMA S.A.I.C.
Buenos Aires - Argentina

Embalado por:
Glenmark Generics S.A.
Pilar - Argentina

Registrado por:
Glenmark Farmacêutica Ltda.
São Paulo/SP
CNPJ n° 44.363.661/0001-57

Importado e distribuído por:
Glenmark Farmacêutica Ltda.
Rua Edgar Marchiori, 255
Distrito Industrial – Vinhedo/SP
CNPJ n° 44.363.661/0005-80

SAC
0800 773 0130

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Uso restrito a hospital.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 06/09/2017.

glenmark

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da submissão/petição que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data da Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões**	**Apresentações relacionadas**
10/01/2014	0017876/14-4	Genérico - Inclusão Inicial de Texto de Bula	10/01/2014	0017876/14-4	Genérico - Inclusão Inicial de Texto de Bula	10/01/2014	Inclusão inicial de Texto de Bula, conforme Bula Padrão.	VP e VPS	Concentrado para infusão com 20 mg + diluente Concentrado para infusão com 80 mg + diluente
15/01/2014	0032834/14-1	Genérico - Notificação de Alteração do Texto de Bula - RDC 60/12	15/01/2014	0032834/14-1	Genérico - Notificação de Alteração do Texto de Bula - RDC 60/12	15/01/2014	Identificação do Medicamento	VP e VPS	Concentrado para infusão com 20 mg + diluente Concentrado para infusão com 80 mg + diluente
14/02/2014	0117695/14-1	Genérico - Notificação de Alteração do Texto de Bula - RDC 60/12	14/02/2014	0117695/14-1	Genérico - Notificação de Alteração do Texto de Bula - RDC 60/12	14/02/2014	Resultados de Eficácia, Dizeres Legais e Inclusão de Versão da Bula	VP e VPS	Concentrado para infusão com 20 mg + diluente Concentrado para infusão com 80 mg + diluente
23/10/2014	0955653/14-2	Genérico - Notificação de Alteração do Texto de Bula - RDC 60/12	23/10/2014	0955653/14-2	Genérico - Notificação de Alteração do Texto de Bula - RDC 60/12	23/10/2014	Preparo da Solução para Administração Intravenosa, Cuidados de Armazenamento e Dizeres Legais	VP e VPS	Concentrado para infusão com 20 mg + diluente Concentrado para infusão com 80 mg + diluente
11/12/2014	1111086/14-4	Genérico - Notificação de Alteração do Texto de Bula - RDC 60/12	11/12/2014	1111086/14-4	Genérico - Notificação de Alteração do Texto de Bula - RDC 60/12	11/12/2014	Preparo da Solução para Administração Intravenosa	VP e VPS	Concentrado para infusão com 20 mg + diluente Concentrado para infusão com 80 mg + diluente
22/08/2017	1777421/17-7	Genérico - Notificação de Alteração do Texto de Bula - RDC 60/12	22/08/2017	1777421/17-7	Genérico - Notificação de Alteração do Texto de Bula - RDC 60/12	22/08/2017	Advertências e Precauções, Posologia e Modo de Usar, Dizeres Legais	VP e VPS	Concentrado para infusão com 20 mg + diluente Concentrado para infusão com 80 mg + diluente
22/06/2018	0501713/18-1	Genérico - Notificação de Alteração do Texto de Bula - RDC 60/12	22/06/2018	0501713/18-1	Genérico - Notificação de Alteração do Texto de Bula - RDC 60/12	22/06/2018	Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? /Cuidados de conservação Dizeres Legais	VP e VPS	Concentrado para infusão com 20 mg + diluente Concentrado para infusão com 80 mg + diluente
27/08/2019	Versão atual	Genérico - Notificação de Alteração do Texto de Bula - RDC 60/12	06/09/2017	1899136/17-0	Similar - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/09/2017	Posologia e Modo de Usar	VP e VPS	Concentrado para infusão com 20 mg + diluente Concentrado para infusão com 80 mg + diluente