DOCETAXEL

Glenmark Farmacêutica Ltda.

Solução injetável
1 frasco-ampola com 20 mg/1 mL
1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL

docetaxel

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÃO
Concentrado para infusão 20 mg/1,0 mL (solução para administração parenteral após diluição): embalagem com 1 frasco-ampola com 1,0 mL de solução para diluição para infusão.

Concentrado para infusão 80 mg/4,0 mL (solução para administração parenteral após diluição): embalagem com 1 frasco-ampola com 4,0 mL de solução para diluição para infusão.

USO INTRAVENOSO (IV)
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola de 20 mg/1,0 mL contém:
docetaxel anidro .....20 mg
Excipientes: polissorbato 80 e álcool etílico (anidro)

Cada frasco-ampola de 80 mg/4,0 mL contém:
docetaxel anidro .....80 mg
Excipientes: polissorbato 80 e álcool etílico (anidro)

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Este medicamento é destinado aos tratamentos de:

Câncer de mama adjuvante

Docetaxel 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).
Docetaxel 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.

Doxorrubicina e ciclofosfamida seguidas 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).

Docetaxel 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

Docetaxel 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.

Docetaxel 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.

Docetaxel 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.

Docetaxel 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

Docetaxel 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.

Docetaxel em associação com cisplatina é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células não-operável, localmente avançado ou com metástase que não tenham recebido previamente quimioterapia para esta condição. (vide Quais os males que este medicamento pode me causar?).

Câncer de ovário

Docetaxel é indicado para o tratamento de tumor maligno metastático de ovário após falha de quimioterapia de primeira linha ou subsequente.

Câncer de próstata

Docetaxel em associação com prednisona ou prednisolona é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de próstata com metástase resistente à castração.

Docetaxel em combinação com terapia de privação androgênica (ADT), com ou sem prednisona ou prednisolona, é indicado para o tratamento em pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-sensível.

Adenocarcinoma gástrico (no estômago)

Docetaxel em associação com cisplatina e 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

Docetaxel em associação com cisplatina e 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?

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 um certo tipo de células brancas do sangue) < 1.500 células/mm^3;
- 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 é contraindicado para uso por mulheres grávidas.
- Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com redução severa da função do fígado.

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

Docetaxel deve ser administrado somente sob 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 administrações. 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 generalizadas, 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.
Pacientes que, previamente, apresentaram reações de hipersensibilidade com paclitaxel, podem desenvolver reações de hipersensibilidade potencialmente fatais ao docetaxel.

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 um nível ≥ 1.500 células/mm^3 (vide Como devo usar este medicamento?).

Os pacientes tratados com docetaxel em associação com cisplatina e 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 gastrointestinais
Pacientes com neutropenia devem ter cuidado, particularmente para o risco de desenvolver complicações gastrointestinais. Pode-se desenvolver enterocolite (inflamação no intestino) a qualquer momento, podendo levar à morte logo no início do tratamento. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para manifestações recentes de toxicidade gastrointestinal severa.

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) foi observado e requer uma redução de dose.

Foram relatados graves sintomas neurossensoriais, tais como parestesia (sensações cutâneas subjetivas como por ex., frio, calor, formigamento, pressão), disestesia (enfraquecimento ou alteração na sensibilidade dos sentidos, sobretudo do tato, entorpecimento), dor, podendo ser necessário a redução da dose ou interrupção do tratamento.

Toxicidade cardíaca (do coração)
Foi observada redução da função cardíaca em pacientes que receberam docetaxel em associação com trastuzumabe, particularmente após quimioterapia contendo antraciclina (doxorrubicina ou epirrubicina). Tal reação mostrou-se de moderada a severa e foi associada com morte (vide Quais os males que este medicamento pode me causar?).
Arritmia ventricular (descompasso dos batimentos no ventrículo do coração) incluindo taquicardia ventricular (algumas vezes fatal) foi reportada em pacientes tratados com docetaxel em combinação com tratamentos incluindo doxorrubicina, fluoruracila e/ou ciclofosfamida. Recomenda-se avaliação cardíaca basal.

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

Câncer Recorrente
Cânceres recorrentes foram relatados quando o docetaxel foi utilizado em associação com outros tratamentos anticâncer, conhecidos por estarem associados a cânceres recorrentes. Estes (incluindo leucemia mielóide aguda, síndrome mielo displásica (ambos são tipos de câncer da medula óssea), linfoma não-Hodgkin (produção de linfócitos anormais que se originam nos gânglios linfáticos, tipo de câncer que afeta o sistema imune) e câncer dos rins podem ocorrer vários meses ou anos após o tratamento com docetaxel. Os pacientes devem ser monitorados para câncer recorrente (vide Quais os males que este medicamento pode me causar?).

Síndrome da Lise Tumoral
Síndrome da Lise Tumoral (destruição maciça de células malignas) foi relatada em pacientes tratados com docetaxel.
Pacientes com risco de desenvolver Síndrome da Lise Tumoral devem ser monitorados a fim de gerenciar devidamente esta síndrome. Correção da desidratação e tratamento de altos níveis de ácido úrico são recomendáveis antes do início do tratamento. Informe seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro se você tiver problemas nos rins ou altos níveis de ácido úrico no sangue.

Outros
As medidas contraceptivas devem ser tomadas por mulheres durante o tratamento com docetaxel e por dois meses após a interrupção de docetaxel. As medidas contraceptivas devem ser tomadas por homens durante o tratamento com docetaxel e por quatro meses após a interrupção de docetaxel (vide O que devo saber antes de usar este medicamento?).

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 em pacientes do grupo de risco, 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.

Alteração na capacidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas
Não foram conduzidos estudos para avaliar os efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. A quantidade de etanol no docetaxel e os efeitos colaterais do produto podem prejudicar a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Portanto, os pacientes devem ser avisados sobre o potencial impacto dos efeitos colaterais do produto na capacidade de dirigir ou operar máquinas, e devem ser avisados para não conduzirem veículos ou operarem máquinas se eles apresentarem esses efeitos colaterais durante o tratamento.

Gravidez e amamentação
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 (vide Quando não devo usar este medicamento?).

Docetaxel não deve ser utilizado se você está grávida, a menos que seja claramente indicado por um médico.

- Mulheres: você não deve engravidar durante o tratamento com docetaxel e deve utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com docetaxel e dois meses após o fim do tratamento com docetaxel, pois docetaxel pode ser prejudicial para o feto. Se uma gravidez ocorrer durante o tratamento com docetaxel, você deve informar seu médico imediatamente.
- Homens: se você é um homem e está sendo tratado com docetaxel, você não deve se tornar pai e deve utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com docetaxel e quatro meses após o fim do tratamento com docetaxel. É recomendado procurar aconselhamento sobre conservação de esperma antes do tratamento com docetaxel porque docetaxel pode alterar a fertilidade masculina.

Devido às potenciais reações adversas do docetaxel em bebês que estão sendo amamentados, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com docetaxel.

Você não deve amamentar quando estiver em tratamento com docetaxel.

A quantidade de etanol no docetaxel pode ser prejudicial em mulheres grávidas ou que estejam amamentando.

Populações especiais

Pacientes pediátricos
Eficácia não foi estabelecida em crianças.

Pacientes idosos
Existe um maior risco de ocorrência de sérias reações adversas 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. Em geral não há recomendações especiais para o uso de docetaxel em pacientes idosos. No caso de associação de docetaxel com capecitabina, ver as instruções recomendadas em bula pelo fabricante do produto à base de 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 de próstata metastático e tratados com docetaxel e terapia de privação androgênica (ADT), ou ADT isolada e em outro estudo com pacientes com câncer de próstata metastático ou localmente avançado (alto risco), tratados com docetaxel sob cuidados básicos, nenhuma evidência de diferença no efeito do tratamento foi relatada nos dois estudos entre pacientes idosos e pacientes mais jovens.

Em um estudo conduzido em pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível que não foram tratados anteriormente com terapia hormonal, houve uma quantidade numericamente maior de participantes com 65 anos de idade ou mais relatando reações de hipersensibilidade, neutropenia, anemia, retenção de fluidos, dispneia e alterações nas unhas em comparação a pacientes mais jovens. Em um subgrupo de pacientes que tinham 75 anos ou mais, uma maior incidência (pelo menos 10% superior) de neutropenia, anemia, diarreia, dispneia, e infecção do trato respiratório superior foram reportados em comparação a pacientes mais jovens.

No estudo com pacientes com câncer gástrico tratados com docetaxel em associação com cisplatina e 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 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.
A quantidade de etanol no docetaxel deve ser considerada quando for administrada a pacientes com redução da função do fígado.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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.

O uso concomitante de docetaxel com potentes inibidores da CYP3A4 (como por exemplo: cetoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina e voriconazol) deve ser evitado.
No caso de coadministração com inibidores da CYP3A4, a ocorrência de reações adversas de docetaxel pode aumentar, como uma consequência da redução do metabolismo. Se o uso concomitante de um potente inibidor do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina e voriconazol) não pode ser evitado, é necessária uma supervisão médica rigorosa e ajuste de dose de docetaxel pode ser necessário durante o tratamento com o potente inibidor de CYP3A4. Em um estudo farmacocinético com 7 pacientes, a coadministração de docetaxel com o cetoconazol, potente inibidor da CYP3A4, levou a uma redução significativa do "clearance" de docetaxel em 49%.

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 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, em temperatura abaixo de 25°C, protegido da luz. O congelamento não afeta adversamente o produto.

Prazo de validade:
Docetaxel 20 mg/1,0 ml: 24 meses a partir da data de fabricação
Docetaxel 80 mg/4,0 ml: 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.

Não é recomendado o contato do concentrado não diluído com equipamento ou dispositivos plastificantes de PVC utilizados para preparar soluções para infusão.

Uma vez adicionada, conforme recomendações, à bolsa de infusão, a solução para infusão de docetaxel, se armazenada abaixo de 25°C e luminosidade normal, é estável por 6 horas. A solução deve ser utilizada dentro de 6 horas (incluindo 1 hora de infusão intravenosa).
Adicionalmente, a estabilidade física e química da solução para infusão em uso, preparada conforme recomendado, foi demonstrada em bolsas que não contêm PVC por até 48 horas quando armazenada entre 2 e 8°C e luminosidade normal.
A solução para infusão de docetaxel é supersaturada, portanto, pode cristalizar com o tempo. Se aparecerem cristais, a solução não deve mais ser utilizada, devendo ser descartada.

Características do medicamento
Docetaxel é uma solução amarela pálida a amarela acastanhada, livre de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Por ser um medicamento que deverá ser manipulado e administrado exclusivamente por profissionais especializados, as orientações para manipulação, 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%); leucemia mielóide aguda e síndrome mielodisplásica (tipos de câncer da medula óssea) podem ocorrer em pacientes que são tratados com docetaxel juntamente com certos tratamentos anticâncer.
- Frequência desconhecida: linfoma não-Hodgkin (produção de linfócitos anormais que se originam nos gânglios linfáticos, tipo de câncer que afeta o sistema imune), câncer de rim e outros cânceres podem ocorrer em pacientes que são tratados com docetaxel juntamente com certos tratamentos anticâncer.

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 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 preexistentes pode ter contribuído para o desenvolvimento destas reações.

Foram relatadas reações adversas cutâneas graves (SCAR), como a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e a pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP) associadas ao tratamento com docetaxel. Os sintomas de SJS e TEM podem incluir bolhas, descamação ou sangramento em qualquer parte da sua pele (incluindo os lábios, olhos, boca, nariz, genitais, mãos ou pés) com ou sem erupção cutânea. Também pode ter sintomas de gripe ao mesmo tempo, como febre, calafrios ou músculos doloridos. – Os sintomas de AGEP podem incluir erupção cutânea vermelha escamosa generalizada com lesões na pele (incluindo as dobras cutâneas, tronco e extremidades superiores) e bolhas acompanhadas de febre.
Se desenvolver reações cutâneas graves ou qualquer uma das reações listadas acima, contate imediatamente o seu médico ou profissional de saúde.

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 (vide O que devo saber antes de usar este medicamento?).

Em pacientes tratados com 100 mg/m^2 de docetaxel em monoterapia, a dose cumulativa mediana para interrupção do tratamento foi superior a 1.000 mg/m^2 e o tempo mediano para a reversibilidade da retenção de líquidos foi de 16,4 semanas (intervalo de 0 a 42 semanas). Em pacientes tratados com pré-medicação, o início da retenção moderada e severa é retardado (dose cumulativa mediana: 818,9 mg/m^2), quando comparados aos pacientes sem pré-medicação (dose cumulativa mediana: 489,7 mg/m^2); contudo, relatou-se retenção de líquidos em alguns pacientes durante os primeiros ciclos do tratamento.

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%), alteração 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: alteração 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%). 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 (TAX 316).

Os dados a seguir referem-se a eventos adversos emergentes relacionados ao tratamento (TEAEs) observados durante o tratamento em 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 (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%), alteração 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%), infecção neutropênica G3/4; 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%), alteração 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, 7 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 (doxorrubicina em associação com fluoruracila e ciclofosfamida)

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)
Após 10 anos de acompanhamento do estudo TAX316, 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 (mediana de acompanhamento de 8 anos). Ocorreu Síndrome Mielodisplásica em 2 dos 744 (0,3 %) pacientes que receberam docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida e um dos 736 (0,1 %) pacientes que receberam fluoruracila, doxorrubicina e ciclofosfamida.

Outras reações persistentes
No estudo TAX316, os eventos adversos mais comuns que iniciaram durante o período de tratamento e persistiram até o período de acompanhamento do grupo TAC estão descritos a seguir (mediana de acompanhamento de 8 anos). A maioria dos eventos adversos persistentes foram resolvidos durante o período de acompanhamento. O texto a seguir apresenta a frequência dos eventos persistentes dos pacientes (n = 744) que receberam docetaxel (75 mg/m^2) em combinação com doxorrubicina (50 mg/m^2) e ciclofosfamida (500 mg/m^2) (TAX 316).

- Muito comuns: (Eventos persistentes do início do tratamento até o período de acompanhamento) alopecia (perda de cabelos e pêlos): 687 pacientes (92,3%); astenia (fraqueza): 236 pacientes (31,7%); amenorreia (ausência de menstruação): 202 pacientes (27,2%); edema periférico (inchaço nas extremidades do corpo): 119 pacientes (16,0%); neuropatia sensorial periférica (doença que afeta os nervos sensoriais periféricos): 84 pacientes (11,3%).

(Eventos em andamento até o fim do período de acompanhamento) amenorreia ausência de menstruação: 121 pacientes (16,3%);

- Comuns: (Eventos persistentes do início do tratamento até o período de acompanhamento) linfoedema (inchaço decorrente de alterações na circulação linfática): 11 pacientes (1,5%). (Eventos em andamento até o fim do período de acompanhamento) alopecia (perda de cabelos e pêlos): 29 pacientes (3,9%); astenia (fraqueza): 29 pacientes (3,9%); edema periférico (inchaço nas extremidades do corpo): 19 pacientes (2,6%); neuropatia sensorial periférica (doença que afeta os nervos sensoriais periféricos): 10 pacientes (1,3%).
- Incomum: (Eventos em andamento até o fim do período de acompanhamento) linfoedema (inchaço decorrente de alterações na circulação linfática): 6 pacientes (0,8%).

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 relacionados ao tratamento (TEAEs) observados durante o período de tratamento 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%), alteração 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%), alteração 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 comuns: 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
Três pacientes (0,6%) desenvolveram insuficiência cardíaca congestiva durante o período de acompanhamento. No final do período de acompanhamento (tempo mediano de acompanhamento de 10 anos e 5 meses), nenhum paciente apresentou insuficiência cardíaca congestiva no grupo TAC e um paciente faleceu por causa da cardiomiopatia.

Leucemia Aguda / Síndrome Mielodisplásica (tipos de câncer da medula óssea)
Durante o período de acompanhamento (tempo mediano de acompanhamento de 10 anos e 5 meses), leucemia aguda ocorreu em 1 de 532 (0,2%) pacientes no braço TAC. Não houve casos relatados de pacientes no braço FAC. Nenhum paciente foi diagnosticado com síndrome mielodisplásica em nenhum dos grupos de tratamento.

Reações persistentes
No estudo GEICAM 9805, os eventos adversos mais comuns que iniciaram durante o período de tratamento e persistiram no período de acompanhamento do grupo TAC, foram descritos a seguir (mediana de tempo de acompanhamento 10 anos e 5 meses). A maioria dos eventos adversos persistentes foram resolvidos durante o período de acompanhamento. O texto a seguir apresenta a frequência dos eventos persistentes dos pacientes (n = 532) que receberam docetaxel (75 mg/m^2) em combinação com doxorrubicina (50 mg/m^2) e ciclofosfamida (500 mg/m^2) (GEICAM 9805).

- Comuns: (Eventos persistentes do início do tratamento até o período de acompanhamento) alopecia* (perda de cabelos e pêlos): 49 pacientes (9,2%); astenia (fraqueza): 12 pacientes (2,3%); amenorreia (ausência de menstruação): 18 pacientes (3,4%); neuropatia sensorial periférica (doença que afeta os nervos sensoriais periféricos): 10 pacientes (1,9%). (Andamento durante o período de acompanhamento) amenorreia (ausência de menstruação): 7 pacientes (1,3%).
- Incomum: (Eventos persistentes do início do tratamento até o período de acompanhamento) linfedema: 5 pacientes (0,9%); edema periférico: 4 pacientes (0,8%). (Andamento durante o período de acompanhamento) alopecia: 3 pacientes (0,6%); astenia: 2 pacientes (0,4%); linfoedema (inchaço decorrente de alterações na circulação linfática): 4 pacientes (0,8%) e neuropatia sensorial periférica (doença que afeta os nervos sensoriais periféricos): 3 pacientes (0,6%).
- Muito raro: (Andamento durante o período de acompanhamento) alopecia (perda de cabelos e pêlos): 3 pacientes (0,6%); astenia (fraqueza): 2 pacientes (0,4%); linfoedema (inchaço decorrente de alterações na circulação linfática): 4 pacientes (0,8%); neuropatia sensorial periférica (doença que afeta os nervos sensoriais periféricos): 3 pacientes (0,6%).

Obs: Nenhum paciente apresentou edema periférico (inchaço nas extremidades do corpo) durante o período de acompanhamento: 0 pacientes (0,0%).

*Relacionada ao fármaco do estudo iniciou ou piorou durante o período de acompanhamento em 42 pacientes (7,9%).

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%, G3/4: 24%), perda de cabelo (41%), alterações nas unhas (14%), astenia (23%), febre (21%), fadiga (21%), fraqueza (13%), alteração 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), alteração 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 comuns: 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%), alteração 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 (SAEs) (40% *versus* 31%) e eventos adversos (AEs) 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 (AEs) relacionados ao tratamento do estudo, ocorrendo em qualquer período durante o estudo: segurança populacional (incidência ≥ 5% para os AEs não cardíacos; incidência ≥ 1% para os AEs 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%), alteração 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%), alteração 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 (AEs) 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 (NSCLC) – Eventos adversos clinicamente importantes relacionados ao tratamento em pacientes com câncer de pulmão de células não-pequenas recebendo docetaxel em associação com cisplatina (Cis)
Os eventos adversos clinicamente importantes relacionados ao tratamento estão mostrados abaixo:

- 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 AEs 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 AEs severos) (9,9%), reações no local de infusão (6,2%), dor (5,4%);
- Incomuns: alterações nas unhas[b] (todos os AEs severos) (0,7%), retenção de líquido[b] (todos os AEs severos) (0,7%), perda de cabelo (G3: 0,7%), dor muscular[b] (todos os AEs 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 metastático resistente à castração – Eventos adversos clinicamente importantes relacionados ao tratamento em pacientes com câncer de próstata que receberam docetaxel em associação com prednisona ou prednisolona (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%), perda 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 associada com docetaxel em pacientes com câncer localmente avançado e de alto risco ou câncer de próstata metastático hormônio-sensível

Os seguintes dados estão baseados na experiência de 545 pacientes, que foram tratados com docetaxel 75 mg/m^2 a cada 3 semanas em combinação com prednisona ou prednisolona e sob cuidados básicos de ADT (Terapia de Privação Androgena (estudo STAMPEDE). Para combinação com ADT e prednisona ou prednisolona (estudo STAMPEDE), eventos adversos ocorrendo após 6 ciclos de tratamento com docetaxel e tendo ao menos 2% de incidência maior no braço de tratamento com docetaxel em comparação com o braço controle, como apresentado, usando a escala CTCAE (Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos). Lista de reações adversas em pacientes com câncer de próstata localmente avançado de alto risco ou câncer de próstata metastático hormônio-sensível tratados com DOCETAXEL 75 mg/m2 em combinação com prednisona ou prednisolona e ADT (baseado no estudo STAMPEDE):

Muito comuns: distúrbio endócrino[a] (incluindo impotência e fogachos) (10%), neutropenia febril[a] (15%, G>3:15%), neutropenia[a] (neutrofilia) (19%; G>3: 12%), anemia (30%; G>3:0%), insônia (24%; G>3:1%), dor de cabeça (11%; G>3:0%), tosse (11%, G>3: 0%), Distúrbios gastrointestinais (estomatite (28%, G>3:0%)), náusea (24%, G>3:0%), dispepsia (22%, G.3:0%), flatulência (10%, G>3:0%), Toxicidade Cutânea (alopécia (54%a, G>3: 3% a), Osteomuscular (mialgia (13%, G>3:0%)), Transtornos Gerais (sintomas semelhantes à gripe (11%, G>3:0%)), Edema Periférico (retenção de fluidos (17%, G>3;0%)).
Comuns: distúrbio geral[a] (incluindo febre (8%, G>3:1%), letargia e astenia) (7%), distúrbio musculoesquelético[a] (incluindo dor no osso e dor generalizada) (6%), distúrbio gastrointestinal[a] (incluindo vômito (9%, G>3:1%), diarreia, dor abdominal e constipação) (8%), distúrbio renala (incluindo insuficiência renal e infecção no trato urinário) (4%), distúrbio respiratórioa (incluindo faringite (3%, G>3:0%), dispneia (16%; G>3: 1%), infecção no trato respiratório superior) (5 %), distúrbio cardíaco[a] (incluindo hipertensão e infarto do miocárdio) (3%), outros distúrbios do sistema nervosoa (incluindo neuropatia periferal) (3%), alterações na unhaa (1%), Reação alérgica (hipersensibilidade (9%; G>3:1%)), Metabólico e Nutricional (anorexia (9%; G>3:0%)), Sistema Nervoso (tontura (9%; G>3:0%)), Ocular (visão turva (6%, G>3: 0%), Distúrbio Cardiovascular (hipotensão (2%; G>3:0%)), Toxicidade Cutânea (erupção (8%, G>3:0%)), candidíase oral (8%, G>3:0%), Anormalidades laboratoriais (hipocalcemia (4%, G>3:0%), hipofosfatemia (4%, G>3:1%), hipocalemia (2%, G>3:0%)).
A análise foi feita pelo tratamento efetivo iniciado (independentemente do braço de estudo designado).
[a] Apenas Grau 3 ou maior foi relatado, e foram reportados os eventos adversos em todo o estudo, incluindo o período de acompanhamento.

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 fluoruracila (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 fluoruracila (TAX 325). Tais eventos estão classificados em quaisquer eventos e eventos de Grau 3/4 (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/cãimbra (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 (SCCHN) – Eventos adversos clinicamente importantes relacionados ao tratamento em pacientes com SCCHN recebendo docetaxel em associação com cisplatina e fluoruracila (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 (SCCHN), que foram tratados com docetaxel 75 mg/m^2 em associação com cisplatina e fluoruracila.

- 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%), alteração 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[a] (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%), alteração venosa (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%), alteração 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%), alteração venosa (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 clinicamente importantes relacionados ao tratamento em pacientes com SCCHN recebendo docetaxel em associação com cisplatina e fluoruracila (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 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[a] (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%), alteração 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%), alteração 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 TEAEs 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 de hipersensibilidade com desfecho potencialmente fatal (frequência desconhecida) foram reportadas com docetaxel em pacientes que previamente apresentaram reações de hipersensibilidade ao paclitaxel.

Reações na pele
Casos de lúpus eritematoso cutâneo (doença multissistêmica auto-imune), erupções bolhosas como eritema multiforme, reações adversas cutâneas severas como a 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 pustulose exantemática generalizada aguda tem sido relatadas com docetaxel. 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 preexistentes pode ter contribuído para o desenvolvimento destas reações.
Foram reportados casos de alopecia (perda de cabelos e pelos) permanente (frequência desconhecida).

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

Reações do aparelho digestivo
Enterocolite (inflamação do intestino) (frequência desconhecida), incluindo colite (inflamação do intestino grosso), colite isquêmica (inflamação do intestino grosso por problemas de circulação) e enterocolite neutropênica (inflamação do ceco, parte inicial do intestino grosso, com morte celular, rapidamente progressiva e potencialmente fatal), foram reportadas com desfecho potencialmente fatal (frequência desconhecida).
Foram relatados raros casos de desidratação resultante de eventos gastrintestinais, incluindo enterocolite e perfuração gastrintestinal.
Casos raros de obstrução intestinal e do íleo foram reportados.

Reações do sistema nervoso
Observou-se raramente 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 raros episódios de obstrução de um vaso sanguíneo por um coágulo de sangue e infarto do miocárdio.
Arritmia ventricular (descompasso dos batimentos do ventrículo do coração), incluindo taquicardia ventricular (de frequência desconhecida) algumas vezes fatal, foi reportada em pacientes tratados com docetaxel em combinação com tratamentos incluindo doxorrubicina, fluoruracila e/ou ciclofosfamida.

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 gerais e condições dos locais de administração
Reação de recall do local de injeção (recorrência da reação cutânea em um local de extravasamento anterior após administração de docetaxel em um local diferente) foi observada no local de extravasamento prévio (frequência desconhecida).

Distúrbios do sangue e do sistema linfático
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.

Tumores benignos, malignos e não especificados (incluindo cistos e pólipos)
Cânceres recorrentes (frequência desconhecida), incluindo linfoma não-Hodgkin (produção de linfócitos anormais que se originam nos gânglios linfáticos, tipo de câncer que afeta o sistema imune) e câncer de rim, foram relatados em associação com docetaxel quando utilizado em combinação com outros tratamentos anticâncer, conhecidos por estarem associados a cânceres recorrentes. Leucemia mielóide e síndrome mielodisplásica (tipos de câncer da medula óssea) foram relatadas (frequência incomum) em estudos clínicos principais em câncer de mama com o regime TAC.

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.
Informe seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro se você tiver problemas nos rins ou altos níveis de ácido úrico no sangue. Se, após a infusão com docetaxel, você sofrer de dor na lateral do corpo, ou redução da quantidade ou escurecimento da urina, informe imediatamente o seu médico.

Distúrbios do metabolismo e nutrição
Casos de desequilíbrio eletrolítico foram reportados. Casos de hiponatremia (redução dos níveis de sódio no sangue) foram reportados, na sua maioria associados com desidratação, vômitos e pneumonia. Hipocalemia (redução dos níveis de potássio no sangue), hipomagnesemia (diminuição de magnésio no sangue) e hipocalcemia (redução nos níveis de cálcio no sangue) foram observados, usualmente em associação com distúrbios gastrintestinais, em particular diarreia. Síndrome da Lise Tumoral (destruição maciça de células malignas), às vezes fatal, foi relatada. Se você apresentar dor na lateral do seu corpo, ou redução da quantidade ou escurecimento da urina, você deve informar o seu médico imediatamente, uma vez que pode ser fatal à vida devido à falência dos rins e problemas cardíacos.

Distúrbios Musculoesqueléticos
Casos de miosite (inflamação dos músculos) foram reportados com o uso de docetaxel.

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 1.1013.0281

Farmacêutica Responsável:
Gisele Castrillon
CRF/SP nº 19.825

Fabricado 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 nº 44.363.661/0005-80

SAC
0800 773 0130

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 27/03/2023

INSTRUÇÕES DE PREPARO PARA UTILIZAR DOCETAXEL 20 mg/1,0 mL ou 80 mg/4,0 mL CONCENTRADO PARA INFUSÃO

NÃO utilize a formulação contendo dois frascos-ampola (concentrado para infusão e diluente) com a formulação contendo apenas um frasco-ampola (concentrado para infusão).

É IMPORTANTE QUE SE LEIA ATENTAMENTE ESTA INSTRUÇÃO NA SUA TOTALIDADE ANTES DO PREPARO DA SOLUÇÃO PARA INFUSÃO DE DOCETAXEL

1. FÓRMULA

Docetaxel concentrado para infusão é uma solução amarela clara a amarela-acastanhada, contendo 20 mg/mL de docetaxel em polissorbato 80 e álcool etílico (anidro) e ácido cítrico.

2. APRESENTAÇÕES

Docetaxel é apresentado em frascos-ampola.
Cada embalagem contém um frasco-ampola de docetaxel 20 mg/1,0 mL ou docetaxel 80 mg/4,0 mL solução concentrada para infusão.

Docetaxel deve ser conservado em temperatura abaixo de 25°C, protegido da luz. Nestas condições, o prazo de validade é de 24 meses tanto para docetaxel 20 mg/1,0 mL quanto para docetaxel 80 mg/4,0 mL.

2.1. Frasco-ampola de 20 mg/1,0 mL

- O frasco-ampola de docetaxel 20 mg/1,0 mL é de vidro incolor, fechado com lacre de alumínio.
- O frasco-ampola de docetaxel contém 20 mg de docetaxel (anidro) em 1,0 mL de solução de polissorbato 80 e álcool etílico (anidro).

2.2. Frasco-ampola de 80 mg/4,0 mL:

- O frasco-ampola de docetaxel 80 mg/4,0 mL é de vidro incolor, fechado com lacre de alumínio.
- O frasco-ampola de docetaxel contém 80 mg de docetaxel (anidro) em 4,0 mL de solução contendo polissorbato 80 e álcool etílico (anidro).

3. RECOMENDAÇÕES PARA O MANUSEIO SEGURO

Docetaxel é um agente antineoplásico e, assim como com outros compostos potencialmente tóxicos, deve-se ter cautela na manipulação e no preparo das soluções de docetaxel. É recomendado o uso de luvas.
Caso a solução de docetaxel concentrado ou solução para infusão entre em contato com a pele, lave a região imediata e completamente com água e sabão. Caso a solução de docetaxel concentrado ou solução para infusão entre em contato com membranas mucosas, lave-as imediata e completamente com água.

4. PREPARO DA SOLUÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

4.1. Preparo da solução para infusão

4.1.1. Pode ser necessário mais do que um frasco de docetaxel concentrado para infusão para se obter a dose necessária ao paciente. Retire assepticamente a quantidade necessária de solução concentrada (20 mg/mL) utilizando uma seringa calibrada com agulha de 21G.

Figura 4.1.1.

4.1.2. Transfira este volume, através de uma injeção única, para uma bolsa ou frasco de infusão com 250 mL de solução glicosilada a 5% ou solução de cloreto de sódio 0,9%. Caso seja necessária uma dose maior que 200 mg de docetaxel., utilize um volume superior de veículo de infusão, visando não exceder a concentração de 0,74 mg/mL de docetaxel.

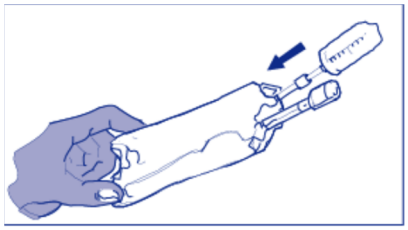

Figura 4.1.2.

4.1.3. Misture o conteúdo da bolsa ou frasco de infusão manualmente, utilizando movimento oscilante.

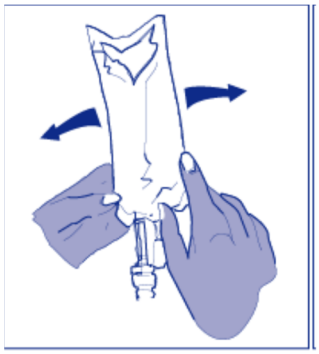

Figura 4.1.3

4.1.4. Uma vez adicionada, conforme recomendações, à bolsa de infusão, a solução para infusão de docetaxel, se armazenada abaixo de 25°C, é estável por 6 horas. A solução deve ser utilizada dentro de 6 horas (incluindo 1 hora de infusão intravenosa).
A estabilidade física e química da solução para infusão em uso, preparada conforme recomendado, foi demonstrada em bolsas que não contêm PVC por até 48 horas quando armazenada entre 2° e 8°C.

4.1.5. A solução para infusão de docetaxel é supersaturada, portanto, pode cristalizar com o tempo. Se aparecerem cristais, a solução não deve mais ser utilizada, devendo ser descartada.

5. INUTILIZAÇÃO DE MATERIAIS

Todos os materiais utilizados na diluição e administração de docetaxel devem ser descartados seguindo procedimento padrão.

6. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Câncer de mama
(Martin M, et al. N Engl J Med. 2005 Jun;352(22):2302-13)
Estudo randomizado, aberto, multicêntrico suporta o uso de docetaxel para o tratamento adjuvante nas pacientes com **câncer de mama operável com linfonodo positivo.** 1491 pacientes foram randomizadas para receber tanto docetaxel 75 mg/m^2, administrado 1 hora após doxorrubicina 50 mg/m^2 e ciclofosfamida 500 mg/m^2 (braço TAC) ou doxorrubicina 50 mg/m^2 seguida de fluoruracila 500 mg/m^2 e ciclofosfamida

500 mg/m^2 (braço FAC). Foi demonstrada uma sobrevida livre de doença significativamente mais longa para o braço TAC comparado com o braço FAC. A sobrevida global também foi significativamente maior no braço TAC com as pacientes tratadas com TAC que apresentaram uma redução de 30% no risco de morte comparado ao FAC (hazard ratio=0,70; 95% CI (0,53-0,91), p=0,008).

(GEICAM 9805) (N Engl J Med. 2010 Dec 2;363(23):2200-10)
Estudo randomizado, aberto, multicêntrico (GEICAM 9805) suportam o uso de docetaxel para o tratamento adjuvante de pacientes com **câncer de mama operável linfonodo-negativo com um ou mais fatores de alto risco.** (tamanho do tumor > 2 cm, idade < 35 anos, status negativo do receptor de hormônio, tumor grau 2 ou 3). 1060 pacientes foram randomizadas para receber ou TAXOTERE 75 mg/m2administrado 1 hora após doxorrubicina 50 mg/m^2 e ciclofosfamida 500 mg/m^2 (539 pacientes no braço TAC), ou doxorrubicina 50 mg/m^2 seguida de fluoruracila 500 mg/m^2 e ciclofosfamida 500 mg/m^2 (521 pacientes no braço FAC). Foi demonstrada sobrevida livre de doença significativamente mais longa para o braço TAC comparado ao braço FAC. Sobrevida global mediana também foi mais longa no braço TAC com pacientes tratadas com TAC apresentando uma redução de 24% no risco de morte em comparação ao FAC, porém sem significância estatística, até o momento do acompanhamento de follow-up do estudo (hazard ratio=0,76, 95% IC (0,46-1,26), p=0,29).

(Estudo BCIRG 006 – SABCS 2006, Abstract: 52 e Slamon D, et al. SABCS 2009. Abstract 62)
A eficácia e segurança de **TAXOTERE em associação com trastuzumabe** foram avaliadas no tratamento adjuvante para pacientes com câncer de mama operável cujos tumores superexpressam HER2 (com linfonodo positivo e linfonodo negativo de alto risco). Um total de 3.222 mulheres foram randomizadas no estudo e 3.174 foram tratadas com AC-T, ACTH ou TCH. Sobrevida Livre de Doença (DFS) foi o endpoint primário e a Sobrevida Global (OS) foi o endpoint secundário. TAXOTERE e trastuzumabe administrados simultaneamente como parte dos regimes de tratamento adjuvante baseado em antraciclina (AC-TH) ou sem antraciclina (TCH) prolongou significativamente e estatisticamente ambos DFS e OS comparado com o braço controle (AC-T). A redução relativa no risco de morte foi 42% (p=0,0024) e 34% (p=0,0182) para os braços AC-TH e TCH, respectivamente, comparados com o braço AC-T.

(Nabholtz JM, et al. J Clin Oncol. 2003 May;21(6):968-75)
Estudo fase III randomizado, envolvendo 429 pacientes com **câncer de mama metastático** não tratados previamente foi realizado com doxorrubicina (50 mg/m^2) em associação com docetaxel (75 mg/m^2) (grupo AT) versus doxorrubicina (60 mg/m^2) em associação com ciclofosfamida (600 mg/m^2) (grupo AC). O tempo para progressão foi significativamente mais prolongado no grupo do docetaxel comparado ao grupo controle, p = 0,0138. A taxa de resposta global foi significativamente maior no grupo do docetaxel (59,3%) comparado ao grupo controle (46,5%), p=0,009.

(Jones SE, et al. J Clin Oncol. 2005 Aug;23(24):5542-51)
Dois estudos comparativos, fase III randomizados, envolvendo 326 pacientes com **câncer de mama metastático** que falharam aos agentes alquilantes ou 392 que falharam às antraciclinas. Em pacientes que falharam a agentes alquilantes, docetaxel foi comparado à doxorrubicina (75 mg/m^2 a cada 3 semanas). O tempo de sobrevida global foi: docetaxel 15 meses versus 14 meses, p =0,38 / A taxa de resposta foi: docetaxel 52% versus 37%, p=0,01 / O tempo de resposta foi: docetaxel 12 semanas versus 23 semanas, p=0,007.
Em pacientes que falharam à antraciclina, docetaxel foi comparado à associação de mitomicina C e vinblastina (12 mg/m^2 a cada 6 semanas e 6 mg/ m^2 a cada 3 semanas): O tempo de sobrevida global foi: docetaxel 11 meses versus 9 meses, p =0,01 / A taxa de resposta foi: docetaxel 33% versus 12%, p=0,0001.
Um estudo de fase III aberto, multicêntrico, randomizado foi conduzido para comparar docetaxel e paclitaxel no tratamento do **câncer de mama avançado** nas pacientes cuja terapia prévia deveria ter incluído uma antraciclina. Um total de 449 pacientes foram randomizadas para receberem ou docetaxel 100 mg/m^2 ou paclitaxel 175 mg/m^2.

Tabela 1 – Eficácia de TAXOTERE versus paclitaxel no tratamento de câncer de mama avançado (análise comintenção de tratamento, ao menos que especificado).

Desfecho Endpoint	TAXOTERE 100 mg/m^2	paclitaxel 175 mg/m^2	Valor de p (não ajustado)
Mediana de sobrevida (meses) 95% IC	15,3 (13,3 – 18,5)	12,7 (10,5 – 14,8)	0,03

* Taxa de resposta global (ORR) (%) 95% IC	32,0 (25,9 – 38,1)	25,0 (19,3 – 30,7)	0,10

* Endpoint estudo primário

(Shaughnessy J, et al. J Clin Oncol. 2002; 20(12):2812-23)
Estudo clínico fase III controlado, randomizado, multicêntrico suportam o uso de **TAXOTERE em associação com capecitabina** para o tratamento de pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático após falha de quimioterapia citotóxica, incluindo uma antraciclina. Neste estudo, 255 pacientes foram randomizados para tratamento com TAXOTERE e capecitabina). Foram randomizados 256 pacientes para o tratamento com TAXOTERE em monoterapia. A sobrevida foi superior no grupo da associação TAXOTERE + capecitabina (p=0,0126). Sobrevida mediana foi de 442 dias (TAXOTERE + capecitabina) comparada à 352 dias (TAXOTERE em monoterapia). A taxa de resposta objetiva global em toda população randomizada (avaliação do investigador) foi de 41,6% (TAXOTERE + capecitabina) comparado à 29,7% (TAXOTERE em monoterapia); p= 0,0058. Tempo para progressão da doença ou morte foi superior na associação TAXOTERE + capecitabina (p<0,0001). O tempo mediano para progressão foi 186 dias (TAXOTERE + capecitabina) comparado à 128 dias (docetaxel em monoterapia).

(Marty M, et al. J Clin Oncol. 2005 Jul;23(19):4265-74)
Foi estudada a associação de **TAXOTERE com trastuzumabe** para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático cujos tumores superexpressam HER2 e que previamente não receberam quimioterapia para doença metastática. 186 pacientes receberam docetaxel com ou sem trastuzumabe; 60% das pacientes receberam anteriormente quimioterapia adjuvante baseada em antraciclina. Os resultados de eficácia estão resumidos na seguinte tabela:

Tabela 2 – Sumário de resultados de eficácia – TAXOTERE em combinação com TRASTUZUMABE

Parâmetro	TAXOTERE em associação com trastuzumabe1	TAXOTERE n = 941
Taxa de resposta (95% IC)	61% (50-71)	34% (25-45)
Sobrevida mediana (meses) (95% IC)	30,5[2] (26,8-ne)	22,1[2] (17,6-28,9)

[1] posição de análise completa (intenção de tratamento)
[2] sobrevida mediana estimada

Câncer de pulmão de não-pequenas células
(Roszkowski K et al. Lung Cancer. 2000 Mar;27(3):145-57)
Estudo fase III comparando docetaxel adicionado a melhor tratamento de suporte (BSC) versus melhor tratamento de suporte, à pacientes com doença localmente avançada (estágio IIIb) e metastática (IV). A sobrevida global foi significativamente mais prolongada em pacientes no grupo do docetaxel (p=0,026) comparada aos pacientes do grupo que recebeu apenas BSC. A taxa de sobrevida de 1 ano foi de 25 % para docetaxel comparado a 16% para BSC. A taxa de resposta global nos pacientes avaliáveis foi de 19,6% com uma duração mediana de resposta de 37,1 semanas.

(Fossella F, et al. J Clin Oncol. 2003 Aug;21(16):3016-24)
Estudo fase III, 1218 pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células no estágio IIIB não ressecado ou IV e sem quimioterapia prévia foram randomizados para receber tanto docetaxel 75 mg/m^2 por infusão de 1 hora seguido imediatamente por cisplatina (Cis) 75 mg/m^2 por 30-60 minutos a cada 3 semanas, quanto docetaxel 75 mg/m^2 por infusão de 1 hora seguido imediatamente por carboplatina (Cb) (AUC 6 mg/mL.min) por 30-60 minutos a cada 3 semanas ou vinorelbina (V) 25 mg/m^2 administrado por 6-10 minutos nos dias 1, 8, 15, 22 seguido por Cis 100 mg/m^2 administrado no dia 1 dos ciclos repetidos a cada 4 semanas. A sobrevida mediana no grupo TAXOTERE + Cis foi de 11,3 meses comparado com 10,1 meses no grupo V + Cis, a taxa de sobrevida em 2 anos foi 21% e 14% respectivamente. *Hazard ratio* foi 1,183 a favor de docetaxel + Cis (95% IC = 1,008 – 1,388). A taxa de resposta global foi mais elevada no grupo docetaxel + Cis comparada ao grupo vinorelbina + cisplatina (31,6% *vs*. 24,5%). A duração mediana de resposta foi comparável entre os 2 grupos (32 semanas *vs*. 34 semanas), assim como o tempo para progressão mediano (22,0 semanas *vs*. 23,0 semanas).

(Fossella F, et al. J Clin Oncol. 2000 Jun;18(12):2354-62)
Em um estudo multicêntrico fase III, 373 pacientes foram randomizados em três grupos de tratamento: A) docetaxel 100 mg/m^2 (D/100) [n=125] por infusão IV de 1 hora a cada 3 semanas ou, B) docetaxel 75 mg/m^2 (D/75) [n=125] por infusão IV de 1 hora a cada 3 semanas ou, C) de acordo com escolha do médico, tanto vinorelbina (30 mg/m^2 [n=89] por infusão IV nos dias 1, 8 e 15 repetidos a 3 semanas), quanto ifosfamida (2 g/m^2 [n=34] nos dias 1, 2 e 3 repetidos a cada 3 semanas). A taxa de sobrevida em 1 ano é maior em cada grupo do docetaxel (32%) comparado à 10% no grupo controle de vinorelbina (V) ou isofosfamida (I). Entre os pacientes que foram acompanhados por no mínimo 1 ano antes de quimioterapia subsequente, a sobrevida em 1 ano foi significativamente diferente a favor do grupo do docetaxel (16% com vida) comparado ao grupo V ou I (5% com vida) [p=0,023]. Taxa de resposta para o grupo D/100 foi significativa e estatisticamente maior que o grupo controle V/I na análise dos pacientes avaliáveis (11,9% versus 1,0%; p= 0,001). No grupo D/75, a taxa de resposta foi também significativa e estatisticamente maior que o grupo controle V/I (7,5% versus 1,0%; p=0,036).

(Shepherd F, et al. J Clin Oncol. 2000 May;18(10):2095-103)
Em um segundo estudo multicêntrico fase III, 204 pacientes foram randomizados dentro de dois grupos de tratamento: - Docetaxel 100 [n=49] ou 75 [n=55] mg/m^2 de infusão intravenosa de 1 hora a cada 3 semanas comparado a melhor tratamento de suporte (BSC) [n=100]. A sobrevida mediana foi de 7,2 meses para os pacientes tratados nos grupos com docetaxel, comparado à 4,6 meses para os pacientes que receberam tratamento de suporte (p=0,14). No entanto, nos pacientes tratados com docetaxel a 75 mg/m^2, a sobrevida global foi significativamente mais prolongada (p= 0,016) em favor do grupo do docetaxel, comparado ao grupo BSC, com sobrevida mediana de 9 meses versus 4,6 meses, respectivamente. A sobrevida em 1 ano foi também significativamente mais prolongada (p= 0,016) com docetaxel (40%) comparada ao grupo BSC (16%). A taxa de resposta global foi 7,6% nos pacientes avaliáveis, e a mediana da duração de resposta foi de 26,1 semanas.

Câncer de ovário
(Aapro MS, et al. Ann Oncol. 1994; 5(5):508 (abstract) / Francis P, et al. J Clin Oncol. 1994 Nov;12(11):2301-8 / ; Piccart MJ, et al. Clin Cancer Res. 1995 May; 87(9):676-81 / Kavanagh JJ, et al. Clin Cancer Res. 1996 May;2(5):837-42)
A segurança e eficácia de docetaxel foi avaliada em quatro estudos Fase II em mulheres com câncer de ovário avançado refratário à platina. **No total, 340 pacientes foram incluídas, todas tendo sido tratadas previamente com cisplatina ou carboplatina e portadoras de doença recorrente ou progressiva.** As taxas de resposta global entre os quatro estudos clínicos individuais variaram de 26 a 40%. Quando os dados de resposta dos quatro estudos foram compilados, houve 14 respostas completas e 79 respostas parciais entre os 315 pacientes avaliáveis, resultando em uma taxa de resposta global de 30% (IC 95%: 19–36%) A duração mediana da resposta e a sobrevida mediana nos quatro estudos individuais variou de 4,5 a 6,7 meses e de 8 a 10,4 meses, respectivamente.

Câncer de próstata
(Tannock IF, et al. N Engl J Med. 2004 Oct;351(15):1502-12)
a) Câncer de próstata metastático resistente à castração
Estudo fase III (TAX327) multicêntrico randomizado de docetaxel em associação com prednisona ou prednisolona em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração. Um total de 1006 pacientes com KPS>60 foram randomizados nos seguintes grupos de tratamento: A) Docetaxel 75 mg/m^2 a cada 3 semanas por 10 ciclos ou B) Docetaxel 30 mg/m^2 administrado semanalmente nas 5 primeiras semanas em um ciclo de 6 semanas por 5 ciclos ou C) Mitoxantrona 12 mg/m^2 a cada 3 semanas por 10 ciclos. Pacientes que receberam docetaxel a cada três semanas demonstraram significativo prolongamento da sobrevida global comparada àqueles tratados com mitoxantrona. O aumento na sobrevida observado no grupo semanal de docetaxel não foi estatisticamente significativo comparado ao grupo controle mitoxantrona. Endpoints de eficácia para o grupo do docetaxel comparados ao grupo controle estão resumidos na tabela a seguir:

Tabela 3 – Eficácia de TAXOTERE no tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (análise por intenção de tratamento)

Desfecho *Endpoint*	TAXOTERE a cada 3 semanas	TAXOTERE a cada semana	Mitoxantrona a cada 3 semanas
Mediana de sobrevida (meses)	18,9	17,4	16,5
Taxa de resposta PSA (%)	45,4	47,9	31,7
Taxa de resposta para dor (%)	34,6	31,2	21,7
Índice de resposta tumoral (%)	12,1	8,2	6,6

b) Câncer de próstata localmente avançado e de alto risco ou câncer de próstata metastático hormônio-sensível

Estudo fase II-III (STAMPEDE – MRC PR08) multicêntrico randomizado de docetaxel sob cuidados básicos em pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-sensível ou localmente avançado (alto risco). Um total de 2962 pacientes masculinos foram distribuídos em 4 grupos de tratamento, incluindo os seguintes grupos de tratamento de interesse: cuidados básicos + docetaxel 75 mg/m², administrado a cada 3 semanas por 6 ciclos, e cuidados básicos isolados.

O regime de docetaxel foi administrado em combinação com prednisona ou prednisolona 10 mg por dia continuamente.

No geral, 61% dos pacientes que receberam docetaxel em combinação com cuidados básicos ou cuidados básicos isolados, apresentavam câncer de próstata metastático.

A sobrevida global mediana foi clinicamente e significativamente mais longa no grupo de tratamento de docetaxel do que no grupo cuidados básicos isolados, com uma média de sobrevida global de 10 meses a mais com a adição de docetaxel aos cuidados básicos (HR 0,78, p=0,006). Em pacientes com câncer de próstata metastático, a média de sobrevida global foi significativamente maior no grupo de tratamento com docetaxel do que no grupo sob cuidados básicos, com uma média de sobrevida global 15 meses maior com a adição de docetaxel aos cuidados básicos (HR 0,76, p=0,005). Endpoints de eficácia para o braço TAXOTERE *versus* o braço controle estão resumidos a seguir:

Tabela 4 – Eficácia de TAXOTERE em combinação com prednisona ou prednisolona e cuidados básicos no tratamento de pacientes com câncer de próstata localmente avançado de alto risco ou de câncer de próstatametastático hormônio-sensível. (STAMPEDE-MRC PR08)

Desfecho *Endpoint*	TAXOTERE + cuidados básicos	Cuidados básicos isolado
Número de pacientes	592	1184
Mediana de sobrevida global (meses)		
Todos os pacientes	81	71
Taxa de risco (*hazard ratio*)	0,78	-
IC 95%	(0,66 – 0,93)	-
p-valor[a]	0,006	-
Pacientes com câncer de próstata metastático	60	45
Taxa de risco (*hazard ratio*)	0,76	-
IC 95%	(0,62 – 0,92)	-
p-valor[a]	0,005	-
Sobrevida livre de falha[b]		
Média (meses)	37	20
Taxa de risco (*hazard ratio*)	0,61	-
IC 95%	(0,53 – 0,70)	-
p-valor[a]	< 0,001	-

[a] Teste de classificação log-rank

[b] Sobrevida livre de falhas: tempo da randomização da primeira evidência até pelo menos uma das seguintes: falha bioquímica; progressão local, em gânglios linfáticos ou em metástases à distância; ou morte por câncer de próstata, onde a falha bioquímica foi definida como um aumento do PSA de 50 % acima do nadir dentro de 24 semanas e acima de 4 ng/mL e confirmado por reteste ou tratamento.

c) Câncer de próstata metastático hormônio-sensível
A segurança e eficácia de TAXOTERE, administrada no início da terapia de privação androgênica (ADT) em pacientes com câncer de próstata sensível a hormônios metastáticos foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado de Fase III (CHAARTED - E3805). Um total de 790 homens foram alocados para os 2 grupos de tratamento : ADT + docetaxel 75 mg/m² administrado no início da ADT, administrado a cada 3 semanas durante 6 ciclos; e ADT isolada.
A mediana da sobrevida global foi significativamente maior no grupo de tratamento com docetaxel do que no grupo de ADT isolada, com uma média de sobrevida global de 13,6 meses a mais com a adição do docetaxel à ADT (taxa de risco 0,61, p< 0,001). Os endpoints de eficácia para o braço DOCETAXEL versus o braço controle, estão resumidos na tabela a seguir:

Tabela 5 – Eficácia de TAXOTERE e ADT no tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-sensível (CHAARTED – E3805)

Desfecho *Endpoint*	**TAXOTERE + ADT**	**ADT isolada**
Número de pacientes	397	393
Mediana de sobrevida global (meses)		
Todos os pacientes	57,6	44,0
Taxa de risco (*hazard ratio*)	0,61	-
IC 95%	(0,47 – 0,80)	-
p-valor[a]	< 0,001	-
Pacientes com doença de grande volume[b] (meses)	49,2	32,2
Taxa de risco (hazard ratio)	0,60	-
IC 95 %	(0,45 – 0,81)	-
p-valora	< 0,001	-
Resposta de PSA < 0,2 ng/mL, em 6 meses – N(%)	127(32,0)	77(19,6)
p-valor[a]	< 0,001	-
Resposta de PSA < 0,2 ng/mL, em 12 meses – N(%)	110(27,7)	66(16,8)
p-valor[a]	< 0,001	-
Sobrevida Livre de Progressão		
Mediana (meses)	19,8	11,6
IC 95%	16,7 – 22,8	10,8 – 14,3
Taxa de risco (hazard ratio) ajustada	0,60	
IC 95 %	0,51 – 0,72	
p-valor[a]	< 0,001	
Resposta de PSA** em 6 meses – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-valor[a*]	< 0,001	-
Resposta de PSA ** em 12 meses – N(%)	110 (27,7)	66(16,8)
p-valor[a]	< 0,001	-
Tempo da randomização até PSA ou progressão clínica[o]		
Mediana (meses)	20,2	11,7
IC 95 %	(17,2 – 23,6)	(10,8 – 14,7)
Taxa de risco (hazard ratio) ajustada	0,61	-
IC 95 %	(0,51 – 0,72)	-
p-valor[a]	< 0,0001	-
Tempo de progressão clínica		
Mediana (meses)	33,0	19,8
IC 95 %	(27,3 – 41,2)	(17,9 – 22,8)
Taxa de risco (hazard ratio) ajustada	0,61	-
IC 95 %	(0,50 – 0,75)	-
p-valora	< 0,0001	-
Análise de acompanhamento de longo prazo		

Mediana de acompanhamento		
Todos os pacientes	53.7	53.7
Sobrevida Global Mediana		
Todos os pacientes	57.6	47.2
IC 95%	(52.0-63.9)	(41.8-52.8)
Taxa de risco (hazard ratio) ajustada	0.72	
IC 95%	(0.59 – 0.89)	
p-valor	0,0018	
Tempo da randomização até PSA ou progressão clínica		
Mediana (meses)	19.4	11.7
IC 95%	(16.8 – 22.6)	(10.8-14-4)
Taxa de risco (hazard ratio)	0.61	
IC 95%	(0,52-0,73)	
p-valora*	<0.001	
Tempo para progressão clínica		
Mediana (meses)	33.0	19.8
IC 95%	(29.1 – 40.9)	(17.8-22.5)
Taxa de risco (hazard ratio) ajustada	0.62	
IC 95%	IC 95% (0.51 – 0.75)	
p-valora* <0.001	p-valora* <0.001	

[a] Tempo para as variáveis do evento: teste de log-rank estratificado.
Variáveis da taxa de resposta: Teste exato de Fischer.
*valor-p para fins descritivos.

** Resposta de PSA: resposta ao antígeno específico da próstata: nível de PSA <0,2 ng / mL medido por duas medições consecutivas com pelo menos 4 semanas de intervalo.

[b] A doença de grande volume foi definida como a presença de metástases viscerais, ou ≥ a 4 lesões ósseas e no mínimo uma lesão, além dos corpos vertebrais ou pelve em oposição à doença de baixo volume.
c O tempo para o câncer de próstata resistente à castração = tempo desde a randomização até a progressão do PSA ou progressão clínica (ou seja, aumento das metástases ósseas sintomáticas, progressão de acordo com os critérios RECIST ou deterioração clínica devido ao câncer de acordo com a opinião do investigador), o que ocorrer primeiro.
d Progressão clínica = o tempo desde a randomização até a progressão clínica, ou seja, aumento dos sintomas de metástases ósseas; progressão de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos, versão 1.0; ou deterioração clínica devido ao câncer , de acordo com a opinião do investigador.

Outros parâmetros de benefício clínico
Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos de tratamento para Qualidade Global de Vida no estudo TAX 327 (câncer de próstata metastático resistente à castração).

Adenocarcinoma gástrico
(Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol. 2006 Nov;24(31):4991-7)
Um estudo randomizado, aberto, multicêntrico foi conduzido para avaliação de segurança e de eficácia de docetaxel para o tratamento de pacientes com adenocarcinoma gástrico avançado, incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica, que não receberam quimioterapia prévia para a doença avançada. Um total de 445 pacientes com KPS>70 foram tratados com docetaxel (T) (75 mg/m^2 no dia 1) em combinação com cisplatina (C) (75 mg/m^2 no dia 1) e fluoruracila (F) (750 mg/m^2 por dia por 5 dias) ou cisplatina (100 mg/m^2 no dia 1) e fluoruracila (1000 mg/m^2 por dia por 5 dias). A sobrevida global foi significativamente mais longa (p=0,0201) a favor do braço TCF com um risco de redução de mortalidade de 22,7% (sobrevida global mediana de 9,2 meses no braço TCF versus 8,6 meses no braço CF). As taxas de resposta global (resposta completa + resposta parcial) foram 36,7% no braço tratado com TCF e 25,4% no braço tratado com CF, com uma diferença estatisticamente significante (p=0,0106).

Câncer de cabeça e pescoço

(Vermoken J, et al. N Engl J Med. 2007 Oct;357(17):1695-704).
A segurança e eficácia de TAXOTERE no tratamento de indução de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (SCCHN) foi avaliada no estudo de fase III, randomizado, aberto, multicêntrico (TAX 323). Neste estudo, 358 pacientes com SCCHN inoperável localmente avançado e com estado de desempenho WHO 0 ou 1, foram randomizados para um dos dois braços de tratamento. Os pacientes no braço DOCETAXEL receberam docetaxel (T) 75 mg/m^2 seguido de cisplatina (P) 75 mg/m^2 no dia 1, seguido de fluoruracila (F) 750 mg/m^2 por dia em infusão contínua nos dias 1-5. Os pacientes no braço comparador receberam cisplatina (P) 100 mg/m^2 no dia 1, seguido por fluoruracila (F) 1000 mg/m^2 em infusão contínua nos dias 1-5. O endpoint primário neste estudo, a sobrevida livre de progressão (PFS) foi significativamente maior no braço TPF comparado com o braço PF, p= 0,0042 (PFS mediano: 11,4 vs. 8,3 meses, respectivamente) com um tempo de acompanhamento mediano global de 33,7 meses. A sobrevida mediana global foi também, significativamente maior a favor do braço TPF comparado ao braço PF (OS mediana: 18,6 vs. 14,5 meses, respectivamente) com uma redução no risco de mortalidade de 28%, p= 0,0128.

(Posner M, et al. N Engl J Med. 2007 Oct;357(17):1695-704)
A segurança e eficácia de TAXOTERE no tratamento de indução de pacientes com SCCHN localmente avançado (não ressecável, cura cirúrgica baixa ou preservação do órgão) foi avaliado num estudo de fase III, randomizado, multicêntrico, aberto (TAX 324). Neste estudo, 501 pacientes, com SCCHN localmente avançado e um estado de desempenho WHO de 0 ou 1, foi randomizado para 1 dos 2 braços. Os pacientes do braço docetaxel receberam docetaxel (T) 75 mg/m^2 por infusão IV no dia 1 seguido de cisplatina (P) 100 mg/m^2 administrada por infusão IV de 30 minutos a três horas, seguido por infusão contínua IV de fluoruracila (F) 1000 mg/m^2/dia do dia 1 ao dia 4. Os pacientes no braço comparador receberam cisplatina (P) 100 mg/m^2 por infusão IV de 30 minutos a 3 horas no dia 1 seguido por infusão contínua IV de fluoruracila (F) 1000 mg/m^2/dia do dia 1 ao dia 5. O endpoint de eficácia primário neste estudo, sobrevida global (OS) foi significativamente mais longo (teste long-rank, p=0,0058) com o regime contendo docetaxel comparado ao PF (mediana OS: 70,6 versus 30,1 meses respectivamente), com uma redução do risco de 30% na mortalidade comparada ao PF (*hazard ratio* (HR) = 0,70, 95% intervalo de confiança (CI) = 0,54 – 0,90). O endpoint secundário, PFS, demonstrou uma redução do risco de 29% de progressão ou morte e uma melhora de 22 meses no PFS mediano (35,5 meses para TPF e 13,1 para PF). Isto também foi estatisticamente significante com um HR de 0,71; 95% CI 0,56 – 0,90; teste de log-rank p=0,004.

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data da Aprovação**	**Itens da bula**	**Versões**	**Apresentações relacionadas**
07/08/2017	1648721/17-4	10459 - Genérico - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão inicial de Texto de Bula	VP e VPS	20 MG/ML SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 1 ML 20 MG/ML SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 4 ML
21/08/2018	0821500/18-6	10452 - Genérico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres legais	VP e VPS	20 MG/ML SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 1 ML 20 MG/ML SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 4 ML
18/01/2019	0049914/19-5	10452 - Genérico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	25/10/2018	1030210/18-7	10451 - Medicamento Novo - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	25/10/2018	O que devo saber antes de usar este medicamento?; Quais os males que este medicamento pode causar?; Advertências e precauções; Reações adversas	VP e VPS	20 MG/ML SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 1 ML 20 MG/ML SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 4 ML
17/04/2019	0348034/19-8	10452 - Genérico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	22/01/2019	0064750/19-1	10451 - Medicamento Novo - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	22/01/2019	Para que este medicamento é indicado?; O que devo saber antes de usar este medicamento?; Quais os males que este medicamento pode me causar?; Indicações; Advertências e precauções; Posologia e modo de usar; Reações adversas	VP e VPS	20 MG/ML SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 1 ML 20 MG/ML SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 4 ML
05/08/2019	1930795/19-1	10452 - Genérico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/05/2019	0440522/19-6	10451 - Medicamento Novo - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/04/2019	O que devo saber antes de usar este medicamento?; Quais os males que este medicamento pode me causar?; Advertências e precauções; Reações adversas	VP e VPS	20 MG/ML SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 1 ML 20 MG/ML SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 4 ML
17/12/2019	3483362/19-5	10452 - Genérico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/12/2019	3359077/19-0	10451 - Medicamento Novo - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/12/2019	O que devo saber antes de usar este medicamento?; Quais os males que este medicamento pode me causar?; Advertências e Precauções; Reações adversas	VP e VPS	20 MG/ML SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 1 ML 20 MG/ML SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 4 ML
09/04/2021	1363507/21-7	10452 - Genérico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/10/2020	3430349/20-6	70698 - AFE/AE - Alteração - Responsável Técnico (Automático) - Exceto Farmácia e Drogaria	06/10/2020	Quais os males que este medicamento pode me causar?; Instruções de preparo; Advertências e Precauções; Cuidados de armazenamento do medicamento; Reações adversas; Dizeres Legais	VP e VPS	20 MG/ML SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 1 ML 20 MG/ML SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 4 ML
02/09/2022	4642625/22-4	10452 - Genérico - Notificação de Alteração	NA	NA	NA	NA	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	20 MG/ML SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 1 ML

		de Texto de Bula - RDC 60/12					8.Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 3.Características Farmacológicas 5. Advertências e precauções		20 MG/ML SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 4 ML
06/06/2023	Versão atual	10452 - Genérico - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	NA	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Resultados de eficácia 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 2. Resultados de eficácia 5. Advertências e precauções 6. Resultados de eficácia 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP e VPS	20 MG/ML SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 1 ML 20 MG/ML SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 4 ML