

DOCELIBBS[®]
(docetaxel tri-hidratado)

Libbs Farmacêutica Ltda.

Solução injetável pronta para uso

20 mg/1,0 mL, 80 mg/4,0 mL e 120 mg/6,0 mL

DOCELIBBS®
docetaxel tri-hidratado

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição para infusão contendo 20 mg/mL (solução para administração parenteral após diluição): embalagem com 1 frasco-ampola com 1,0 mL de solução injetável (Docelibbs® 20 mg).

Solução para diluição para infusão contendo 20 mg/mL (solução para administração parenteral após diluição): embalagem com 1 frasco-ampola com 4,0 mL de solução injetável (Docelibbs® 80 mg).

Solução para diluição para infusão contendo 20 mg/mL (solução para administração parenteral após diluição): embalagem com 1 frasco-ampola com 6,0 mL de solução injetável (Docelibbs® 120 mg).

USO INTRAVENOSO (IV)
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Docelibbs® 20 mg/1,0mL: Cada frasco-ampola contém docetaxel tri-hidratado, equivalente a 20 mg de docetaxel (anidro) em 1,0 mL de solução 50/50 (v/v) de polissorbato 80/álcool etílico e ácido cítrico.

Docelibbs® 80 mg/4,0mL: Cada frasco-ampola contém docetaxel tri-hidratado, equivalente a 80 mg de docetaxel (anidro) em 4,0 mL de solução 50/50 (v/v) de polissorbato 80/álcool etílico e ácido cítrico.

Docelibbs® 120 mg/6,0mL: Cada frasco-ampola contém docetaxel tri-hidratado, equivalente a 120 mg de docetaxel (anidro) em 6,0 mL de solução 50/50 (v/v) de polissorbato 80/álcool etílico e ácido cítrico.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é destinado aos tratamentos de:

- Câncer de mama

Câncer de mama adjuvante

Docelibbs® 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).

Docelibbs® 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.

A doxorrubicina e ciclofosfamida seguida de **Docelibbs®** 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).

Docelibbs® 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

Docelibbs® 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.

Docelibbs® 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.

Docelibbs® 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.

Docelibbs® 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

Docelibbs® 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.

Docelibbs® 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 item “8. Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

- Câncer de ovário

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

- Câncer de próstata

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

Docelibbs® 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)

Docelibbs® 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

Docelibbs® 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 **Docelibbs®** 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?

Docelibbs® 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/mm³;
- Quando houver contraindicações a outros fármacos, estas também são aplicadas quando associados com **Docelibbs®**.
- 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

Docelibbs® 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 **Docelibbs®**, a menos que contraindicado, pode reduzir a incidência e a severidade da retenção de líquidos, assim como a severidade das reações alérgicas.

Docelibbs® pode causar eventos adversos sérios, incluindo morte.

A chance de morte em pessoas recebendo **Docelibbs®** é mais alta nos seguintes casos:

- Se o paciente tem problemas relacionados ao fígado;
- Se o paciente recebe doses elevadas de **Docelibbs®**;
- 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 em que 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 **Docelibbs®**.

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 **Docelibbs®**, 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 **Docelibbs®** 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/mm³ (vide item “6. 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 doxorubicina 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 exemplo, 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 (doxorubicina ou epirubicina). Tal reação mostrou-se de moderada a severa e foi associada com morte (vide item “8. 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 doxorubicina, 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 relatado 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 mieloide aguda, síndrome mielodisplásica (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 item “8. 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 ao 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 **Docelibbs®** e por dois meses após a interrupção de **Docelibbs®**. As medidas contraceptivas devem ser tomadas por homens durante o tratamento com **Docelibbs®** e por quatro meses após a interrupção de **Docelibbs®** (vide item “4. O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

Excipientes

A quantidade de álcool etílico no **Docelibbs®** 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 epilepsia.

Devem ser considerados possíveis efeitos sobre o Sistema Nervoso Central.

A quantidade de álcool etílico no **Docelibbs®** pode alterar o efeito de outros medicamentos.

A quantidade de álcool etílico no **Docelibbs®** 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 álcool etílico no **Docelibbs®** 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

O docetaxel pode causar dano ao feto quando administrado a mulheres grávidas. Portanto, **Docelibbs®** 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 item “3. Quando não devo usar este medicamento?”).

Docelibbs® 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 **Docelibbs®** e deve utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com **Docelibbs®** e dois meses após o fim do tratamento com **Docelibbs®**, pois **Docelibbs®** pode ser prejudicial para o feto. Se uma gravidez ocorrer durante o tratamento com **Docelibbs®**, você deve informar ao seu médico imediatamente.

- Homens: se você é um homem e está sendo tratado com **Docelibbs®**, você não deve se tornar pai e deve utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com **Docelibbs®** e quatro meses após o fim do tratamento com **Docelibbs®**. É recomendado procurar aconselhamento sobre conservação de esperma antes do tratamento com **Docelibbs®** porque **Docelibbs®** pode alterar a fertilidade masculina.

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

Você não deve amamentar quando estiver em tratamento com **Docelibbs®**.

A quantidade de álcool etílico no **Docelibbs®** 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 **Docelibbs®** em pacientes idosos. No caso de associação de **Docelibbs®** 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 doxorubicina 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 $\geq 10\%$ maior que em pacientes com 65 anos ou mais comparados a pacientes mais jovens.

No estudo com pacientes com câncer de próstata metastático 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 $\geq 10\%$ 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 álcool etílico no **Docelibbs®** 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 **Docelibbs®** 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 **Docelibbs®** pode aumentar, como uma consequência da redução do metabolismo. Se o uso concomitante de um potente inibidor da 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 **Docelibbs®** 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 ao seu médico se você está tomando, ou tomou recentemente, qualquer outro medicamento, incluindo medicamentos obtidos sem prescrição médica. **Docelibbs®** ou a outra medicação podem não funcionar tão bem quanto esperado e você pode estar mais suscetível a eventos adversos.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Docelibbs® é uma solução límpida, amarela e livre de partículas visíveis.

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

O congelamento não afeta adversamente o produto.

Não é recomendado o contato da solução injetável não diluída com equipamento ou dispositivos plastificantes de PVC utilizados para preparar soluções para infusão.

Uma vez adicionada à bolsa de infusão contendo PVC, conforme recomendações, a solução para infusão de **Docelibbs®** é estável por 9 horas (incluindo 1 hora de infusão intravenosa) se armazenada em temperatura abaixo de 25 °C e entre 2 °C e 8 °C (não armazenar em freezer). A solução deve ser utilizada dentro de 9 horas (incluindo 1 hora de infusão intravenosa). Adicionalmente, a estabilidade física e química da solução para infusão, quando preparada em bolsa livre de PVC conforme recomendado, foi demonstrada por até 48 horas (incluindo 1 hora de infusão intravenosa) quando armazenada entre 2 °C e 8 °C e por 9 horas (incluindo 1 hora de infusão intravenosa) se armazenada em temperatura abaixo de 25 °C (não armazenar em freezer). A solução injetável de **Docelibbs®** é supersaturada, desta forma, pode cristalizar com o tempo. Se aparecerem cristais, a solução não deve mais ser utilizada, devendo ser descartada.

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.

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 do 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, ou cirurgião-dentista.

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/m²;
- Comuns: infecções severas (4,6%) associadas com a contagem de neutrófilos < 500 células/mm³, 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/m²);
- Incomum: trombocitopenia severa (0,2%); leucemia mieloide 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/m² 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/m², foram relatados com menor frequência (5,9%).

Em alguns casos vários fatores como infecções simultâneas, uso concomitante de medicamentos e doenças pré-existentes pode ter contribuído para o desenvolvimento destas reações.

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 SSJ e NET 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/m² 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 item “4. O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

Em pacientes tratados com 100 mg/m² de docetaxel em monoterapia, a dose cumulativa mediana para interrupção do tratamento foi superior a 1.000 mg/m² 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/m²), quando comparados aos pacientes sem pré-medicação (dose cumulativa mediana: 489,7 mg/m²); 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 gastrointestinais foram relatadas em pacientes que receberam docetaxel em monoterapia na dose de 100 mg/m²:

- 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/m² 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/m² 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/m² 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/m² 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 em 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 doxorubicina 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 período do tratamento em 744 pacientes com câncer de mama linfonodo-positivo que foram tratados com docetaxel 75 mg/m² 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%), enjojo (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%), enjojo 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/m²) em combinação com doxorrubicina (50 mg/m²) e ciclofosfamida (500 mg/m²) (TAX316).

- Muito comuns: (Eventos persistentes do início do tratamento até o período de acompanhamento) alopecia (perda de cabelos e pelos): 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) linfedema (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 pelos): 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) linfedema (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/m² a cada 3 semanas em associação com doxorrubicina 50 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m² (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%), fôgado (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 a 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/m²) em combinação com doxorrubicina (50 mg/m²) e ciclofosfamida (500 mg/m²) (GEICAM 9805).

- Comuns: (Eventos persistentes do início do tratamento até o período de acompanhamento) alopecia* (perda de cabelos e pelos): 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%); linfedema (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 pelos): 3 pacientes (0,6%); astenia (fraqueza): 2 pacientes (0,4%); linfedema (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 ($\geq 5\%$) 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 $\geq 5\%$ de pacientes tratados em associação com docetaxel e capecitabina:

- Muito comuns: estomatite (67%, G3/4: 18%), diarreia (64%, G3/4: 14%), enjojo (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: enjojo (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 $\geq 10\%$ 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 associada 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 $\geq$ 5% para os AEs não cardíacos; incidência $\geq$ 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 (G3/4: 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 = doxorubicina e ciclofosfamida, seguida de docetaxel em associação com trastuzumabe.

TCH = docetaxel em associação com trastuzumabe e carboplatina.

^bIndependente de causalidade.

^cEventos 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.

^dTermo 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 não-pequenas células 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%), neurosensorial (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%), neurosensorial (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/m² 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/m² a cada 3 semanas em combinação com prednisona ou prednisolona e sob cuidados básicos de ADT (Terapia de Privação Andrógena) (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 renal^a (incluindo insuficiência renal e infecção no trato urinário) (4%), distúrbio respiratório^a (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 nervoso^a (incluindo neuropatia periférica) (3%), alterações na unha^a (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%), hipocalcemia (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/m² 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/câimbra (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/m² 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%), neurosensorial (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 gastrointestinal/cólica (5,2%), azia (4,0%), sangramento gastrointestinal (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 neurosensorial (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 gastrointestinal (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%).

^aNeutropenia 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/m² 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%), neurosensorial (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%), neurosensorial (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 gastrointestinal, cólica (6,0%, G3/4: 1,2%), azia (8,8%), sangramento gastrointestinal (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 gastrointestinal (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.

^aNeutropenia 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 autoimune), 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 pré-existentes 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 pré-existentes 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 no 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 mieloide 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 danos aos rins.

Informe ao 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 **Docelibbs®**, você sofrer de dor na lateral do corpo, ou redução da quantidade ou escurecimento da urina, informe imediatamente ao 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. Hipocalcemia (redução dos níveis de potássio no sangue), hipomagnesemia (diminuição de magnésio no sangue) e hipocalcemia (redução dos 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 ao 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 DESTES MEDICAMENTOS?

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.

DIZERES LEGAIS

MS nº: 1.0033.0121

Farm. Resp.: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

Registrado por:

Libbs Farmacêutica Ltda.

Av. Marquês de São Vicente, 2219, 2º andar, São Paulo-SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por:

Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes – SP
Indústria Brasileira
www.libbs.com.br

Uso restrito a hospitais.

Venda sob prescrição médica.

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



Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/06/2023	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	20 MG/ML SOL INJ CX FA VD TRANS X 1,0 ML 20 MG/ML SOL INJ CX FA VD TRANS X 4,0 ML 20 MG/ML SOL INJ CX FA VD TRANS X 6,0 ML
26/08/2022	4615016/22-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Apresentações 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções	VP/VPS	20 MG/ML SOL INJ CX FA VD TRANS X 1,0 ML 20 MG/ML SOL INJ CX FA VD TRANS X 4,0 ML 20 MG/ML SOL INJ CX FA VD TRANS X 6,0 ML

26/11/2020	4178375201	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/ VPS	20 MG/ML SOL INJ CX FA VD TRANS X 1,0 ML 20 MG/ML SOL INJ CX FA VD TRANS X 4,0 ML 20 MG/ML SOL INJ CX FA VD TRANS X 6,0 ML
24/04/2020	1250634206	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/ VPS	20 MG/ML SOL INJ CX FA VD TRANS X 1,0 ML 20 MG/ML SOL INJ CX FA VD TRANS X 4,0 ML 20 MG/ML SOL INJ CX FA VD TRANS X 6,0 ML
18/03/2020	0820574204	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável

05/02/2020	0363690209	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VP/ VPS	20 MG/ML SOL INJ CX FA VD TRANS X 1,0 ML 20 MG/ML SOL INJ CX FA VD TRANS X 4,0 ML 20 MG/ML SOL INJ CX FA VD TRANS X 6,0 ML
14/08/2019	1983198196	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	8.Quais os males que este medicamento pode me causar? 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VP/VPS	20 MG/ML SOL INJ CX FA VD TRANS X 1,0 ML 20 MG/ML SOL INJ CX FA VD TRANS X 4,0 ML 20 MG/ML SOL INJ CX FA VD TRANS X 6,0 ML

29/03/2019	0284776191	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	1. Para que este medicamento é indicado? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 1. Indicações 2. Resultados de eficácia 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP/VPS	20 MG/ML SOL INJ CX FA VD TRANS X 1,0 ML 20 MG/ML SOL INJ CX FA VD TRANS X 4,0 ML 20 MG/ML SOL INJ CX FA VD TRANS X 6,0 ML
------------	------------	--	------------------	------------------	------------------	---------------	--	--------	---

DOCELIBBS[®]
(docetaxel tri-hidratado)

Libbs Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

Concentrado para infusão 20 mg/0,5 mL
Concentrado para infusão 80 mg/2,0 mL

DOCELIBBS®

docetaxel tri-hidratado

Solução concentrada para infusão 40 mg/mL

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Solução concentrada para infusão com 20 mg de docetaxel anidro em frasco-ampola (dose única) de 0,5 mL acompanhada de frasco-ampola dose única com 1,5 mL de diluente.

Solução concentrada para infusão com 80 mg de docetaxel anidro em frasco-ampola (dose única) de 2,0 mL acompanhada de frasco-ampola dose única com 6,0 mL de diluente.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 0,5 mL de solução concentrada contém 21,34 mg de docetaxel tri-hidratado (equivalente a 20 mg de docetaxel anidro). Volume preenchido: 24,4 mg/0,61 mL.

Cada 2 mL de solução concentrada contém 85,35 mg de docetaxel tri-hidratado (equivalente a 80 mg de docetaxel anidro). Volume preenchido: 94,4 mg/2,36 mL.

Veículos da solução concentrada: polissorbato 80, ácido cítrico e álcool etílico.

Cada 1 mL de solução diluente contém 130 mg de álcool etílico em água para injeção.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Câncer de mama adjuvante

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

Câncer de mama metastático

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

Câncer de pulmão de não pequenas células

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

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

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

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

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O princípio ativo de Docelibbs® 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?

Docelibbs® não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- Em pacientes com história de reações alérgicas severas ao docetaxel ou ao polissorbato 80;
- Em pacientes com contagem do número de neutrófilos (quantidade de certo tipo de células brancas do sangue) < 1.500 células/mm³;
- Em mulheres grávidas;
- Em pacientes com redução severa da função do fígado;
- Quando houver contraindicações a outros fármacos, estas também são aplicadas quando associados com Docelibbs®.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes pediátricos.

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

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

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Docelibbs® deve ser administrado somente sob a supervisão médica com experiência na utilização de medicamentos utilizados no tratamento do câncer. Deverão estar disponíveis recursos de suporte apropriados, devido à possibilidade da ocorrência de reações alérgicas. Durante a administração, recomenda-se a realização de cuidadosa monitorização das funções vitais.

Um corticosteroide oral (veja a seguir para câncer de próstata), como dexametasona 16 mg/dia (por exemplo: 8 mg, 2 vezes ao dia) durante 3 dias, com início no dia anterior à administração de Docelibbs®, a menos que contraindicado, pode reduzir a incidência e a severidade da retenção de líquidos, assim como a severidade das reações alérgicas.

Docelibbs® pode causar eventos adversos sérios, incluindo morte.

A chance de morte em pessoas recebendo Docelibbs® é mais alta nos seguintes casos:

- Se o paciente tem problemas relacionados ao fígado;
- Se o paciente recebe doses elevadas de Docelibbs®;
- 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 Docelibbs®.

Reações alérgicas

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

Neutropenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue)

O estágio extremo da neutropenia ocorreu com uma mediana de 7 dias, porém, este intervalo pode ser menor em pacientes pré-tratados por longos períodos. Deve-se realizar frequente monitorização do exame de sangue completo em pacientes recebendo tratamento com docetaxel. O tratamento deve ser retomado somente quando a contagem de neutrófilos retomar a um nível > 1.500 células/mm³ (ver item “2. Como devo usar este medicamento?”).

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

Reações na pele

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

Sistema nervoso

O desenvolvimento de sinais e/ou sintomas neurossensoriais severos (da função da sensibilidade do sistema nervoso periférico) tem sido observado e requer uma redução de dose.

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

Toxicidade cardíaca (do coração)

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

Distúrbios da visão

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

Leucemia

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

Excipientes

A quantidade de etanol no Docelibbs® pode ser prejudicial em pacientes que sofrem de alcoolismo e também deve ser considerada em mulheres grávidas ou que estejam amamentando, em crianças e nos pacientes do grupo de risco, como pacientes com redução da função do fígado ou com epilepsia.

Devem ser considerados possíveis efeitos sobre o Sistema Nervoso Central.

A quantidade de etanol no Docelibbs® pode alterar o efeito de outros medicamentos.

A quantidade de etanol no Docelibbs® 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 Docelibbs® administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via intravenosa.

Uso na gravidez e amamentação

O docetaxel pode causar dano ao feto quando administrado a mulheres grávidas. Portanto, Docelibbs® não deve ser utilizado durante a gravidez. Mulheres em idade fértil que estejam em tratamento com docetaxel devem evitar a gravidez e informar imediatamente o médico caso isto ocorra (ver item “3. Quando não devo usar este medicamento?”). Devido às potenciais reações adversas do Docelibbs® em bebês recebendo leite materno, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Docelibbs®.

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

Uso em pacientes pediátricos

A eficácia não foi estabelecida em crianças.

Uso em pacientes idosos

Existe um maior risco de ocorrência de reações adversas sérias decorrentes do tratamento e também interrupção do tratamento em pacientes idosos com mais de 60 anos do que naqueles com menos de 60 anos, tratados com Docelibbs® e capecitabina.

Com relação aos regimes de tratamento com Docelibbs® em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida e trastuzumabe (AC-TH) e Docelibbs® 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 Docelibbs® 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 Docelibbs® + cisplatina, houve uma maior tendência à diarreia e neurotoxicidade de graus 3/4 (ambas mais frequentes e graves) em comparação ao grupo vinorelbina + cisplatina.

No estudo com pacientes com câncer de próstata tratados com Docelibbs® e prednisona ou prednisolona, não foram identificadas diferenças na eficácia entre pacientes idosos e mais jovens. Em pacientes tratados com Docelibbs® a cada 3 semanas, a incidência de anemia (diminuição de glóbulos vermelhos do sangue), infecção, alterações nas unhas, anorexia e perda de peso ocorreu em proporção > 10% maior que em pacientes com 65 anos ou mais comparados a pacientes mais jovens.

No estudo com pacientes com câncer gástrico tratados com Docelibbs® em associação com cisplatina e 5-fluoruracila (TCF), o número de pacientes que tinham 65 anos de idade ou mais foi insuficiente para determinar se eles reagem diferentemente dos pacientes mais jovens. Entretanto, a incidência de eventos adversos sérios foi mais elevada nos pacientes idosos comparada aos pacientes mais jovens. A incidência dos seguintes eventos adversos (todos os graus): sonolência anormal, inflamações na mucosa da boca, diarreia, neutropenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue) acompanhada de febre/infecção com neutropenia ocorreram nos valores 10% mais elevado em pacientes que tinham 65 anos de idade ou mais comparado aos pacientes mais jovens. Os pacientes idosos tratados com TCF devem ser rigorosamente monitorizados.

Nos estudos com pacientes com câncer de cabeça e pescoço que receberam tratamento de indução com Docelibbs® em associação com cisplatina e 5-fluoruracila (TPF) não foi possível determinar se pacientes idosos responderam diferentemente dos pacientes mais jovens.

Outros grupos de risco

Retenção de líquidos

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

Pacientes com redução da função do fígado

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

No caso de alterações bastante elevadas nos níveis de certas enzimas hepáticas e de bilirrubina, não é recomendado ajuste de dose e docetaxel não deve ser utilizado, salvo se estritamente indicado pelo médico.

Converse com o seu médico caso você tenha alguma doença do fígado.

Não existem dados disponíveis em pacientes com redução da função do fígado, tratados com docetaxel em associação.

Interação medicamento-medicamento

O metabolismo do docetaxel pode ser modificado pela administração concomitante de medicamentos que interagem com o citocromo P450-3A, tais como ciclosporina, terfenadina, cetoconazol, eritromicina e troleandomicina. Portanto, deve-se ter cautela quando da administração concomitante destas substâncias, visto que existe risco de interação significativa.

Deve-se ter cautela ao administrar cetoconazol a pacientes como terapia concomitante visto que existe risco de interação significante.

O docetaxel deve ser administrado com cautela caso o paciente receba concomitantemente inibidores de protease (ritonavir).

Informe o seu médico se você está tomando, ou tomou recentemente, qualquer outro medicamento, incluindo medicamentos obtidos sem prescrição médica. Docelibbs® 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?

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz.

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.

Aspecto da solução concentrada: Solução límpida, oleosa, incolor a amarela, isenta de partículas visíveis.

Aspecto do diluente: solução límpida, incolor e livre de partículas visíveis.

Após diluição, a **solução pré-mistura** deve ser utilizada em até oito horas, mantida em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) ou sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Após reconstituição da solução pré-mistura em solução fisiológica 0,9% ou solução glicosada a 5%, a **solução para infusão** deve ser administrada dentro de um período de cinco horas (incluindo uma hora de infusão), mantida em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e sob luminosidade normal.

Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Seu médico terá as instruções de quando administrar este medicamento para você. Entretanto, se você acha que uma dose não foi administrada, converse com seu médico.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

As reações adversas consideradas possíveis ou provavelmente relacionadas à administração de docetaxel foram observadas em pacientes tratados com docetaxel isoladamente (monoterapia) ou em associação, com parâmetros da função do fígado normais.

A seguinte taxa de frequência é utilizada para as reações adversas:

Muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento), rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento), muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reações relacionadas ao sangue

Diminuição da produção de células sanguíneas e outras reações adversas relacionadas ao sangue incluem: **muito comuns:** Neutropenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue) (96,6% dos casos) foi a reação adversa mais frequente em pacientes que não receberam fator estimulador de colônias de granulócitos e mostrou-se reversível e não cumulativa (atingiu-se o valor extremo inferior em média no sétimo dia e a duração mediana da neutropenia severa foi de sete dias); neutropenia graus 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/m². **Comuns:** Infecções severas (4,6%) associadas com a contagem de neutrófilos < 500 células/mm³, 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/m²). **Incomum:** Trombocitopenia severa (0,2%).

Reações alérgicas

Muito comuns: Reações alérgicas (25,9%), ocorrendo geralmente dentro de poucos minutos após o início da administração de docetaxel, usualmente de intensidade leve a moderada. Os sintomas frequentemente relatados com o uso de docetaxel em monoterapia na dose de 100 mg/m² foram vermelhidão, erupção na pele com ou sem coceira, aperto no peito, dor lombar, falta de ar e febre medicamentosa ou calafrio. **Comuns:** Reações alérgicas severas (5,3%), que desapareceram após descontinuação da administração e emprego de tratamento apropriado.

Reações da pele

Muito comuns: Alterações nas unhas (27,9%) caracterizadas por alteração na cor, dor e descolamento; reações reversíveis na pele (56,6%) geralmente consideradas de intensidade leve a moderada. As reações foram caracterizadas por erupção na pele, incluindo erupções localizadas principalmente nos pés e mãos, mas também nos braços, face ou tórax, e frequentemente associadas com coceira. Geralmente ocorreram erupções dentro de uma semana após a administração de docetaxel. **Comuns:** Sintomas severos como erupções seguidas por descamação, que raramente causaram a interrupção do tratamento com docetaxel. E em monoterapia na dose de 100 mg/m², foram relatados com menor frequência (5,9%). Em alguns casos vários fatores como infecções simultâneas, uso concomitante de medicamentos e doenças pré-existentes pode ter contribuído para o desenvolvimento destas reações.

Retenção de líquidos

Reações adversas relacionadas à retenção de líquidos foram obtidas de 92 pacientes tratados com 100 mg/m² de docetaxel em monoterapia (utilizado isoladamente). **Muito comum:** Retenção de líquidos em 64,1% dos pacientes que receberam 3 dias de pré-medicação. **Comuns:** Retenção severa de líquidos (6,5%) em pacientes que receberam 3 dias de pré-medicação. Foram relatados eventos como inchaço periférico e com menor frequência presença de líquido na região da membrana que recobre o pulmão e cavidade do tórax, na membrana que recobre o coração, na cavidade abdominal e aumento de peso. O inchaço periférico geralmente inicia-se nas extremidades inferiores e pode generalizar-se com um aumento de peso igual ou superior a 3 kg. A retenção de líquidos é cumulativa em incidência e severidade (ver item “4. O que devo saber antes de usar este medicamento?”). A retenção de líquidos não tem sido acompanhada por episódios agudos de diminuição do volume urinário ou pressão baixa.

Reações do aparelho digestivo

As seguintes reações gastrointestinais foram relatadas em pacientes que receberam docetaxel em monoterapia na dose de 100 mg/m²: **muito comuns:** Enjoo (40,5%), vômito (24,5%), diarreia (40,6%), anorexia (16,8%), estomatite

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

Reações do sistema nervoso

Muito comuns: Sinais e/ou sintomas neurossensoriais de intensidade leve a moderada ocorreram em 50% dos pacientes no braço de docetaxel 100 mg/m² 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/m² consistiram em: **muito comuns:** Pressão baixa (3,8%), disritmia (4,1%) e pressão alta (2,4%). Na terapia combinada com docetaxel no tratamento adjuvante do câncer de mama foram relatadas disritmia, todos os graus (3,9%); pressão baixa, todos os graus (1,5%) e insuficiência cardíaca congestiva (incapacidade do coração de bombear o sangue em direção ao resto do corpo) (2,3% numa mediana de 70 meses de acompanhamento). Um paciente morreu devido à insuficiência cardíaca. **Incomuns:** Insuficiência cardíaca (incapacidade do coração em desempenhar suas funções) (0,5%).

Reações relacionadas ao fígado

Comuns: Em pacientes tratados com 100 mg/m² 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/m² 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 doxorubicina 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 doxorubicina e ciclofosfamida - TAC (estudo TAX 316).

Os dados a seguir referem-se a eventos adversos emergentes relacionados ao tratamento de 744 pacientes com câncer de mama linfonodo-positivo que foram tratados com docetaxel 75 mg/m² a cada 3 semanas em associação com doxorubicina e ciclofosfamida (estudo TAX 316). Tais eventos estão classificados em quaisquer eventos e eventos de grau 3/4. **Muito comuns:** Anemia (diminuição de glóbulos vermelhos do sangue) (92,1%), neutropenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue) (71,8%, G3/4: 65,3%), febre na ausência de infecção (36,6%), trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas no sangue) (39,5%), infecção (29,2%), neutropenia febril (24,6%), infecção neutropênica (17,3%), inchaço periférico (26,6%), ganho de peso (12,5%), neuropatia sensorial periférica (doença que afeta os nervos sensoriais periféricos) (23,1%), perda de cabelo (97,7%), alterações na pele (16,1%), alterações nas unhas (18,4%), enjojo (80,4%), estomatite (68,4%), vômito (42,5%), diarreia (30,9%), perversão do paladar (27,3%), prisão de ventre (24,5%), anorexia (19,9%), ausência de menstruação (26,2%), fraqueza (79,2%; G3/4: 11,0%), dor muscular (22,8%), dor nas articulações (15,1%), lacrimejamento (10,1%), fogacho (21,4%). **Comuns:** Reações alérgicas (9,0%), anemia G3/4 (4,2%), trombocitopenia G3/4 (2,0%), infecção G3/4 (3,2%), neuropatia periférica motora (doença que afeta os nervos periféricos motores) (2,7%), enjojo G3/4 (5,1%), estomatite G3/4 (7,1%), vômito G3/4 (4,3%), diarreia G3/4 (3,2%), anorexia G3/4 (2,2%), dor abdominal (6,5%), tosse (3,0%), arritmia cardíaca (2,8%), pressão baixa (1,5%), conjuntivite (3,8%), perda de peso (2,6%). **Incomuns:** Inchaço periférico G3/4 (0,4%), linfodema (inchaço decorrente de alterações na circulação linfática) (0,3%), perda de peso G3/4 (0,3%), desmaio (0,4%), alterações na pele G3/4 (0,7%), alterações nas unhas G3/4 (0,4%), perversão do paladar G3/4 (0,7%), prisão de ventre G3/4 (0,4%), dor abdominal G3/4 (0,5%), arritmia cardíaca G3/4 (0,3%), inflamação das veias (0,9%), dor

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

Febre e Infecção

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

Eventos no aparelho digestivo

Além dos eventos do aparelho digestivo mencionados acima, sete pacientes apresentaram perfuração ampla do intestino/inflamação do intestino. Dois desses pacientes requereram interrupção do tratamento; não houve óbitos devido a esses eventos durante o período do estudo.

Eventos cardiovasculares

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

Leucemia Mieloide Aguda (LMA) /Síndrome Mielodisplástica (tipos de câncer da medula óssea)

Incomum: A LMA ocorreu em 0,4% dos pacientes que receberam docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida e em 0,1% dos pacientes que receberam fluoruracila, doxorrubicina e ciclofosfamida. Um paciente do grupo TAC faleceu devido a LMA durante o período de acompanhamento.

Outras reações persistentes

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

Eventos adversos clinicamente importantes relacionados ao tratamento em pacientes recebendo docetaxel em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida (GEICAM 9805).

O texto a seguir apresenta eventos adversos emergentes observados em 532 pacientes com câncer de mama linfonodo-negativo que foram tratados com docetaxel 75 mg/m² a cada 3 semanas em associação com doxorrubicina 50 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m² (GEICAM 9805). Tais eventos estão classificados em quaisquer eventos e eventos de graus 3/4. **Muito comuns:** Anemia (94,7%), neutropenia (71,1%, G3/4: 50,8%), pirexia (febre na ausência de infecção) (17,9%), trombocitopenia (12,0%), infecção (15,4%), inchaço periférico (16,4%), neuropatia sensorial periférica (doença que afeta os nervos sensoriais periféricos) (14,7%), perda de cabelo (95,3%), alterações na pele (16,5%), alterações nas unhas (19,7%), enjoo (70,7%), estomatite (54,5%), vômito (54,3%), diarreia (26,3%), perversão do paladar (15,8%), prisão de ventre (19,7%), anorexia (16,2%), dor abdominal (12,0%), ausência de menstruação (20,3%), fogacho (13,3%), fraqueza (72,0%), dor muscular (19,4%), dor nas articulações (16,4%), conjuntivite (20,1%). **Comuns:** Anemia G3/4 (1,3%), trombocitopenia G3/4 (1,1%), infecção G3/4 (1,1%), neutropenia febril (9,6%), infecção neutropênica (6,6%, G3/4: 1,3%), reações alérgicas (3,6%), ganho de peso (3,4%), neuropatia motora periférica (doença que afeta os nervos motores periféricos) (2,3%), enjoo G3/4 (4,9%), estomatite G3/4 (4,5%), vômito G3/4 (4,1%), diarreia G3/4 (3,6%), tosse (2,1%), arritmia (2,1%), inflamação das veias (1,1%), fraqueza G3/4 (8,5%), lacrimejamento (5,1%). **Incomuns:** Reações alérgicas G3/4 (0,2%), linfedema (0,8%), perda de peso (0,8%), neuropatia sensorial periférica G3/4 (0,2%), sonolência (0,2%), neurotoxicidade (0,6%), desmaio (0,6%), perda de cabelo G3/4 (0,2%), alterações na pele G3/4 (0,6%), alterações nas unhas G3/4 (0,6%), perversão do paladar G3/4 (0,6%), prisão de ventre G3/4 (0,8%), anorexia G3/4 (0,6%), dor abdominal G3/4 (0,2%), arritmia G3/4 (0,2%), pressão baixa (0,8%), dor muscular G3/4 (0,6%), conjuntivite G3/4 (0,2%).

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

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

Com profilaxia primária com G-CSF: N = 421, n(%): **muito comum:** Neutropenia grau 4: 135 (32,1%). **Comuns:** Neutropenia febril: 23 (5,5%); infecção neutropênica: 21 (5,0%); infecção neutropênica grau 3/4: 5 (1,2%). Sem profilaxia primária com G-CSF: N = 111, n(%): **muito 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

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

Leucemia Aguda/Síndrome Mielodisplástica (tipos de câncer da medula óssea)

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

Outras reações persistentes

Os seguintes eventos foram observados em um tempo mediano de 77 meses de acompanhamento: **muito comuns:** Ausência de menstruação (7/18), linfodema (4/5), neuropatia sensorial periférica (3/10). **Comum:** Perda de cabelo (3/49).

Terapia combinada com docetaxel e capecitabina para câncer de mama

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

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

Muito comuns: Estomatite (67%, G3/4: 18%), diarreia (64%, G3/4: 14%), enjojo (43%), vômito (33%), prisão de ventre (14%), dor abdominal (14%), má digestão (12%), síndrome mão-pé (63%, G3: 24%), perda de cabelo (41%), alterações nas unhas (14%), astenia (23%), febre (21%), fadiga (21%), fraqueza (13%), perversão do paladar (15%), sensação anormal como ardor, formigamento e coceira, percebidos na pele e sem motivo aparente (11%), anorexia (12%), diminuição do apetite (10%), lacrimejamento aumentado (12%), dor muscular (14%), dor nas articulações (11%), inchaço do membro inferior (14%), dor de garganta (11%). **Comuns:** Enjojo (G3/4: 6%), vômito (G3/4: 4%), prisão de ventre (G3/4: 1%), dor abdominal (G3/4: 2%), dor abdominal superior (9%), boca seca (5%), perda de cabelo (G3/4: 6%), alterações nas unhas (G3/4: 2%), dermatite (8%), erupção na pele com vermelhidão (8%), descoloração das unhas (6%), descolamento das unhas (5%, G3/4: 1%), astenia (G3/4: 3%), febre (G3/4: 1%), fadiga (G3/4: 4%), fraqueza (G3/4: 1%), dor no membro (9%), sonolência anormal (6%), dor (6%), vertigem (9%), dor de cabeça (7%), neuropatia periférica (doença que afeta os nervos periféricos) (5%), anorexia (G3/4: 1%), desidratação (8%, G3/4: 2%), diminuição de peso (6%), dor muscular (G3/4: 2%), dor nas articulações (G3/4: 1%), dor nas costas (7%, G3/4: 1%), inchaço do membro inferior (G3/4: 1%), dor de garganta (G3/4: 2%), falta de ar (7%, G3/4: 1%), tosse (6%), sangramento nasal (5%), candidíase oral (6%). **Incomuns:** Erupção na pele com vermelhidão (G3/4: <1), dor no membro (G3/4: <1), perversão do paladar (G3/4: <1), sensação anormal como ardor, formigamento e coceira, percebidos na pele e sem motivo aparente (G3/4: <1), dor de cabeça (G3/4: <1), tosse (G3/4: <1), sangramento nasal (G3/4: <1), candidíase oral (G3/4: <1). As frequentes anormalidades de grau 3 e 4, quando da combinação de docetaxel e capecitabina, foram: **muito 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%), enjojo (43%), diarreia (43%), vômito (29%), prisão de ventre (27%), estomatite (20%), dor abdominal (12%), má digestão (14%), sensação anormal como ardor, formigamento e coceira, percebidos na pele e sem motivo aparente (32%), dor de cabeça (21%), perversão do paladar (14%), perda ou diminuição de sensibilidade (11%), neutropenia febril* ou infecção generalizada causada por neutropenia (23%), infecção da mucosa da garganta próxima ao nariz (15%), dor muscular (27%), dor nas articulações (27%), dor nas extremidades (16%), dor nas costas (10%), dor óssea (14%), tosse (13%), falta de ar (14%), dor na faringe e na laringe (16%), sangramento nasal (18%), corrimento nasal (12%), lacrimejamento aumentado (21%), conjuntivite (12%),

anorexia (22%), insônia (11%), toxicidade às unhas (11%). **Comum:** Sonolência anormal (7%). *Esses números incluem pacientes com termos preferidos neutropenia febril, infecção generalizada causada por neutropenia ou neutropenia que foi associado com febre (e uso de antibiótico). Houve uma incidência aumentada de eventos adversos graves (EASs) (40% versus 31%) e eventos adversos (EAs) de grau 4 (34% versus 23%) no braço associado comparado à monoterapia com docetaxel.

Toxicidade relacionada ao coração

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

Toxicidade relacionada ao sangue

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

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

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

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

0,5%), febre (sem neutropenia) (G3/4: 0,3%), dor óssea (G3/4: 0,1%), vertigem/tonteira (G3/4: 0,4%), creatinina^b (G3/4: 0,6%), sangramento nasal (G3/4: 0,4%), perda de peso (G 3/4: 0,1%), neuropatia-motora (G3/4: 0,3%), bilirrubina^b (G3/4: 0,4%), reação no local da injeção (G3/4: 0,2%), função cardíaca ventricular esquerda (G3/4: 0,1%), pressão baixa (G3/4: 0,2%).

AC-TH = doxorubicina e ciclofosfamida, seguida de docetaxel em associação com trastuzumabe

TCH = docetaxel em associação com trastuzumabe e carboplatina.

^b Independente de causalidade;

^c Eventos adversos (EAs) retenção de líquido são definidos como somente inchaço ou somente aumento de peso ou somente inchaço no pulmão ou aumento de peso e inchaço ou inchaço e inchaço no pulmão ou inchaço + aumento de peso + inchaço no pulmão.

Retenção de líquido corresponde a inchaço no termo NCI-CTC

^d Termo COSTART. Os 3 anos de incidência cumulativa de todos os eventos cardíacos sintomáticos foi 2,36% e 1,16% nos braços AC-TH e TCH, respectivamente (versus 0,52% no braço controle AC-T).

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

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

Muito comuns: Neutropenia^{d,c} (91,1%, G3/4: 74,8%), anemia (88,6%), trombocitopenia^c (14,9%), infecção (14,3%), febre na ausência de infecção (17,2%), reação alérgica^a (10,6%), alterações nas unhas^b (13,3%), pele (11,1%), retenção de líquido^b (25,9%), enjoo/vômito (73,9%, G3/4: 12,1%), diarreia (41,1%), anorexia^b (28,8%), estomatite (23,4%), neurosensorial (40,4%), neuromotor (12,8%), perda de cabelo (73,6%), astenia^b (51,5%), dor muscular^b (13,8%).

Comuns: Anemia (G3/4: 6,9%), trombocitopenia^c (G3/4: 2,7%), infecção (G3/4: 5,7%), febre na ausência de infecção (G3/4: 1,2%), neutropenia febril^c (4,9%), reações alérgicas^a (G3/4: 2,5%), diarreia (G3/4: 6,4%), anorexia^b (todos os EAs severos) (4,9%), estomatite (G3/4: 2,0%), prisão de ventre (9,4%), neurosensorial (G3/4: 3,7%), neuromotor (G3/4: 2,0%), astenia^b (todos os EAs severos) (9,9%), reações no local de infusão (6,2%), dor (5,4%). **Incomuns:** Alterações nas unhas^b (todos os EAs severos) (0,7%), retenção de líquido^b (todos os EAs severos) (0,7%), perda de cabelo (G3: 0,7%), dor muscular^b (todos os EAs severos) (0,5%).

^a Substitui o termo NCI “alergia”.

^b Termo COSTART e sistema de graduação

^c Incidências são apresentadas independente de relação

^d Ciclos onde pacientes receberam G-CSF foram considerados não avaliáveis para neutropenia, a menos que neutropenia fosse equivalente a grau 4.

Terapia associada com docetaxel em pacientes com câncer de próstata – Eventos adversos clinicamente importantes relacionados ao tratamento em pacientes com câncer de próstata que receberam docetaxel em associação com prednisona ou prednisolona (estudo TAX327)

Os seguintes dados estão baseados na experiência de pacientes que foram tratados com docetaxel 75 mg/m² 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%), queda de cabelo (65,1%), alterações nas unhas (28,3%), enjoo (35,5%), diarreia (24,1%), estomatite/faringite (17,8%), distúrbios do paladar (17,5%), vômito (13,3%), anorexia (12,7%), fadiga (42,8%). **Comuns:** Anemia G3/4 (4,9%), infecção G3/4 (3,3%), trombocitopenia (3,4%), neutropenia febril (2,7%), sangramento nasal (3,0%), reações alérgicas (6,9%), neuropatia sensorial G3/4 (1,2%), neuropatia motora (3,9%), erupções na pele/descamação (3,3%), enjoo G3/4 (2,4%), diarreia G3/4 (1,2%), vômito G3/4 (1,2%), tosse (1,2%), falta de ar (4,5%), função do ventrículo esquerdo do coração (3,9%), fadiga G3/4 (3,9%), dor muscular (6,9%), lacrimejamento (9,3%), dor nas articulações (3,0%). **Incomuns:** Trombocitopenia G3/4 (0,6%), reações alérgicas G3/4 (0,6%), retenção de líquidos G3/4 (0,6%), erupções na pele/descamação G3/4 (0,3%), estomatite/faringite G3/4 (0,9%), anorexia G3/4 (0,6%), falta de ar G3/4 (0,6%), função do ventrículo esquerdo do coração G3/4 (0,3%), dor muscular G3/4 (0,3%), lacrimejamento G3/4 (0,6%), dor nas articulações G3/4 (0,3%).

Terapia combinada com docetaxel no adenocarcinoma gástrico – Eventos adversos clinicamente importantes relacionados ao tratamento em pacientes com adenocarcinoma gástrico recebendo docetaxel em combinação com cisplatina e 5-fluoruracila (estudo TAX 325)

Os dados a seguir estão baseados na experiência de 221 pacientes com adenocarcinoma gástrico avançado e nenhuma história de quimioterapia prévia para a doença avançada, que foram tratados com docetaxel 75 mg/m² em associação com cisplatina e 5-fluoruracila

(TAX 325). Tais eventos estão classificados em quaisquer eventos e eventos de graus 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%), neurosensorial (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/câibra (7,7%, G3/4: 1,4%), disritmias cardíacas (1,8%), lacrimejamento (8,1%), audição alterada (4,1%). **Incomuns:** Erupção/coceira G3/4 (0,5%), prisão de ventre (0,9%), inflamação do esôfago/dificuldade para engolir/dor para engolir (0,9%), disritmias cardíacas G3/4 (0,9%).

Neutropenia febril ou infecção neutropênica

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

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

São apresentados, a seguir, os dados de segurança obtidos em 174 pacientes com carcinoma de células escamosas inoperável de cabeça e pescoço localmente avançado (CECCP), que foram tratados com docetaxel 75 mg/m² em associação com cisplatina e 5-fluorouracil. **Muito comuns:** Neutropenia (93,1%, G3/4: 76,3%), anemia (89,1%), trombocitopenia (23,6%), infecção (15,5%), febre na ausência de infecção (14,4%), infecção neutropênica (11,0%), retenção de líquido (20,1%), retenção de líquido (somente inchaço) (12,6%), sonolência anormal (37,9%), neurossensorial (16,7%), perda de cabelo (79,9%, G3/4: 10,9%), enjoo (43,7%), estomatite (42,0%), diarreia (29,3%), vômito (25,9%), anorexia (15,5%), perversão do paladar e do olfato (10,3%). **Comuns:** Anemia (G3/4: 9,2%), trombocitopenia (G3/4: 5,2%), infecção (G3/4: 6,3%), neutropenia febril (5,2%), alergia (2,9%), retenção de líquido (somente aumento de peso) (5,7%), sonolência anormal (G3/4: 3,4%), vertigem (1,1%), erupção/coceira (8,6%), pele seca (5,2%), descamação (4,0%), estomatite (G3/4: 4,0%), diarreia (G3/4: 2,9%), prisão de ventre (6,9%), esofagite / disfagia (dificuldade para engolir) / odinofagia (dor para engolir) (5,7%), dor gastrointestinal/cólica (5,2%), azia (4,0%), sangramento gastrointestinal (1,1%), isquemia do miocárdio (1,7%, G3/4: 1,7%), venoso (1,1%), dor muscular (6,3%), dor do câncer (1,1%), lacrimejamento (1,7%), conjuntivite (1,1%), audição alterada (5,7%), perda de peso (9,8%). **Incomuns:** Febre na ausência de infecção (G3/4: 0,6%), neurossensorial (G3/4: 0,6%), descamação (G3/4: 0,6%), enjoo (G3/4: 0,6%), vômito (G3/4: 0,6%), anorexia (G3/4: 0,6%), esofagite/difagia/odinofagia (G3/4: 0,6%), sangramento gastrointestinal (G3/4: 0,6%), disritmia cardíaca (0,6%, G3/4: 0,6%), venoso (G3/4: 0,6%), dor muscular (G3/4: 0,6%), dor do câncer (G3/4: 0,6%).

^aNeutropenia febril: febre grau ≥ 2 concomitante com neutropenia grau 4 requerendo antibióticos IV e/ou hospitalização.

Eventos adversos (EAs) clinicamente importantes relacionados ao tratamento em pacientes com CECCP recebendo docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluoruracila (estudo TAX 324)

São apresentados, a seguir, os dados de segurança obtidos em 251 pacientes com tumor maligno de células escamosas de cabeça e pescoço localmente avançado que foram tratados com docetaxel 75 mg/m² em associação com cisplatina e 5-fluoruracila. **Muito comuns:** Neutropenia (94,8%, G3/4: 83,5%), anemia (90,0%, G3/4: 12,4%), trombocitopenia (27,5%), infecção (13,1%), febre na ausência de infecção (26,3%), neutropenia febril (12,1%), retenção de líquido (13,1%), retenção de líquido (somente inchaço) (12,0%), sonolência anormal (58,6%), neurossensorial (11,6%), perda de cabelo (67,7%), erupção/coceira (12,7%), enjoo (75,7%, G3/4: 13,9%), estomatite (64,5%, G3/4: 20,7%), diarreia (42,2%), vômito (56,2%), anorexia (37,8%, G3/4: 12,0%), prisão de ventre (13,9%), esofagite/difagia/odinofagia (21,9%, G3/4: 12,0%), perversão do paladar e do olfato (19,5%), audição alterada (11,2%), perda de peso (11,2%). **Comuns:** Trombocitopenia (G3/4: 4,0%), infecção (G3/4: 3,6%), febre na ausência de infecção (G3/4: 3,6%), infecção neutropênica (6,5%), retenção de líquido (G3/4: 1,2%), retenção de líquido (somente inchaço) (G3/4: 1,2%), sonolência anormal (G3/4: 4,0%), neurossensorial (G3/4: 1,2%), neuromotor (7,2%), vertigem (9,6%, G3/4: 2,0%), perda de cabelo (G3/4: 4,0%), pele seca (2,8%), descamação (2,0%), diarreia (G3/4: 6,8%), vômito (G3/4: 8,4%), dor gastrointestinal, cólica (6,0%, G3/4: 1,2%), azia (8,8%), sangramento gastrointestinal (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 gastrointestinal (G3/4: 0,4%), perversão do paladar e do olfato (G3/4: 0,4%), disritmia cardíaca (G3/4: 0,2%), isquemia do miocárdio (0,8%, G3/4: 0,8%), distúrbio venoso (0,8%, G3/4: 0,4%), dor muscular (G3/4: 0,4%), conjuntivite (0,8%). Os eventos adversos clinicamente importantes foram determinados baseados na frequência, severidade e impacto clínico do evento adverso.

^aNeutropenia febril: febre grau ≥ 2 concomitante com neutropenia grau 4 requerendo antibióticos IV e/ou hospitalização.

Experiência pós-comercialização Reações alérgicas

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

Reações na pele

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

Retenção de líquidos

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

Reações do aparelho digestivo

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

Reações do sistema nervoso

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

Reações cardiovasculares

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

Reações relacionadas ao fígado

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

Distúrbios auditivos e do labirinto

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

Distúrbios da visão

Foram relatados raros casos de lacrimejamento com ou sem conjuntivite e casos muito raros de obstrução do canal lacrimal resultando no lacrimejamento excessivo, principalmente em pacientes recebendo terapia combinada com outros agentes antitumorais.

Foram relatados raros casos de distúrbios visuais transitórios (flashes, feixes de luz e sensação de luzes piscando), ocorrendo tipicamente durante a administração do medicamento e em associação com reações alérgicas. Estes raros casos foram reversíveis com a interrupção da administração.

Casos de Edema Macular Cistoide (EMC) têm sido reportados em pacientes tratados com docetaxel, bem como com outros taxanos.

Distúrbios respiratórios, do tórax e do mediastino

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

Distúrbios do sangue e do sistema linfático

Foram relatados casos muito raros de leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplástica (tipos de câncer da medula óssea) em associação com docetaxel quando utilizado em combinação com outros agentes quimioterápicos e/ou radioterapia.

Foi relatada coagulação intravascular disseminada (CID – desordem que altera todo o sistema de coagulação do sangue), geralmente em associação com infecção generalizada ou redução da função de múltiplos órgãos.

Desordens dos rins e da urina

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

Distúrbios do metabolismo e nutrição

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

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

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

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

Poucos casos de superdose com Docelibbs® 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.

MS nº: 1.0033.0121

Farmacêutica Responsável: Cintia Delphino de Andrade - CRF-SP nº: 25.125

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 - São Paulo - SP

CNPJ 61.230.314/0001-75

Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 Embu das Artes - SP

Indústria Brasileira

www.libbs.com.br



Uso restrito a hospitais.

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/09/2017.

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/09/2017	1899136170	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	8. Posologia e modo de usar	VPS	40 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 0,5 ML + DIL FA VD INC X 1,5 ML 40 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 2 ML + DIL FA VC INC X 6 ML
22/10/2015	0931050159	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Identificação do medicamento	VP/VPS	40 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 0,5 ML + DIL FA VD INC X 1,5 ML 40 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 2 ML + DIL FA VC INC X 6 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/06/2015	0511340157	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e precauções	VP/VPS	40 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 0,5 ML + DIL FA VD INC X 1,5 ML 40 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 2 ML + DIL FA VC INC X 6 ML
13/03/2014	0182377149	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	VP/VPS	40 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 0,5 ML + DIL FA VD INC X 1,5 ML 40 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 2 ML + DIL FA VC INC X 6 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/09/2013	0775917137	10457 - SIMILAR – Inclusão inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	40 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 0,5 ML + DIL FA VD INC X 1,5 ML 40 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 2 ML + DIL FA VC INC X 6 ML