

KOKSARA®
Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.
Solução para diluição para infusão
Concentrado para infusão 20 mg/0,5 mL e
Concentrado para infusão 80 mg/2,0 mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**KOKSARA**

(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**

KOKSARA 40 mg/mL

Cada frasco-ampola contém:

docetaxel.....	20 mg*	80 mg**
Excipientes: polissorbato 80 e álcool etílico.....	0,5 mL	2,0 mL

*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.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES****Câncer de mama adjuvante**

- Tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama operável com linfonodo positivo, em associação com doxorubicina e ciclofosfamida;
- Tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama operável, linfonodo negativo, com um ou mais fatores de alto risco: tamanho de tumor > 2 cm; idade < 35 anos, *status* de receptor hormonal negativo, tumor grau 2 ou 3; em associação com doxorubicina e ciclofosfamida;
- Tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama operável cujos tumores superexpressam HER2, quando administrada doxorubicina e ciclofosfamida seguida de KOKSARA em associação com trastuzumabe (AC-TH);
- Tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama operável cujos tumores superexpressam HER2, quando da associação de KOKSARA com trastuzumabe e carboplatina (TCH).

Câncer de mama metastático

- Tratamento de pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático que não receberam terapia citotóxica prévia, em associação com doxorubicina;
- Tratamento de pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático após falha de quimioterapia prévia (após falha de terapia citotóxica), em monoterapia. Quimioterapia prévia deve ter incluído a administração de antraciclina ou agente alquilante;
- Tratamento de pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático após falha de quimioterapia citotóxica, em associação com capecitabina. Terapia prévia deve ter incluído a administração de antraciclina;
- Tratamento de pacientes com câncer de mama metastático cujos tumores “superexpressam” HER2, em associação com trastuzumabe, e que previamente não receberam quimioterapia para doença metastática.

Câncer de pulmão de não pequenas células

- Tratamento de pacientes com câncer de pulmão (de não pequenas células) localmente avançado ou metastático, mesmo após falha de quimioterapia prévia;

- Tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células irresssecável, localmente avançado ou metastático, em associação com cisplatina, e que não tenham recebido quimioterapia para esta condição previamente (ver item: “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacodinâmicas” e “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Câncer de ovário: Tratamento de carcinoma 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 metastático androgênio independente (refratário a hormônio).

Adenocarcinoma gástrico: Tratamento de pacientes com adenocarcinoma gástrico avançado, incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica, em associação com cisplatina e 5-fluoruracila, e que não receberam quimioterapia prévia para a doença avançada.

Câncer de cabeça e pescoço: Tratamento de indução de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço localmente avançado na cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe; em associação com cisplatina e 5- fluoruracila.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- Câncer de mama

Martim M, *et al* (2005) realizaram estudo randomizado, aberto, multicêntrico para suportar o uso de docetaxel no tratamento adjuvante de câncer de mama operável com linfonodo positivo. As pacientes (N=1491) foram randomizadas para receber tanto docetaxel 75 mg/m², administrado uma hora após doxorrubicina 50 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m² (braço TAC); ou doxorrubicina 50 mg/m² seguida de fluoruracila 500 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m² (braço FAC). A sobrevida livre de doença foi significativamente mais longa para o braço TAC comparado ao braço FAC. A sobrevida global também foi significativamente maior no braço TAC com uma redução de 30% no risco de morte (HR, do inglês *hazard ratio*) comparado ao FAC [HR = 0,70; 95% IC (0,53-0,91), p=0,008]. [Martin M, *et al*. *N Engl J Med*. 2005 Jun; 352(22):2302-13].

Estudo randomizado, aberto, multicêntrico (GEICAM 9805) foi conduzido para o tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama operável linfonodo negativo com um ou mais fatores de alto risco (tamanho do tumor > 2 cm, idade < 35 anos, *status* negativo do receptor de hormônio, tumor grau 2 ou 3). As pacientes (N=1060) foram randomizadas para receber docetaxel 75 mg/m² uma hora após doxorrubicina 50 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m² (539 pacientes no braço TAC); ou doxorrubicina 50 mg/m² seguida de 5-fluoruracila 500 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m² (521 pacientes no braço FAC). A sobrevida livre de doença foi significativamente mais longa para o braço TAC comparado ao braço FAC. A sobrevida global mediana também foi mais longa no braço TAC. Neste braço as pacientes apresentaram redução de 24% no risco de morte (HR) em comparação ao FAC, porém, sem significância estatística até o momento do acompanhamento do estudo [HR= 0,76; 95% IC (0,46-1,26), p=0,28]. [GEICAM 9805 (*N Engl J Med*. 2010 Dec 2; 363(23):2200-10].

A eficácia e segurança de docetaxel em associação com trastuzumabe foram avaliadas no tratamento adjuvante para pacientes com câncer de mama operável cujos tumores superexpressam HER2 (com linfonodo positivo e linfonodo negativo de alto risco). Um total de 3.222 mulheres foram randomizadas no estudo e 3.174 foram tratadas com AC-T, AC-TH ou TCH. A Sobrevida Livre de Doença (SLD) foi o desfecho primário, e a Sobrevida Global (SG) foi o desfecho secundário. Quando administrados simultaneamente docetaxel e trastuzumabe como parte dos regimes de tratamento adjuvante baseado em antraciclina (AC-TH) ou sem antraciclina (TCH), houve aumento estatisticamente significativo do desfecho primário (SLD) e do secundário (SG), em comparação com o braço controle (AC-T). A redução relativa no risco de morte (HR) foi de 42% (p=0,0024) e 34% (p=0,0182) para os braços AC-TH e TCH, respectivamente, comparados ao braço AC-T. [Estudo BCIRG 006 – SABCs 2006, Abstract: 52 e Slamon D, *et al*. SABCs 2009. Abstract 62].

Nabholtz JM, *et al* (2003) conduziram estudo fase III randomizado, envolvendo 429 pacientes com câncer de mama metastático não tratados previamente. Foi administrada doxorrubicina 50 mg/m² associada ao docetaxel 75 mg/m² (grupo AT) *versus* doxorrubicina 60 mg/m² associada à ciclofosfamida 600 mg/m² (grupo AC). O tempo para progressão foi significativamente mais prolongado no grupo do docetaxel comparado ao grupo controle, p=0,0138. A taxa de resposta global foi significativamente maior no grupo do docetaxel (59,3%) comparada ao grupo controle (46,5%), p=0,009. [(Nabholtz JM, *et al*. *J Clin Oncol*. 2003 May; 21 (6): 968-75)].

Jones SE, *et al*. (2005) conduziram dois estudos comparativos, fase III, randomizados, envolvendo pacientes com câncer de mama metastático que não responderam aos agentes alquilantes (N=326) ou que não responderam às antraciclinas (N=392). Nos pacientes que falharam aos agentes alquilantes, o docetaxel foi comparado à doxorrubicina (75 mg/m² a cada três semanas). O tempo de sobrevida global foi de 15 meses *versus* 14 meses (p=0,38); taxa de resposta 52% *versus* 37% (p=0,01), tempo de resposta 12 semanas *versus* 23 semanas (p=0,0070), respectivamente para docetaxel e doxorrubicina. Nos pacientes que não responderam à antraciclina, o docetaxel foi comparado à associação de mitomicina C e vimblastina, 12 mg/m² a cada seis semanas e 6 mg/m² a cada três semanas. O tempo de sobrevida global foi 11 meses *versus* 9 meses (p=0,01); taxa de resposta 33% *versus* 12% (p=0,0001); respectivamente para docetaxel e mitomicina/vimblastina. Jones SE, *et al*. (2005) conduziram estudo de fase III aberto, multicêntrico, randomizado para comparar docetaxel e paclitaxel no tratamento do câncer de mama avançado nas pacientes cuja terapia prévia deveria ter incluído uma antraciclina. Um total de 449 pacientes foram randomizadas para receberem docetaxel 100 mg/m² ou paclitaxel 175 mg/m². Os resultados obtidos estão descritos como mediana de sobrevida (desfecho secundário) e taxa de resposta global (desfecho primário) [Jones SE, *et al*. *J Clin Oncol*. 2005 Aug; 23 (24): 5542-51].

Desfecho	docetaxel 100 mg/m ²	paclitaxel 175 mg/m ²	Valor de p (não ajustado)
Mediana de sobrevida (meses)	15,3 (13,3 – 18,5)	12,7 (10,5 – 14,8)	0,03
95% IC			
Taxa de resposta global 95% IC	32,0 (25,9 – 38,1)	25,0 (19,3 – 30,7)	0,10

Shaughnessy J, *et al*. (2002) realizaram estudo clínico fase III, controlado, randomizado, multicêntrico do uso de docetaxel em associação com capecitabina para o tratamento de câncer de mama localmente avançado ou metastático após falha de quimioterapia citotóxica, incluindo uma antraciclina. Foram randomizadas 255 pacientes para tratamento com docetaxel e capecitabina (DC) e 256 pacientes para o tratamento

com docetaxel em monoterapia (D). A sobrevida foi superior no grupo DC ($p=0,0126$); a sobrevida mediana foi de 442 dias (DC) comparada a 352 dias (D). A taxa de resposta objetiva global em toda população randomizada (avaliação do investigador) foi de 41,6% (DC) comparada com 29,7% (D); $p=0,0058$. O tempo para progressão da doença ou morte foi superior na associação DC ($p<0,0001$). O tempo mediano para progressão foi de 186 dias (DC) comparado com 128 dias (D). [Shaughnessy J, *et al. J Clin Oncol.* 2002; 20 (12): 2812-23].

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

Parâmetro	docetaxel em associação com trastuzumabe ¹	docetaxel n=94 ¹
Taxa de resposta (95% IC)	61% (50-71)	34% (24-45)
Sobrevida mediana (meses) (95% IC)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

¹Posição de análise completa (intenção de tratamento)

²Sobrevida mediana estimada

- Câncer de pulmão de não pequenas células

Roszkowski K, *et al* (2000) conduziram estudo fase III em pacientes com doença localmente avançada (estágio IIIB) e metastática (IV) para comparar o docetaxel adicionado ao melhor tratamento de suporte (D-BSC) versus BSC. A sobrevida global foi significativamente mais prolongada em pacientes no grupo do D-BSC ($p=0,026$) comparada aos pacientes do grupo que recebeu apenas BSC. A taxa de sobrevida em um ano foi de 25% (D-BSC) comparado a 16% para BSC. A taxa de resposta global nos pacientes avaliáveis foi de 19,6% com duração mediana de resposta de 37,1 semanas. [Roszkowski K, *et al. Lung Cancer.* 2000 Mar; 27 (3): 145-57].

Fossella F, *et al* (2003) conduziram estudo fase III com 1218 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células no estágio IIIB não ressecado ou IV e sem quimioterapia prévia. Os pacientes foram randomizados para receber tanto docetaxel (D) 75 mg/m² por infusão de uma hora seguido imediatamente por cisplatina (Cis) 75 mg/m² por 30-60 minutos a cada três semanas, quanto docetaxel (D) 75 mg/m² por infusão de uma hora seguido imediatamente por carboplatina (Cb) (AUC 6 mg/mL.min) por 30-60 minutos a cada três semanas; ou vinorelbina (V) 25 mg/m² administrado por 6-10 minutos nos dias 1, 8, 15, 22 seguido por Cis 100 mg/m² administrado no dia 1 dos ciclos repetidos a cada quatro semanas. A sobrevida mediana no grupo D + Cis foi de 11,3 meses comparado com 10,1 meses no grupo V + Cis. A taxa de sobrevida em dois anos foi 21% e 14% respectivamente. A taxa de risco de morte (HR) foi 1,183 a favor de D + Cis (95% IC = 1,008 – 1,388). A taxa de resposta global foi mais elevada no grupo D + Cis comparada ao grupo V + Cis (31,6% versus 24,5%). A duração mediana de resposta foi comparável entre os dois grupos (32 semanas versus 34 semanas), bem como para o tempo de progressão mediana (22,0 semanas versus 23,0 semanas). [Fossella F, *et al. J Clin Oncol.* 2003 Aug; 21 (16): 3016-24].

Fossella F, *et al* (2000) conduziram estudo multicêntrico, fase III, no qual 373 pacientes foram randomizados em três grupos de tratamento: A) docetaxel 100 mg/m² (D/100) [n=125] por infusão IV de uma hora a cada 3 semanas ou, B) docetaxel 75 mg/m² (D/75) [n=125] por infusão IV de uma hora a cada 3 semanas ou, C) de acordo com escolha do médico, tanto vinorelbina 30 mg/m² (V/30) [n=89] por infusão IV nos dias 1, 8, 15 repetidos a cada três semanas, quanto ifosfamida 2 mg/m² (I/2)[n=34] nos dias 1, 2 e 3 repetidos a cada três semanas. A taxa de sobrevida em um ano é maior em cada grupo do docetaxel (32%) comparado a 10% no grupo controle de vinorelbina (V) ou ifosfamida (I). Entre os pacientes que foram acompanhados por no mínimo um ano antes de quimioterapia subsequente, a sobrevida em um ano foi significativamente maior no grupo do docetaxel (16%) comparado ao grupo V ou I (5%) [$p=0,023$]. A taxa de resposta para o grupo D/100 foi significativa e estatisticamente maior que o grupo controle V/I na análise dos pacientes avaliáveis (11,9% versus 1,0%; $p=0,001$). No grupo D/75, a taxa de resposta foi também significativa e estatisticamente maior que o grupo controle V/I (7,5% versus 1,0%; $p=0,036$). [Fossella F, *et al. J Clin Oncol.* 2000 Jun; 18 (12): 2354-62].

Shepherd F, *et al* (2000) conduziram um segundo estudo multicêntrico, fase III, no qual 204 pacientes foram randomizados dentro de dois grupos de tratamento: A) docetaxel 100 [n=49] ou 75 [n=55] mg/m² em infusão IV de uma hora a cada três semanas comparado ao melhor tratamento de suporte (BSC) [n=100]. A sobrevida mediana foi de 7,2 meses para os pacientes tratados nos grupos com docetaxel comparado com 4,6 meses para os pacientes que receberam tratamento de suporte ($p=0,14$). No entanto, nos pacientes tratados com docetaxel a 75 mg/m², a sobrevida global foi significativamente mais prolongada ($p=0,016$), comparada ao grupo BSC, com sobrevida mediana de 9 meses versus 4,6 meses, respectivamente. A sobrevida em um ano foi também significativamente mais prolongada ($p=0,016$) com docetaxel (40%) comparada ao grupo BSC (16%). A taxa de resposta global foi de 7,6% nos pacientes avaliáveis, e a mediana da duração de resposta foi de 26,1 semanas. [(Shepherd F, *et al. J Clin Oncol.* 2000 May; 18 (10): 2095- 103)].

- Câncer de ovário

A segurança e a eficácia do docetaxel foram avaliadas em quatro estudos fase II em mulheres com câncer de ovário avançado refratário à platina. No total, 340 pacientes portadoras de doença recorrente ou progressiva e que haviam sido tratadas previamente com cisplatina ou carboplatina. As taxas de resposta global entre os quatro estudos clínicos individuais variaram de 26 a 40%. Quando os dados de resposta dos quatro estudos foram compilados, houve 14 respostas completas e 79 respostas parciais entre os 315 pacientes avaliáveis, resultando em uma taxa de resposta global de 30% (IC 95%: 19-36%). A duração mediana da resposta e a sobrevida mediana nos quatro estudos individuais variou de 4,5 a 6,7 meses e de 8 a 10,4 meses, respectivamente. [(Aapro MS, *et al. Ann Oncol.* 1994; 5 (5): 508 (abstract) /

Francis P, *et al.* J Clin Oncol. 1994 Nov; 12 (11): 2301-8; Piccart MJ, *et al.* Clin Cancer Res. 1995 May; 87 (9): 676-81 / Kavanagh JJ, *et al.* Clin Cancer Res. 1996 May; 2 (5): 837-42].

- Câncer de próstata

Tannock IF, *et al.* (2004) realizaram estudo fase III multicêntrico, randomizado de docetaxel em associação com prednisona ou prednisolona em pacientes com câncer de próstata metastático androgênico independente (refratário a hormônio). Um total de 1006 pacientes com KPS>60 (Status de Performance Karnofsky) foram randomizados nos seguintes grupos de tratamento: A) docetaxel 75 mg/m² a cada três semanas por dez ciclos; ou B) docetaxel 30 mg/m² administrado semanalmente nas cinco primeiras semanas em um ciclo de seis semanas por cinco ciclos; ou C) mitoxantrona 12 mg/m² a cada três semanas por dez ciclos. Os pacientes que receberam docetaxel a cada três semanas demonstraram significativo aumento da sobrevida global comparado aos tratados com mitoxantrona. O aumento na sobrevida observado no grupo semanal de docetaxel não foi estatisticamente significativo comparado ao grupo controle mitoxantrona. Os desfechos de eficácia para o grupo do docetaxel comparados ao grupo controle estão resumidos na tabela a seguir. [(Tannock IF, *et al.* N Engl J Med. 2004 Oct; 351 (15): 1502-12)].

Desfecho	docetaxel a cada 3 semanas	docetaxel a cada 1 semana	mitoxantrona a cada 3 semanas
Sobrevida mediana (meses)	18,9	17,4	16,5
Taxa de resposta PSA (%)	45,4	47,9	31,7
Taxa de resposta para dor (%)	34,6	31,2	21,7
Índice de resposta tumoral (%)	12,1	8,2	6,6

- Adenocarcinoma gástrico

Van Cutsem E, *et al.* (2006) realizaram estudo randomizado, aberto, multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia de docetaxel no tratamento de pacientes com adenocarcinoma gástrico avançado, incluindo adenocarcinoma de junção gastroesofágica, que não receberam quimioterapia prévia para a doença avançada. Um total de 445 pacientes com KPS >70 foram tratados com docetaxel (D) (75 mg/m², no dia 1) em combinação com cisplatina (C) (75 mg/m², no dia 1) e fluoruracila (F) (750 mg/m²/dia, por 5 dias) ou cisplatina (100 mg/m², no dia 1) e fluoruracila (1000 mg/m² por dia, por 5 dias). A sobrevida global foi significativamente mais longa (p=0,0201) no braço DCF com uma redução do risco de mortalidade de 22,7% (sobrevida global mediana de 9,2 meses no braço DCF versus 8,6 meses no braço CF). As taxas de resposta global (resposta completa + resposta parcial) foram 36,7% no braço tratado com DCF e 25,4% no braço tratado com CF, com uma diferença estatisticamente significativa (p=0,0106). [Van Cutsem E, *et al.* J Clin Oncol. 2006 Nov; 24 (31): 4991-7].

- Câncer de cabeça e pescoço

Vermoken J, *et al.* (2007) avaliaram a segurança e a eficácia de docetaxel no tratamento de indução de pacientes com carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço (CECCP), mediante estudo de fase III, randomizado, aberto, multicêntrico (TAX 323). Neste estudo, 358 pacientes com CECCP inoperável localmente avançado e com estado de desempenho WHO 0 ou 1, foram randomizados para um dos dois braços do tratamento. Os pacientes no braço docetaxel (DCF) receberam docetaxel 75 mg/m² seguido de cisplatina 75 mg/m² no dia 1, seguido de fluoruracila 750 mg/m² por dia, em infusão contínua, nos dias 1-5. Os pacientes no braço comparador (CF) receberam cisplatina 100 mg/m² no dia 1, seguido de fluoruracila 1000 mg/m² em infusão contínua nos dias 1-5. O desfecho primário neste estudo, a sobrevida livre de progressão (SLP) foi significativamente maior no braço DCF comparado ao braço CF, p=0,0042 (SLP: 11,4 versus 8,3 meses, respectivamente) com um tempo de acompanhamento mediano global de 33,7 meses. A sobrevida global mediana foi também, significativamente maior no braço DCF comparado ao braço CF (18,6 versus 14,5 meses, respectivamente) com uma redução no risco de mortalidade de 28%, p=0,0128. [(Vermoken J, *et al.* N Engl J Med. 2007 Oct; 357 (17): 1695-704)].

Posner M, *et al.* (2007) avaliaram a segurança e a eficácia de docetaxel no tratamento da indução de pacientes com CECCP localmente avançado (não ressecável, cura cirúrgica baixa ou preservação do órgão) através de estudo fase III, randomizado, multicêntrico, aberto (TAX 324). Neste estudo, 501 pacientes, com CECCP localmente avançado e um estado de desempenho WHO de 0 ou 1, foram randomizados para um dos dois braços. Os pacientes do braço docetaxel (DCF) receberam, docetaxel (75 mg/m², por infusão IV, no dia 1, seguido de cisplatina 100 mg/m², por infusão IV durante 30 minutos a 3 horas, no dia 1; seguido de fluoruracila 1000 mg/m²/dia, infusão contínua IV, nos dias 1-4. Os pacientes no braço comparador (CF) receberam cisplatina 100 mg/m², por infusão IV, de 30 minutos a 3 horas, no dia 1; seguido de fluoruracila 1000 mg/m²/dia, por infusão contínua IV, do dia 1-5. O desfecho de eficácia primário neste estudo, a sobrevida global (SG), foi significativamente mais longo (teste *long-rank*, p=0,0058) com regime DCF comparado ao CF (SG mediana: 70,6 vs. 30,1 meses respectivamente), com uma redução do risco de 30% na mortalidade comparada ao CF (HR=0,70, 95% IC: 0,54-0,90). O desfecho secundário, tempo livre de progressão (TLP) demonstrou uma redução do risco de 29% de progressão ou morte e uma melhora de 22 meses no TLP mediano (35,5 meses para DCF e 13,1 para CF). Isto também foi estatisticamente significativo com um HR de 0,71; 95% IC: 0,56-0,90; teste de log-rank p=0,004. [Posner M, *et al.* N Engl J Med. 2007 Oct; 357 (17): 1695-704].

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas: O docetaxel, princípio ativo de KOKSARA, é um agente antineoplásico que atua promovendo a agregação das tubulinas na formação de microtúbulos estáveis, inibindo sua despolimerização e promovendo a diminuição expressiva da

tubulina livre. Sua ligação aos microtúbulos não altera o número de protofilamentos. *In vitro*, o docetaxel demonstrou romper a rede de microtúbulos celulares, essencial para as funções celulares vitais durante a interfase e mitose. Demonstrou citotoxicidade contra várias linhagens de células tumorais humanas e murinas *in vitro*, e contra células tumorais de remoção recente em ensaios clonogênicos. O docetaxel atinge altas concentrações intracelulares com um longo período de permanência na célula. Além disso, demonstrou atividade em algumas, mas não em todas as linhagens celulares que superexpressam p-glicoproteína codificada pelo gene de resistência a múltiplos fármacos. *In vivo*, o docetaxel é regime-independente e apresenta um amplo espectro de atividade antitumoral experimental contra tumores murinos e tumores humanos xenotransplantados.

Para o tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama operável com linfonodo positivo: O efeito benéfico de TAC não foi provado em pacientes com quatro nódulos ou mais (37% da população), embora tenha sido observada uma redução de 18% do risco de recidiva neste grupo de pacientes. O benefício de TAC nessas pacientes não foi inteiramente definido após o acompanhamento de 55 meses de um estudo clínico conduzido com docetaxel (TAX 316).

Propriedades farmacocinéticas: Sua farmacocinética foi avaliada em pacientes com câncer após administração de 20 a 115 mg/m² em estudos de fase I. O perfil farmacocinético do docetaxel é dose independente e consistente com modelo farmacocinético de três compartimentos com meia-vida para as fases α , β e γ de 4 min, 36 min e 11,1 h, respectivamente. A fase tardia é devida, em parte, ao efluxo relativamente lento do docetaxel dos compartimentos periféricos. Após administração de uma dose de 100 mg/m² sob infusão de uma hora, a concentração plasmática média obtida foi de 3,7 mcg/mL com ASC correspondente de 4,6 mcg/mL/h. Os valores médios de *clearance* corpóreo total e volume de distribuição no estado de equilíbrio foram de 21 L/h/m² e 113 L, respectivamente. A variação interindividual do *clearance* corpóreo total foi de aproximadamente 50%. Sua ligação às proteínas plasmáticas é > 95%. Um estudo realizado com docetaxel C14 em três pacientes com câncer num período de sete dias demonstrou que o docetaxel é eliminado na urina e fezes após sofrer metabolismo oxidativo do grupo éster terc-butila, mediado pelo citocromo P450. A excreção urinária e fecal foi de aproximadamente 6% e 75% da radioatividade administrada, respectivamente. Aproximadamente 80% da radioatividade recuperada nas fezes são excretadas durante as primeiras 48 horas na forma de um metabólito principal inativo, três metabólitos secundários inativos e uma quantidade muito pequena do fármaco inalterado. Uma análise populacional farmacocinética foi realizada em 577 pacientes que receberam docetaxel. Os parâmetros farmacocinéticos estimados neste modelo foram muito próximos aos obtidos nos estudos de Fase I. Os parâmetros farmacocinéticos do docetaxel não sofrem alteração com a idade ou o sexo do paciente. Em um pequeno número de pacientes (n=23) com dados bioquímicos e clínicos indicadores de alteração da função hepática leve a moderada (TGP, TGO $\geq 1,5$ vezes o limite superior da normalidade, associado com fosfatase alcalina $\geq 2,5$ vezes o limite superior da normalidade), o *clearance* total diminuiu em média 27% (ver item: “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Instruções de preparo”). O *clearance* não foi alterado em pacientes com retenção hídrica leve a moderada; não existem informações disponíveis em pacientes com retenção hídrica severa. Quando utilizado em associação, o docetaxel não influencia o *clearance* da doxorrubicina e os níveis plasmáticos do doxorrubicinol (metabólito da doxorrubicina). Por outro lado, o *clearance* do docetaxel é aumentado enquanto sua eficácia é mantida. As farmacocinéticas do docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida, estudadas em 30 pacientes com câncer de mama, não foram influenciadas por suas administrações concomitantes. Avaliando o efeito da capecitabina na farmacocinética do docetaxel e o seu efeito na farmacocinética da capecitabina, nos estudos de fase I, não foi observado efeito da capecitabina na farmacocinética do docetaxel ($C_{\max}$ e ASC) e nenhum efeito do docetaxel na farmacocinética do 5’DFUR (o metabólito mais importante da capecitabina). O *clearance* do docetaxel na terapia associada com cisplatina ou carboplatina foi semelhante ao observado após a monoterapia com docetaxel. O perfil farmacocinético da cisplatina administrada logo após a infusão de docetaxel é semelhante ao observado com a cisplatina isolada. O efeito da prednisona na farmacocinética do docetaxel administrado com pré-medicação padrão de dexametasona foi estudado em 42 pacientes. Não foi observado efeito da prednisona na farmacocinética do docetaxel. A administração em 12 pacientes com tumores sólidos de terapia combinada de docetaxel + cisplatina + fluoruracila não demonstrou influência na farmacocinética individual de cada fármaco isolado.

- Dados de segurança pré-clínica

Carcinogênese: O potencial carcinogênico do docetaxel ainda não foi estudado.

Mutagenicidade: O docetaxel mostrou ser mutagênico em testes *in vitro* de micronúcleo e de aberrações cromossômicas em células CHO-K1 e em testes *in vivo* de micronúcleo em camundongo. Contudo, docetaxel não induziu mutagenicidade no teste de Ames ou no ensaio de mutação gênica CHO/HGPRT. Estes dados são compatíveis com a atividade farmacológica do docetaxel.

Alteração de fertilidade: Estudos de toxicidade em roedores demonstraram efeitos adversos nos testículos, sugerindo que o docetaxel pode prejudicar a fertilidade masculina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

KOKSARA é contraindicado em pacientes com história de reações de hipersensibilidade severas ao docetaxel ou aos demais componentes da formulação.

KOKSARA está contraindicado em pacientes com neutropenia basal < 1.500 células/mm³; durante a gravidez ou em pacientes com insuficiência hepática severa.

Quando houver contraindicações a outros fármacos, estas também são aplicáveis quando associados ao docetaxel.

Este medicamento é contraindicado para o uso em pacientes pediátricos.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

KOKSARA deve ser administrado somente sob supervisão médica com experiência na utilização de agentes quimioterápicos. Devem estar disponíveis recursos de suporte apropriados devida a possibilidade de reações de hipersensibilidade. Durante a infusão é recomendada monitoração cuidadosa das funções vitais do paciente. Pode ser empregada pré-medicação com a administração de corticosteroide oral, como dexametasona 16 mg/dia (por exemplo: 8 mg, duas vezes ao dia) durante três dias, com início no dia anterior à administração de docetaxel, a menos que contraindicada, para diminuir a incidência e a severidade da retenção hídrica, bem como, a severidade das reações de hipersensibilidade. O regime de pré-tratamento para câncer de próstata é dexametasona oral, 8 mg, 12 horas, 3 horas e uma hora antes da infusão de KOKSARA.

Para o tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama operável com linfonodo positivo: Na análise de acompanhamento de 55 meses do estudo clínico (TAX 316), o *hazard ratio* (HR) para período livre de doença de TAC comparado com FAC foi de 0,72 (IC=0,59 - 0,88; p=0,0010) para a população global do estudo. Na análise de subgrupos nas pacientes com 1 a 3 linfonodos acometidos, o HR foi de 0,61 (IC=0,46 - 0,82; p=0,0009), enquanto que para 4 linfonodos ou mais, o HR foi de 0,82 (IC=0,63 - 1,08; p=0,1629). Pacientes com 4 linfonodos ou mais: O efeito benéfico de TAC não foi provado em pacientes com 4 linfonodos ou mais (37% da população), embora tenha sido observada uma redução de 18% do risco de recidiva neste grupo de pacientes. O benefício de TAC nessas pacientes não foi inteiramente definido após o acompanhamento de 55 meses do estudo TAX 316.

Reações de hipersensibilidade: Os pacientes devem ser rigorosamente observados quanto à ocorrência destas reações de hipersensibilidade, especialmente durante a primeira e a segunda infusão. As reações de hipersensibilidade podem ocorrer minutos após o início da infusão de docetaxel, devendo estar disponíveis recursos para tratamento da hipotensão e broncoespasmos. Em pacientes tratados com pré-medicação, foram relatadas reações severas como eritema/exantema generalizados, hipotensão severa, broncoespasmo ou muito raramente anafilaxia fatal. Reações de hipersensibilidade requerem descontinuação imediata de docetaxel e terapia apropriada. Os pacientes que desenvolverem reações de hipersensibilidade severas não devem ser retratados com docetaxel.

Neutropenia: O nadir neutrofílico ocorreu em uma mediana de sete dias, porém, este intervalo pode ser menor em pacientes extensivamente pré-tratados. Os pacientes devem ser monitorados com hemograma completo. O tratamento somente poderá ser repetido, quando a contagem de neutrófilos retornar a um nível ≥ 1.500 células/mm³ (ver item: “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Instrução de preparo**”). Pacientes tratados com a associação docetaxel + cisplatina + fluoruracila (DCF) apresentaram neutropenia febril e/ou infecção neutropênica nos índices mais baixos quando receberam G-CSF profilático. Os pacientes tratados com DCF devem receber G-CSF profilático para aliviar o risco de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada ou infecção neutropênica). Os pacientes recebendo DCF devem ser rigorosamente monitorados. Em pacientes tratados com docetaxel + doxorubicina + ciclofosfamida (TAC), a neutropenia febril e/ou infecção neutropênica ocorreram em níveis mais baixos quando receberam G-CSF profilático primário. Profilaxia primária com G-CSF deve ser considerada em pacientes que recebem terapia adjuvante com TAC para câncer de mama de modo a minimizar o risco de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada ou infecção neutropênica). Pacientes recebendo TAC devem ser rigorosamente monitorados (ver itens: “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Instrução de preparo**” e “**9. REAÇÕES ADVERSAS**”).

Distúrbios oculares: Edema Macular Cistoide (EMC) 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 de câncer de mama, o risco de mielodisplasia tardia ou leucemia mieloide requer acompanhamento hematológico (ver item “**9. REAÇÕES ADVERSAS**”).

Excipientes: A quantidade de etanol no KOKSARA 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 KOKSARA pode alterar o efeito de outros medicamentos.

A quantidade de etanol no KOKSARA pode prejudicar a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Reações cutâneas: Foi observado eritema cutâneo localizado nas extremidades (palma das mãos e planta dos pés) com edema seguido por descamação.

Sistema nervoso: O desenvolvimento de sinais e/ou sintomas neurossensoriais severos foram observados e requerem redução da dose (ver item: “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Instrução de preparo**”). Foram relatados sintomas graves neurossensoriais, tais como parestesia, disestesia, dor, podendo ser necessária a redução da dose ou a interrupção do tratamento.

Toxicidade cardíaca: Foi observada insuficiência cardíaca nos pacientes tratados com docetaxel + trastuzumabe, particularmente após quimioterapia contendo antraciclina (doxorubicina ou epirrubicina), de ocorrência moderada a severa, e associada com morte (ver item “**9. REAÇÕES ADVERSAS**”).

Gravidez e Lactação

O docetaxel demonstrou embriotoxicidade e fetotoxicidade (ratos e coelhos), além de reduzir a fertilidade em ratos.

Como com outros fármacos citotóxicos, pode causar dano fetal quando administrado em mulheres grávidas, não devendo ser utilizado durante a gravidez. Mulheres em idade fértil em tratamento com docetaxel devem ser aconselhadas a evitar a gravidez e a informarem imediatamente o médico da ocorrência da mesma (ver item “**4. CONTRAINDICAÇÕES**”). Não se sabe se docetaxel é excretado no leite materno, devido os potenciais efeitos adversos em lactentes, a amamentação deve ser descontinuada durante tratamento com docetaxel.

- Populações Especiais

Uso em pacientes pediátricos: Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia em crianças.

Uso em pacientes idosos: Uma análise de dados de segurança em pacientes com 60 anos de idade ou mais tratados com a associação docetaxel + capecitabina mostraram aumento na incidência de eventos adversos graus 3 e 4 relacionados ao tratamento; eventos adversos sérios relacionados ao tratamento e exclusão precoce do tratamento devido aos eventos adversos comparados aos pacientes com menos de 60 anos de idade. A proporção de pacientes idosos foi de 5,5% e 6,6% nos regimes AC-TH e TCH, respectivamente e é muito limitado para permitir conclusões a respeito dos eventos adversos por idade (< 65 anos *versus* ≥ 65 anos). Num estudo conduzido em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células avançado (CPNPC) que não receberam quimioterapia prévia (estudo clínico TAX 326) 148 pacientes no grupo docetaxel + cisplatina tinham ≥ 65 anos de idade e quinze pacientes tinham ≥ 75 anos de idade; não foi observada nenhuma diferença total na efetividade quando pacientes mais idosos foram comparados aos pacientes mais jovens. Nos pacientes idosos do grupo docetaxel + cisplatina, houve uma maior tendência à diarreia e neurotoxicidade de graus 3/4 (ambas mais frequentes e severas) em comparação ao grupo vinorelbina + cisplatina. Dos 333 pacientes tratados com docetaxel a cada três semanas no estudo de câncer de próstata (TAX 327) 209 pacientes tinham ≥ 65 anos de idade e 68 pacientes tinham ≥ 75 anos. Não foram identificadas diferenças na eficácia entre pacientes idosos e mais jovens. Em pacientes tratados com docetaxel a cada três semanas, a incidência de anemia, infecção, alterações nas unhas, anorexia, perda de peso ocorreu em proporção > 10% maior que em pacientes com 65 anos ou mais comparados a pacientes mais jovens. Dentre 221 pacientes tratados com docetaxel + cisplatina + 5-fluoruracila (DCF) no estudo de câncer gástrico (TAX 325) 54 tinham ≥ 65 anos de idade e dois pacientes ≥ 75 anos de idade. Neste estudo, o número de pacientes ≥ 65 anos de idade foi insuficiente para determinar se há diferença de reações com relação aos mais jovens. Entretanto, a incidência de eventos adversos sérios foi mais elevada nos pacientes idosos comparada aos mais jovens. A incidência dos eventos (todos os graus) como letargia, estomatite, diarreia, neutropenia febril/infecção neutropênica, ocorreu nos valores ≥ 10% mais elevada em pacientes ≥ 65 anos de idade comparados aos mais jovens. Os pacientes tratados com DCF devem ser rigorosamente monitorados. Entre 174 e 251 pacientes que receberam tratamento de indução com DCF para tratamento de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECCP) nos estudos (TAX 323) e (TAX 324), somente 18 (10%) e 32 (13%) dos pacientes tinham ≥ 65 anos de idade, respectivamente. O número de pacientes idosos que receberam esse regime não foi suficiente para determinar se os pacientes idosos respondem diferentemente dos mais jovens.

- Outros grupos de risco

Pacientes com retenção hídrica: Pacientes com retenção hídrica severa (como ascite, efusão pericárdica e pleural) devem ser monitorados rigorosamente.

Uso em pacientes com insuficiência hepática: Pacientes tratados com 100 mg/m² de docetaxel em monoterapia, com níveis plasmáticos de transaminases (TGP e/ou TGO) > 1,5 vezes o limite superior da normalidade, simultaneamente a níveis plasmáticos de fosfatase alcalina > 2,5 vezes o limite da normalidade, apresentaram maior risco de desenvolver reações adversas severas como toxicidade fatal incluindo hemorragia gastrointestinal, sepse, neutropenia febril, infecções, trombocitopenia, estomatite e astenia. Pacientes com níveis elevados dos parâmetros de função hepática não deverão receber doses maiores que 75 mg/m² de docetaxel. Os testes de função hepática devem ser realizados no estado basal e antes do início de cada ciclo. Em pacientes com níveis plasmáticos de bilirrubina maiores que o limite superior da normalidade e/ou TGP e TGO > 3,5 vezes o limite superior da normalidade, simultaneamente aos níveis plasmáticos de fosfatase alcalina > 6 vezes o limite superior da normalidade, não é recomendado o ajuste posológico e não deve ser utilizado o docetaxel, salvo estritamente indicado. Não existem dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática tratados com docetaxel em associação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos *in vitro* mostraram que o metabolismo do docetaxel pode ser modificado pela administração concomitante de fármacos que inibem, induzem ou são metabolizados pelo citocromo P450-3A, tais como ciclosporina, terfenadina, cetoconazol, eritromicina e troleandomicina. Sendo assim, é recomendada cautela quando da coadministração concomitante com estas substâncias, pelo risco potencial de interação significativa. O docetaxel liga-se altamente às proteínas plasmáticas (> 95%). Embora, a possibilidade de interação *in vivo* de docetaxel com medicamentos administrados concomitantemente não tenha sido investigada formalmente, interações *in vitro* de docetaxel com fármacos de alta ligação às proteínas (tais como eritromicina, difenidramina, propranolol, propafenona, fenitoína, salicilato, sulfametoxazol e valproato de sódio) não afetaram a ligação do docetaxel às proteínas plasmáticas. A dexametasona, também, não afetou a ligação do docetaxel às proteínas plasmáticas. O docetaxel não interferiu na ligação da digitoxina às proteínas plasmáticas. Quando da administração concomitante de cetoconazol como terapia concomitante, é recomendada cautela, conforme investigações *in vivo*, devido ao potencial para uma interação significativa. O docetaxel deve ser administrado com cautela quando coadministrado com inibidores da protease (como ritonavir) que são inibidores e substratos do citocromo P450-3A. Outros medicamentos, incluindo aqueles obtidos sem prescrição médica, podem interferir no efeito do docetaxel. O docetaxel ou a outra medicação podem ter sua eficácia reduzida e o paciente pode estar mais susceptível a eventos adversos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Proteger da luz.

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da sua data de fabricação.

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

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

Aspecto da solução concentrada: Líquido límpido, viscoso, amarelo pálido.

Aspecto do diluente: Solução incolor e límpida.

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.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

MODO DE USAR

A solução concentrada de KOKSARA é uma solução oleosa incolor a amarela, contendo o equivalente a 40 mg/mL de docetaxel anidro em polissorbato 80. O frasco-ampola de KOKSARA 20 mg contém 20 mg/0,5mL (volume de preenchimento: 24,4 mg/0,61 mL); e o frasco-ampola de KOKSARA 80 mg contém 80 mg/2,0mL (volume de preenchimento: 94,4 mg/2,36 mL) de docetaxel anidro. O diluente de KOKSARA é uma solução estéril incolor a 13% de álcool etílico em água para injeção. O frasco-ampola do diluente de KOKSARA 20 mg contém 1,5 mL da solução alcoólica 13% (volume preenchido de 1,98 mL); e o frasco-ampola do diluente de KOKSARA 80 mg contém 6 mL da solução alcoólica 13% (volume preenchido de 7,33 mL).

Volumes de preenchimento: Foram estabelecidos excessos proporcionais durante o desenvolvimento de KOKSARA a fim de compensar as perdas de líquidos durante as preparações das pré-misturas, pelo fato da solução concentrada ser um líquido muito viscoso; pela formação de espuma devido à presença do polissorbato; ou pela possível adesão da solução concentrada às paredes do frasco e ao volume “morto”. Desta maneira, a utilização de excessos proporcionais dos volumes, tanto da solução concentrada como do diluente, mantém a concentração declarada de 10 mg/mL da solução pré-mistura para infusão, garantindo volumes extraíveis mínimos de 2 mL e 8 mL, para KOKSARA **20 mg** e KOKSARA **80 mg**, respectivamente. Para garantir a correta concentração da solução a ser infundida, as instruções devem ser estritamente seguidas, com a extração e a transferência total dos conteúdos dos respectivos diluentes, correspondentes respectivamente às quantidades declaradas de 20 mg e 80 mg, em cada frasco-ampola. Somente então deve proceder-se a diluição da quantidade determinada da solução pré-mistura, de acordo com o protocolo de cada paciente, para uma diluição posterior em solução fisiológica 0,9% ou em solução glicosada 5%.

Não deve ser utilizada uma formulação contendo dois frascos-ampola (concentrado para infusão e diluente) com a formulação contendo apenas um frasco-ampola (solução injetável para infusão).

Recomendações para o manuseio seguro: O docetaxel é um agente antineoplásico, e assim como, com outros compostos potencialmente tóxicos, deve-se ter cautela na manipulação e no preparo das suas soluções.

Todos os procedimentos para manuseio, dispensação e descarte adequado de fármacos e medicamentos antineoplásicos devem ser considerados: Todo o procedimento de manuseio e dispensação devem ser realizados por pessoal altamente treinado, qualquer manipulação deve ser realizada em capela de fluxo laminar, mediante material de proteção adequado como luvas, máscaras e vestimenta apropriada. Deve ser evitado o contato acidental da preparação citotóxica com os olhos, pele ou mucosa. Em caso de contato acidental com a pele, a região deve ser imediatamente lavada com água e sabão em abundância, sem esfregação. No caso de contato acidental da solução concentrada, pré-mistura ou para infusão com a pele: a região deve ser lavada abundantemente com água e sabão, imediata e completamente, sem esfregar. No caso de contato com membranas mucosas, lavar imediata e completamente com água. Qualquer preparação citotóxica não deve ser manipulada por funcionárias que possam estar grávidas. Todos os dispositivos utilizados na reconstituição (seringas, agulhas, etc.) devem ser adequados e cuidadosamente descartados. Em caso de derramamento acidental, o acesso ao local deve ser restrito. O líquido derramado deve ser absorvido mediante toalhas absorventes próprias e a área contaminada limpa com água, sabão e desinfetante adequado. O material utilizado deve ser descartado em contêineres e/ou sacos plásticos duplos, próprios para o descarte. O rótulo deve conter os seguintes dizeres: LIXO TÓXICO PARA INCINERAÇÃO. A incineração deve ser a 1100°C.

A. Preparo da solução pré-mistura de KOKSARA

A.1. Utilizar uma agulha de injeção de, no máximo, 1,20x40 mm de calibre.

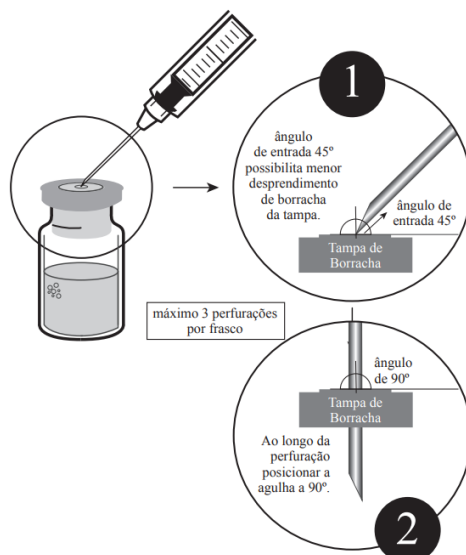
Apoiar o frasco-ampola de diluente firmemente na posição vertical;

Perfurar a tampa de borracha de diluente Docetaxel dentro do círculo central demarcado, inserindo assepticamente a agulha a 45° com bisel voltado para cima e, ao longo da perfuração, posicioná-la a 90° (figura abaixo).

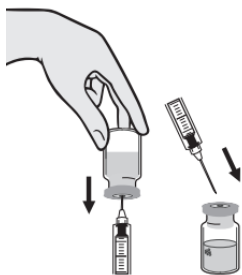
Evitar que as novas perfurações sejam no mesmo local;

A cada 3 perfurações com uma mesma agulha, substituí-la por uma nova.

Veja abaixo o procedimento para perfuração do frasco-ampola de diluente.



Retirar assepticamente do frasco-ampola a quantidade total do diluente, através da inversão do frasco-ampola. A quantidade total do diluente contido na seringa deve ser injetada no frasco-ampola de docetaxel concentrado. Ao perfurar o frasco-ampola de docetaxel concentrado para a transferência do diluente, realizar as mesmas recomendações de perfuração descritas no item **A.1**.



A.2. Misturar o conteúdo manualmente por meio de inversões repetidas durante pelo menos 45 segundos. Não agitar, para evitar a formação de espuma excessiva.



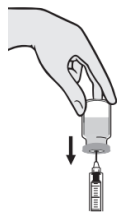
A.3. Manter a solução em repouso durante cinco minutos em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Verificar visualmente a solução obtida quanto a sua homogeneidade e limpidez. Mesmo após os cinco minutos de repouso, é normal a presença de espuma, pela presença de polissorbato 80 na formulação.



A.4. Esta solução denominada pré-mistura (10 mg/mL de docetaxel anidro) apresenta estabilidades química e física comprovadas até oito horas, quando conservada sob refrigeração (entre 2°C e 8°C) ou em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

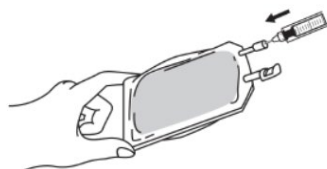
B. Preparo da solução para infusão

B.1. A solução pré-mistura contém 10 mg/mL de docetaxel. Pode ser necessário mais de um frasco de solução pré-mistura de docetaxel para obtenção da dose necessária ao paciente.

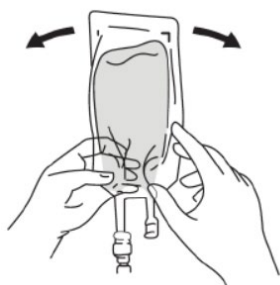


B. 2. Com base na dose requerida para o paciente (expressa em mg), retirar assepticamente o volume necessário de solução pré-mistura de docetaxel 10 mg/mL com o auxílio de uma seringa com agulha. Por exemplo: uma dose de 140 mg de docetaxel requer 14 mL de solução pré-mistura de docetaxel.

B.3. Transferir o volume extraído para uma bolsa ou frasco de infusão com 250 mL de solução fisiológica 0,9% ou com solução glicosada a 5%. Caso seja necessária uma dose maior que 200 mg de docetaxel, utilizar um volume superior de veículo de infusão, não excedendo a concentração de 0,74 mg/mL de docetaxel.



B.4. Misturar o conteúdo da bolsa ou do frasco de infusão manualmente, através de movimento oscilante.



B.5 A solução para infusão de KOKSARA deve ser administrada assepticamente por via intravenosa dentro de um período de cinco horas, incluindo uma hora de infusão, em condições de temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e luminosidade normal. A solução para infusão de docetaxel é supersaturada, portanto, pode cristalizar com o tempo. Na ocorrência de cristais, a solução deve ser descartada.

Importante: KOKSARA deve ser administrado separadamente de outros medicamentos. Não é recomendado o contato da solução concentrada de KOKSARA com equipamentos ou dispositivos plastificantes de PVC. Entretanto, a solução para infusão de KOKSARA é compatível com os materiais e dispositivos mais comumente utilizados, incluindo o PVC.

C. Preparação para administração: Como regra geral, antes de sua administração, as medicações para uso parenteral devem ser inspecionadas visualmente quanto à presença de partículas em suspensão e quanto à descoloração, sempre que a solução e o recipiente permitirem. Se a solução pré-mistura ou a solução para infusão de KOKSARA apresentar algum precipitado, estas devem ser descartadas.

POSOLOGIA

Pré-medicação: Pode ser utilizada, a menos que contraindicada (ver item: “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”), uma pré-medicação oral com corticosteroide, como a dexametasona, 16 mg/dia (por exemplo 8 mg, duas vezes ao dia) durante três dias, com início no dia anterior à administração de docetaxel. Para câncer de próstata, determinado o uso associado de prednisona ou prednisolona, o regime de pré-medicação recomendado é dexametasona oral 8 mg, 12h, 3h e uma hora antes da infusão de docetaxel. Pode ser usado o tratamento profilático com G-CSF para abrandar o risco de toxicidades hematológicas. O docetaxel é administrado por infusão de uma hora a cada três semanas.

- Câncer de mama adjuvante:

Para tratamento adjuvante de câncer de mama operável linfonodo positivo e de linfonodo negativo a posologia recomendada é de 75 mg/m², administrada uma hora após a administração de doxorubicina 50 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m², a cada três semanas durante seis ciclos (regime TAC) (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Ajuste posológico durante o tratamento”). No tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama operável cujos tumores superexpressam HER2, a dose recomendada de docetaxel é a seguinte: **Esquema AC-TH:** Ciclos 1 a 4 (esquema AC): doxorubicina (A) 60 mg/m² seguida por ciclofosfamida (C) 600 mg/m², a cada três semanas por quatro ciclos. Ciclos 5 a 8 (esquema TH): docetaxel (T) 100 mg/m² a cada três semanas por quatro ciclos e trastuzumabe (H) administrado semanalmente, conforme descrito a seguir. Ciclo 5 (três semanas após o último ciclo de AC). Dia 1: trastuzumabe 4 mg/kg (dose de ataque). Dia 2: docetaxel 100 mg/m². Dia 8 e 15: trastuzumabe 2 mg/kg. Ciclos 6 a 8. Dia 1: docetaxel 100 mg/m² e trastuzumabe 2 mg/kg. Dia 8 e 15: trastuzumabe 2 mg/kg. Três semanas após dia 1 do ciclo 8: trastuzumabe 6 mg/kg a cada três semanas. O trastuzumabe é administrado numa duração total de um ano. **Esquema TCH:** Ciclos 1 a 6: docetaxel (T) 75 mg/m² e carboplatina (C) com AUC de 6 mg/mL/min administrada a cada três semanas e trastuzumabe (H) administrado semanalmente conforme descrito a seguir. Ciclo 1. Dia 1: trastuzumabe 4 mg/kg (dose de ataque). Dia 2: docetaxel 75 mg/m² e carboplatina com ASC de 6 mg/mL/min. Dias 8 e 15: trastuzumabe 2 mg/kg. Ciclos 2 a 6. Dia 1: docetaxel 75 mg/m² seguido de carboplatina com ASC de 6 mg/mL/min e trastuzumabe 2mg/kg. Dias 8 e 15: trastuzumabe 2 mg/kg. Três semanas após dia 1 do ciclo 6: trastuzumabe 6 mg/kg, a cada três semanas. O trastuzumabe é administrado por um total de duração de um ano.

- Câncer de mama metastático:

Em tratamento de primeira linha do câncer de mama, a posologia recomendada de docetaxel é de 75 mg/m² associado à doxorubicina (50 mg/m²). Na associação de docetaxel com trastuzumabe, a posologia recomendada de docetaxel é de 100 mg/m² a cada três semanas, com administração semanal do trastuzumabe. Para a dosagem e administração do trastuzumabe, consultar sua bula. Em tratamento de segunda linha do câncer de mama, a posologia recomendada é de 100 mg/m² de docetaxel em monoterapia. Para pacientes em tratamento de câncer de mama, a posologia recomendada é de 100 mg/m² em infusão de uma hora a cada três semanas. Para terapia combinada, a posologia recomendada de docetaxel é de 75 mg/m² a cada três semanas, quando associada à capecitabina via oral a 1250 mg/m² duas vezes ao dia (dentro de 30 minutos após a refeição) durante duas semanas, seguida por período de uma semana de descanso. Para a dose de capecitabina calculada de acordo com a área de superfície corpórea, consultar sua bula. Em caso de terapia combinada, a posologia recomendada de Docetaxel é de 75 mg/m² com doxorubicina (50 mg/m²) (ver item: “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Instrução de preparo”).

- Câncer de pulmão de não pequenas células:

A posologia recomendada é de 75 a 100 mg/m² em monoterapia, e o máximo de 75 mg/m² em caso de associação com derivados de platina, administrada em infusão de uma hora, a cada três semanas.

- Câncer de ovário:

A posologia recomendada é de 100 mg/m², administrada em infusão de uma hora, a cada três semanas (ver itens “5. Advertências e Precauções -”, item preparo de soluções e “8. Posologia e Modo de usar – Instrução de preparo”). Os pacientes devem ser rigorosamente monitorados, principalmente durante a primeira e a segunda infusão de Docetaxel, devido ao risco de reações de hipersensibilidade (ver item: “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Câncer de próstata:

A posologia recomendada é de 75 mg/m² a cada três semanas. A administração contínua de prednisona ou prednisolona 5 mg, via oral é de duas vezes ao dia.

Adenocarcinoma gástrico:

A posologia recomendada é de 75 mg/m² com uma hora de infusão, seguida de cisplatina 75 mg/m², com uma a três horas de infusão (ambos somente no dia 1), seguida de fluoruracila 750 mg/m² por dia administrada em infusão contínua de 24 horas por cinco dias, iniciada no final da infusão de cisplatina. O tratamento é repetido a cada três semanas. Os pacientes devem receber pré-medicação com antieméticos e hidratação apropriada para a administração de cisplatina. O G-CSF profilático deve ser utilizado para reduzir o risco de toxicidades hematológicas (ver item: “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Ajuste posológico durante o tratamento”).

Câncer de cabeça e pescoço:

Pacientes devem receber pré-medicação com antieméticos e hidratação apropriada (antes e após a administração de cisplatina). A profilaxia para as infecções neutropênicas deve ser administrada. Todos os pacientes no braço contendo docetaxel dos estudos TAX 323 e TAX 324 receberam antibióticos profiláticos.

Indução por quimioterápicos seguida por radioterapia (TAX 323):

Para o tratamento de indução de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço inoperável localmente avançado (CECCP), a dose recomendada de docetaxel é 75 mg/m² por uma hora de infusão seguida por cisplatina 75 mg/m² superior a uma hora no dia 1, seguida de 5-fluoruracila em infusão contínua a 750 mg/m² por dia por cinco dias. Este regime é administrado a cada três semanas por quatro ciclos. Após quimioterapia, os pacientes devem receber radioterapia.

Indução por quimioterápicos seguida por quimiorradioterapia (TAX 324):

Para o tratamento de indução de pacientes com CECCP localmente avançado (não ressecável, cura cirúrgica baixa ou preservação dos órgãos), a dose recomendada de docetaxel é 75 mg/m² por uma hora de infusão IV no dia 1, seguida de cisplatina 100 mg/m² administrada por 30 minutos a 3 horas de infusão, seguida por 5-fluoruracila 1000 mg/m²/dia em infusão contínua do dia 1 ao dia 4. Este regime é administrado a cada três semanas por três ciclos. Após a quimioterapia, os pacientes devem receber quimiorradioterapia. Para modificações nas doses de cisplatina e 5-fluoruracila, consultar a bula do fabricante do medicamento.

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

Ajustes posológicos durante o tratamento

Geral: KOKSARA não deve ser administrado até que a contagem neutrofílica seja ≥ 1500 células/mm³. Para pacientes com neutropenia febril, contagem neutrofílica < 500 células/mm³ (mais de uma semana); ou na ocorrência de reações cutâneas severas/cumulativas ou sinais e/ou sintomas neurossensoriais severos durante a terapia com docetaxel, a dose deve ser reduzida de 100 para 75 mg/m², ou de 75 para 60 mg/m². Se o paciente permanecer com as mesmas reações com a dose de 60 mg/m², o tratamento deve ser descontinuado. Alternativamente, pode ser utilizado tratamento profilático com G-CSF nos pacientes com neutropenia febril ou infecção severa anterior, para manter a intensidade da dose.

Terapia associada para câncer de mama: A profilaxia primária com G-CSF deve ser considerada na terapia adjuvante com docetaxel, doxorubicina e ciclosfosfamida (TAC). As pacientes que apresentarem neutropenia febril e/ou infecção neutropênica devem ter suas doses de docetaxel reduzidas a 60 mg/m² em todos os ciclos subsequentes. Na presença de estomatite grau 3 ou 4 as doses devem ser reduzidas para 60 mg/m². As pacientes que receberem terapia adjuvante com AC-TH ou TCH para câncer de mama operável cujos tumores superexpressam HER2, e que apresentam um episódio de infecção ou neutropenia febril devem receber G-CSF profilático em todos os ciclos subsequentes. Para um segundo episódio de infecção ou neutropenia febril, as pacientes devem continuar com G-CSF profilático, e a dose de docetaxel reduzida de 100 mg/m² a 75 mg/m² (no regime AC-TH); e de 75 mg/m² para 60 mg/m² (no regime TCH). Entretanto, na prática clínica, pode ocorrer neutropenia no ciclo 1. Sendo assim, é recomendado o uso de G-CSF devido o risco neutropênico. Dependendo do regime de tratamento, as pacientes que apresentam estomatite de graus 3 ou 4 devem ter sua dose diminuída de 100 mg/m² para 75 mg/m² (no regime AC-TH) ou de 75 mg/m² para 60 mg/m² (no regime TCH). Para as alterações na dose de capecitabina, em associação com docetaxel, deve ser consultada a bula de capecitabina. Para pacientes que desenvolverem a primeira ocorrência de toxicidade grau 2 persistente até o próximo tratamento com docetaxel + capecitabina, postergar o tratamento até o retorno da toxicidade ao grau 0-1 e, só então, retornar 100% da dose original. Para os pacientes que desenvolverem a segunda ocorrência de toxicidade grau 2 ou a primeira de grau 3 em qualquer período durante o ciclo de tratamento, postergar o tratamento até o retorno da toxicidade ao grau 0-1 e depois retomar o tratamento com Docetaxel na dose de 55 mg/m². Para qualquer ocorrência subsequente de toxicidade ou qualquer toxicidade grau 4, a dose de Docetaxel deve ser descontinuada. Para alterações na dose de Docetaxel® devido insuficiência hepática (ver item: “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Associação com docetaxel para câncer de pulmão de células não pequenas: Pacientes que receberam inicialmente docetaxel 75 mg/m² em combinação com cisplatina e cujo nadir de contagem plaquetária durante o período anterior ao tratamento for < 25.000 células/mm³ ou em pacientes que apresentaram neutropenia febril, ou pacientes com toxicidades não hematológicas sérias, a dose de docetaxel em ciclos subsequentes deve ser reduzida para 65 mg/m². Para ajustes de dose da cisplatina, consultar a bula do fabricante do medicamento.

Terapia associada de docetaxel com cisplatina e 5-fluoruracila para câncer gástrico ou câncer de cabeça e pescoço: Pacientes tratados com a associação docetaxel + cisplatina + 5-fluoruracila devem receber antieméticos e hidratação apropriada conforme as normas institucionais atuais. O G-CSF deve ser administrado para o alívio do risco de neutropenia complicada. Apesar da utilização do G-CSF, na ocorrência de neutropenia febril, neutropenia prolongada ou infecção neutropênica, a dose de docetaxel deve ser reduzida de 75 para 60 mg/m². Na ocorrência subsequente de neutropenia complicada, a dose deve ser reduzida de 60 para 45 mg/m². No caso de trombocitopenia grau 4, a dose de docetaxel deve ser reduzida de 75 para 60 mg/m². Os pacientes não devem ser tratados novamente com ciclos subsequentes de docetaxel até que os neutrófilos se restabeleçam para um nível > 1500 células/mm³ e as plaquetas > 100.000 células/mm³. Se estas toxicidades persistirem, o tratamento deve ser interrompido (ver item: “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Modificações na dose recomendada para as toxicidades em pacientes tratados com docetaxel associado com cisplatina e 5-fluoruracila (5-FU)

Toxicidade	Ajuste na dose
Diarreia grau 3	Episódio 1: reduzir a dose de 5-FU em até 20% Episódio 2: reduzir a dose de docetaxel em até 20%
Diarreia grau 4	Episódio 1: reduzir as doses de docetaxel e de 5-FU em até 20% Episódio 2: interromper o tratamento
Estomatite/ mucosite grau 3	Episódio 1: reduzir a dose de 5-FU em até 20% Episódio 2: interromper apenas a dose de 5-FU em todos os ciclos subsequentes

	Episódio 3: reduzir a dose de docetaxel em até 20%
Estomatite/ mucosite grau 4	Episódio 1: interromper apenas a dose de 5-FU de todos os ciclos subsequentes Episódio 2: reduzir a dose de docetaxel em até 20%

Para ajustes na dose de cisplatina e de 5-FU, deve ser verificada a bula de cada medicamento.

Uso em pacientes com insuficiência hepática: Com base nos dados farmacocinéticos obtidos com a administração de 100 mg/m² de docetaxel em monoterapia, a dose recomendada é de 75 mg/m² para pacientes com aumento de transaminases (TGP e/ou TGO) > 1,5 vezes o limite superior da normalidade (LSN) e de fosfatase alcalina > 2,5 vezes LSN. Em pacientes com nível plasmático de bilirrubina maior do que LSN, e/ou níveis de TGP e TGO > 3,5 vezes LSN associado aos níveis de fosfatase alcalina > 6 vezes LSN, não se deve realizar ajuste posológico e docetaxel não deve ser utilizado, a menos que estritamente indicado. Não existem dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática tratados com docetaxel em terapia combinada.

Uso pediátrico: A eficácia e segurança da administração de docetaxel em crianças ainda não foram estabelecidas.

Uso em pacientes idosos: Com base na análise farmacocinética desta população, não há recomendações especiais para administração de docetaxel em idosos. Para redução da dose de capecitabina em terapia combinada com docetaxel deve ser consultada a bula de capecitabina.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas consideradas possíveis ou provavelmente relacionadas à administração de docetaxel foram observadas em pacientes tratados em monoterapia ou em associação, com parâmetros da função hepática normais no estado basal. As taxas de frequência utilizadas foram: muito comum (≥ 10%), comum (≥ 1% e < 10%), incomum (≥ 0,1% e < 1%), rara (≥ 0,01% e < 0,1%) e muito rara (< 0,01%).

Reações hematológicas: Muito comuns: Supressão da medula óssea e outras reações adversas hematológicas ao docetaxel incluem neutropenia (96,6%) reversível e não cumulativa, em pacientes que não receberam G-CSF. O nadir foi atingido no sétimo dia e a duração média da neutropenia severa (76,4%, < 500 células/mm³) foi de sete dias. Ocorreram neutropenia grau 3/4 (32%) em pacientes tratados com docetaxel e trastuzumabe; neutropenia febril (11,8%), episódios infecciosos severos (20%) e anemia (< 11 g/dL): 90,4% foram relatadas em pacientes tratados com docetaxel em monoterapia na dose de 100 mg/m². **Comuns:** Infecções severas (4,6%) associadas à contagem de neutrófilos < 500 células/mm³, episódios infecciosos severos (5,7 %, incluindo sepse e pneumonia fatal em 1,7%); trombocitopenia < 100.000 células/mm³ (7,8%); episódios de hemorragia [(2,4%), raramente associada com trombocitopenia severa (< 50.000/mm³)]; anemia severa [8,9% (< 8 g/dL)] foram relatadas em pacientes tratados com docetaxel em monoterapia na dose de 100 mg/m². **Incomum:** Trombocitopenia severa (0,2%).

Reações de hipersensibilidade: Muito comuns: Reações de hipersensibilidade (25,9%), usualmente de intensidade leve a moderada, ocorreram geralmente dentro de poucos minutos após o início da infusão de docetaxel. Os sintomas frequentes relatados em monoterapia 100 mg/m² foram rubor, *rash* com ou sem prurido, aperto no peito, dor lombar, dispneia, febre medicamentosa ou calafrio. **Comuns:** Reações de hipersensibilidade severas (5,3%) desapareceram após descontinuação da infusão de docetaxel e emprego de terapia apropriada.

Reações cutâneas: Muito comuns: Alterações nas unhas (27,9%) caracterizadas pela hipo ou hiperpigmentação, dor e onicólise; reações cutâneas reversíveis (56,6%) geralmente de intensidade leve a moderada. As reações foram caracterizadas por *rash*, incluindo erupções localizadas principalmente nos pés, mãos (incluindo síndrome severa de mão e pé), mas também nos braços, face ou tórax, e frequentemente associadas a prurido. As erupções ocorreram geralmente dentro de uma semana após a infusão de docetaxel. **Comuns:** Sintomas severos como erupção seguida por descamação, que raramente causaram a interrupção ou descontinuação 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 preexistentes podem ter contribuído para o desenvolvimento destas reações.

Retenção hídrica (monoterapia 100 mg/m²): As reações adversas relacionadas à retenção hídrica foram obtidas de 92 pacientes tratados com 100 mg/m² de docetaxel em monoterapia, que também receberam três dias de administração de pré-medicação, por meio de análise retrospectiva. **Muito comum:** Retenção hídrica em 64,1% dos pacientes que receberam três dias de pré-medicação. **Comum:** Retenção hídrica severa em 6,5% dos pacientes que receberam três dias de pré-medicação. Foram relatados eventos como edema periférico e em menor frequência derrame pleural, derrame pericárdico, ascite e aumento de peso. O edema periférico geralmente inicia-se nas extremidades inferiores e pode generalizar-se com um aumento de peso igual ou superior a 3 kg. A retenção hídrica é cumulativa em incidência e em severidade (ver item: “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Em pacientes tratados com 100 mg/m² de docetaxel em monoterapia, a dose cumulativa mediana para interrupção do tratamento foi superior a 1000 mg/m² e o tempo médio para reversibilidade da retenção hídrica foi de 16,4 semanas (intervalo de 0-42 semanas). Em pacientes tratados com pré-medicação, o início da retenção moderada e severa é retardado (dose cumulativa média de 818,9 mg/m²), quando comparado aos pacientes sem pré-medicação (dose cumulativa mediana de 489,7 mg/m²); contudo, foi relatada retenção hídrica em alguns pacientes durante os primeiros ciclos do tratamento. A retenção hídrica não foi acompanhada por episódios agudos de oligúria ou hipotensão.

Reações gastrointestinais (monoterapia na dose de 100 mg/m²): Muito comuns: Náuseas (40,5%), vômitos (24,5%), diarreia (40,6%), anorexia (16,8%), estomatite (41,8%); perversão do paladar (10,1%). **Comuns:** Náusea severa (4%), vômito severo (3%), diarreia severa (4%), dor abdominal (7,3%, sendo 1% dos casos severa), constipação (9,8%), estomatite severa (5,3%), esofagite (1%), sangramento intestinal (1,4%). **Incomuns:** Constipação severa (0,2%), esofagite severa (0,4%), sangramento intestinal severo (0,3%). **Rara:** Perversão severa do paladar (0,07%).

Reações neurológicas: Muito comuns: Sinais e/ou sintomas neurossensoriais de intensidade leve a moderada ocorreram em 50% dos pacientes no braço docetaxel 100 mg/m² em monoterapia; eventos neuromotores (13,8%) principalmente caracterizados por fraqueza. **Comuns:** Sintomas neurossensoriais severos (parestesia, disestesia, dor incluindo ardor) foram observados em 4,1% dos pacientes com câncer de mama metastático, necessitando interrupção do tratamento em 2% dos casos; eventos neuromotores severos (4%), principalmente caracterizados por fraqueza. Na ocorrência destes sintomas a dose deve ser ajustada. Se persistirem os sintomas, o tratamento deve ser interrompido (ver item: “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”). Pacientes que apresentaram neurotoxicidade nos estudos clínicos (cuja informação de acompanhamento sobre a resolução completa do evento esteve disponível) apresentaram reversão espontânea dos sintomas com uma média de 81 dias do início (variação de 0-741 dias).

Reações cardiovasculares (monoterapia 100 mg/m²): Comuns: Hipotensão (3,8%), disritmia (4,1%), hipertensão (2,4%). Reações relatadas na terapia combinada no tratamento adjuvante do câncer de mama: disritmia, todos os graus (3,9%); hipotensão, todos os graus (1,5%); insuficiência cardíaca congestiva (2,3% numa média de 70 meses de acompanhamento). Um paciente teve óbito devido a IC. **Incomuns:** Insuficiência cardíaca (0,5%); insuficiência cardíaca sintomática (2,2% TH *versus* 0% T) no braço com docetaxel + trastuzumabe (TH), 64% receberam anteriormente uma antraciclina como terapia adjuvante, comparada com 55% no braço com docetaxel isolado (D).

Reações hepáticas: Comuns: Em pacientes tratados com 100 mg/m² de docetaxel como monoterapia, foram observados aumentos dos níveis plasmáticos das transaminases (TGP/TGO), bilirrubina e fosfatase alcalina, superiores a 2,5 vezes LSN, em menos de 5% dos pacientes.

Outros (monoterapia 100 mg/m²): Muito comuns: Astenia (62,6%, sendo 11,2% severas), alopecia (79%), mialgia (20%), dispneia (16,1%); dor generalizada ou localizada (16,5%). **Comuns:** Artralgia (8,6%); dispneia severa (2,7%); dor torácica (4,5%) sem qualquer envolvimento respiratório ou cardíaco; reações no local de infusão, geralmente leves, ocorreram em 5,6% dos pacientes (hiperpigmentação, inflamação, vermelhidão ou secura da pele, flebite ou extravasamento e inchaço da veia). **Incomuns:** Alopecia 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 eventos adversos padrões observados nos pacientes tratados com docetaxel em terapia combinada com doxorrubicina foram similares àqueles observados em monoterapia.

Terapia combinada com docetaxel no tratamento adjuvante do câncer de mama operável linfonodo positivo, e linfonodo negativo de alto risco – Eventos adversos clinicamente importantes relacionados ao tratamento em pacientes recebendo docetaxel em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida - TAC (estudo TAX 316): Eventos adversos emergentes referentes ao tratamento de 744 pacientes com câncer de mama linfonodo positivo tratados com docetaxel 75 mg/m² a cada três semanas em associado à doxorrubicina e à ciclofosfamida (TAC). Tais eventos estão classificados em quaisquer eventos e eventos de graus 3/4 (G3/4). **Muito comuns:** Anemia (92,1%), neutropenia (71,8%, G3/4: 65,3%), febre na ausência de infecção (36,6%), trombocitopenia (39,5%), infecção (29,2%), neutropenia febril (24,6%), infecção neutropênica (17,3%), edema periférico (26,6%), ganho de peso (12,5%), neuropatia sensorial periférica (23,1%), alopecia (97,7%), alterações cutâneas (16,1%), alterações ungueais (18,4%), náusea (80,4%), estomatite (68,4%), vômito (42,5%), diarreia (30,9%), perversão do paladar (27,3%), constipação (24,5%), anorexia (19,9%), amenorreia (26,2%), astenia (79,2%; G3/4 :11,0%), mialgia (22,8%), artralgia (15,1%), lacrimejamento (10,1%), fogacho (21,4%). **Comuns:** Reações de hipersensibilidade (9,0%), anemia G3/4 (4,2%), trombocitopenia G3/4 (2,0%), infecção G3/4 (3,2%), neuropatia periférica motora (2,7%), náusea 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%), hipotensão (1,5%), conjuntivite (3,8%), perda de peso (2,6%). **Incomuns:** Edema periférico G3/4 (0,4%), linfedema (0,3%), perda de peso G3/4 (0,3%), síncope (0,4%), alterações cutâneas G3/4 (0,7%), alterações ungueais G3/4 (0,4%), perversão do paladar G3/4 (0,7%), constipação G3/4 (0,4%), dor abdominal G3/4 (0,5%), arritmia cardíaca G3/4 (0,3%), flebite (0,9%), mialgia G3/4 (0,8%), artralgia G3/4 (0,4%), lacrimejamento G3/4 (0,1%), reações de hipersensibilidade G3/4 (0,9%), sonolência (0,3%), fogacho G3/4 (0,9%). **Febre e infecção** (regime TAC durante o período do estudo): **Muitos comuns:** Febre na ausência de infecção (36,6%), infecção (29,2%). **Comuns:** Infecção G3/4 (3,2%). Não houve óbito devido à sepse durante o período do estudo.

Eventos gastrintestinais: Além dos eventos gastrintestinais mencionados anteriormente, sete pacientes apresentaram perfuração intestinal ampla/enterite/colite. Dois desses pacientes requereram descontinuação do tratamento; não houve óbitos devido a esses eventos durante o período do estudo.

Eventos cardiovasculares (emergentes): Comuns: Arritmia, todos os graus (6,2%); hipotensão, todos os graus (1,9%) e ICC (3,5%). Vinte e seis pacientes do grupo TAC desenvolveram ICC durante o período do estudo, sendo a maioria dos casos reportada no período de acompanhamento. Dois pacientes do grupo TAC e quatro pacientes do grupo FAC faleceram devido à ICC. O risco de ICC foi mais alto no grupo TAC no primeiro ano de uso do medicamento.

Leucemia mieloide aguda (LMA) / Síndrome mielodisplástica: Incomum: A ocorrência de LMA foi de 0,4% (3/744 pacientes) no regime de tratamento docetaxel + doxorrubicina + ciclofosfamida (TAC) e de 0,1% (1/736) no regime fluoruracila + doxorrubicina + ciclofosfamida (FAC). Um paciente do grupo TAC faleceu devido a LMA durante o período de acompanhamento.

Outras reações persistentes (regime tratamento TAC): Muito comuns: Alopecia (92,3%), astenia (31,7%), amenorreia (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 amenorreia (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): Eventos adversos emergentes observados em 532 pacientes com câncer de mama linfonodo negativo tratados com docetaxel 75 mg/m² a cada três semanas em associação com doxorrubicina 50 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m² (GEICAM 9805) - TAC. Os eventos foram classificados em quaisquer eventos e eventos de graus 3/4 (G3/4). **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%), edema periférico (16,4%), neuropatia sensorial periférica (14,7%), alopecia (95,3%), alterações cutâneas (16,5%), alterações ungueais (19,7%), náusea (70,7%), estomatite (54,5%), vômito (54,3%), diarreia (26,3%), disgeusia (15,8%), constipação (19,7%), anorexia (16,2%), dor abdominal (12,0%), amenorreia (20,3%), fogacho (13,3%), astenia (72,0%), mialgia (19,4%), artralgia (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 de hipersensibilidade (3,6%), ganho de peso (3,4%), neuropatia motora periférica (2,3%), náusea

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%), flebite (1,1%), astenia G3/4 (8,5%), aumento na lacrimação (5,1%). **Incomuns:** Reações de hipersensibilidade G3/4 (0,2%), linfodema (0,8%), perda de peso (0,8%), neuropatia sensorial periférica G3/4 (0,2%), sonolência (0,2%), neurotoxicidade (0,6%), síncope (0,6%), alopecia G3/4 (0,2%), alterações cutâneas G3/4 (0,6%), alterações ungueais G3/4 (0,6%), disgeusia G3/4 (0,6%), constipação G3/4 (0,8%), anorexia G3/4 (0,6%), dor abdominal G3/4 (0,2%), arritmia G3/4 (0,2%), hipotensão (0,8%), mialgia 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 profilaxia primária com G-CSF após obrigatoriedade desse tratamento no braço TAC.

Complicações neutropênicas em pacientes recebendo TAC com ou sem profilaxia 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 G3/4: 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 hematológica 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 sepse.

Eventos gastrintestinais: Não foram relatados casos de colite/enterite/perfuração ampla do intestino. Outros eventos gastrintestinais 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: Em um período mediano de 77 meses de acompanhamento, leucemia aguda ocorreu em 1 dos 532 (0,2%) pacientes que receberam docetaxel + doxorubicina + ciclofosfamida, tratando-se, portanto, de uma reação incomum. Não houve casos relatados de pacientes que receberam fluoruracila + doxorubicina + ciclofosfamida. Nenhum paciente foi diagnosticado com síndrome mielodisplástica em nenhum dos braços de tratamento.

Outras reações persistentes: Foram observados em um período mediano de 77 meses de acompanhamento. **Muito comuns:** Amenorreia (7/18), linfodema (4/5), neuropatia sensorial periférica (3/10). **Comum:** Alopecia (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 ($\geq 5\%$) relatados no estudo de fase III em pacientes com câncer de mama com falha ao tratamento com antraciclina estão apresentados a seguir. 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%), náusea (43%), vômito (33%), constipação (14%), dor abdominal (14%), dispepsia (12%), síndrome mão-pé (63%, G3: 24%), alopecia (41%), alterações nas unhas (14%), astenia (23%), pirexia (21%), fadiga (21%), fraqueza (13%), perversão do paladar (15%), parestesia (11%), anorexia (12%), diminuição do apetite (10%), lacrimejamento aumentado (12%), mialgia (14%), artralgia (11%), edema do membro inferior (14%), dor de garganta (11%). **Comuns:** Náusea (G3/4: 6%), vômito (G3/4: 4%), constipação (G3/4: 1%), dor abdominal (G3/4: 2%), dor abdominal superior (9%), boca seca (5%), alopecia (G3/4: 6%), alterações nas unhas (G3/4: 2%), dermatite (8%), rash eritematoso (8%), descoloração nas unhas (6%), onicólise (5%, G3/4: 1%), astenia (G3/4: 3%), pirexia (G3/4: 1%), fadiga (G3/4: 4%), fraqueza (G3/4: 1%), dor no membro (9%), letargia (6%), dor (6%), vertigem (9%), dor de cabeça (7%), neuropatia periférica (5%), anorexia (G3/4: 1%), desidratação (8%, G3/4: 2%), diminuição de peso (6%), mialgia (G3/4: 2%), artralgia (G3/4: 1%), dor nas costas (7%, G3/4: 1%), edema do membro inferior (G3/4: 1%), dor de garganta (G3/4: 2%), dispneia (7%, G3/4: 1%), tosse (6%), epistaxe (5%), candidíase oral (6%). **Incomuns:** Rash eritematoso (G3/4: <1), dor no membro (G3/4: <1), perversão do paladar (G3/4: <1), parestesia (G3/4: <1), dor de cabeça (G3/4: <1), tosse (G3/4: <1), epistaxe (G3/4: <1), candidíase oral (G3/4: <1). As frequentes anormalidades de graus 3 e 4, quando da combinação de docetaxel e capecitabina, foram: **Muito comuns:** Neutropenia (63%), anemia (10%). **Comuns:** Trombocitopenia (3%), hiperbilirrubinemia (9%).

Terapia combinada com docetaxel e trastuzumabe para câncer de mama: Eventos adversos (todos os graus) 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%), pirexia (29%), dor (12%), dor no peito (11%), influenza como doença (12%), calafrios (11%), alopecia (67%), alterações nas unhas (17%), rash (24%), eritema (23%), edema periférico (40%), aumento de peso (15%), linfodema (11%), náusea (43%), diarreia (43%), vômito (29%), constipação (27%), estomatite (20%), dor abdominal (12%), dispepsia (14%), parestesia (32%), dor de cabeça (21%), disgeusia (14%), hipoestesia (11%), neutropenia febril* ou sepse neutropênica (23%), nasofaringite (15%), mialgia (27%), artralgia (27%), dor nas extremidades (16%), dor nas costas (10%), dor óssea (14%), tosse (13%), dispneia (14%), dor faringolaríngea (16%), epistaxe (18%), rinorreia (12%), lacrimejamento aumentando (21%), conjuntivite (12%), anorexia (22%), insônia (11%), toxicidade às unhas (11%). **Comum:** Letargia (7%). * Esses números incluem pacientes com termos preferidos neutropenia febril, sepse neutropênica ou neutropenia que foram associados à febre (e uso de antibiótico). Houve aumento de incidência de eventos adversos graves (EASs) (40%, *versus*. 31%) e eventos adversos (EAs) de grau 4 (34% vs. 23%) no braço associado comparado à monoterapia com docetaxel.

Toxicidade cardíaca: A incidência de IC sintomática foi de 2,2% no regime docetaxel + trastuzumabe (TH) comparada a 0% em monoterapia com docetaxel (T). No braço TH 64% dos pacientes receberam anteriormente uma antraciclina como terapia adjuvante, comparada a 55% no braço T.

Toxicidade hematológica: Foi relatada neutropenia graus 3/4 em 32% das pacientes tratadas com TH.

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 (doxorubicina + ciclofosfamida, seguida de docetaxel + trastuzumabe) ou TCH (docetaxel + trastuzumabe e carboplatina) – 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: Alopecia (98,0%), hemoglobina^b (97,0%), náusea (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)^b (54,2%), retenção hídrica^{b,c} (52,2%), mialgia (50,9%), diarreia (45,3%), neuropatia sensorial (44,8%), TGO (AST)^b (42,5%), artralgia (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%), constipação (27,1%), rash/descamação (25,9%), fogachos/rubor (21,5%), lacrimejamento (21,3%), fosfatase alcalina^b (19,3%), anorexia (19,2%), dispepsia/azia (19,0%), dor de cabeça (16,4%), dispneia 15,5%, aumento de peso (14,9%), infecção sem neutropenia (12,6%), dor abdominal ou cólica (12,4%), insônia (11,1%), neutropenia febril (10,9%, G3/4: 10,9%), febre (sem neutropenia) (10,9%). **Comuns:** Hemoglobina^b (G3/4: 3,2%), náusea (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 hídrica^{b,c} (G3/4: 1,5%), mialgia (G3/4: 4,9%), diarreia (G3/4: 5,1%), neuropatia sensorial (G3/4: 1,9%), artralgia (G3/4: 3,0%), plaquetas^b (G3/4: 1,2%), rash/descamação (G3/4: 1,3%), dispneia (G3/4: 1,5%), infecção sem neutropenia (G3/4: 1,9%), reação alérgica/hipersensibilidade (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%), epistaxe (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%), constipação (G3/4: 0,9%), lacrimejamento (G3/4: 0,3%), fosfatase alcalina^b (G3/4: 0,3%), anorexia (G3/4: 0,5%), dispepsia/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%), hipotensão (0,9%).

Pacientes que receberam TCH: Muito comuns: Alopecia (95,8%), hemoglobina^b (96,3%), náusea (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)^b (53,1%), retenção hídrica^{b,c} (51,0%), mialgia (33,4%), diarreia (55,8%), neuropatia sensorial (29,9%), TGO (AST)^b (38,0%), artralgia (21,8%), alteração nas unhas (23,3%), plaquetas^b (63,2%), fluxo menstrual irregular (32,2%, G3/4: 21,4%), perversão do paladar (29,5%), constipação (22,0%), rash/descamação (22,8%), fogachos/rubor (18,2%), lacrimejamento (1,3%) (10,3%), fosfatase alcalina^b (20,4%), anorexia (21,0%), dispepsia/azia (20,0%), dor de cabeça (15,2%), dispneia (14,9%), aumento de peso (14,6%), dor abdominal ou cólica (13,4%), reação alérgica/hipersensibilidade (13,2%). **Comuns:** Hemoglobina^b (G3/4: 5,8%), náusea (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 hídrica^{b,c} (G3/4: 1,4%), mialgia (G3/4: 1,4%), diarreia (G3/4: 4,9%), TGO (AST)^b (G3/4: 1,0%), artralgia (G3/4: 1,0%), plaquetas^b (G3/4: 5,4%), dispneia (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/hipersensibilidade (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%), epistaxe (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 de injeção (5,8%), boca seca (2,7%), função cardíaca ventricular esquerda (1,4%), palpitações (4,5%), taquicardia sinusal (2,2%), hipotensão (1,2%). **Incomuns:** Neuropatia sensorial (G3/4: 0,6%), constipação (G3/4: 0,6%), rash/descamação (G3/4: 0,4%), fosfatase alcalina^b (G3/4: 0,3%), anorexia (G3/4: 0,5%), dispepsia/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%), epistaxe (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%), hipotensão (G3/4: 0,2%).

^bIndependente de causalidade. "Eventos adversos (EAs) "retenção hídrica" são definidos como *somente edema* ou *somente aumento de peso* ou *somente edema pulmonar* ou *aumento de peso e edema* ou *edema e edema pulmonar* ou *edema + aumento de peso + edema pulmonar*. Retenção de líquido corresponde a *inchaco* no termo NCI-CTC.

^dTermo COSTART. Os três anos de incidência cumulativa de todos os eventos cardíacos sintomáticos foi de 2,36% e 1,16% nos braços AC-TH e TCH, respectivamente *versus* 0,52% no braço controle AC-T - doxorubicina, ciclofosfamida e docetaxel. Os três anos de incidência cumulativa de eventos ICC (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): Eventos adversos clinicamente reportados em 807 pacientes com CPNPC não ressecável estágio IIIB ou IV e sem história de quimioterapia prévia que foram tratados no braço com associação de docetaxel do estudo controlado de três braços, randomizados, aberto. Estas reações são descritas utilizando os Critérios de Toxicidade Comum NCI e são possivelmente ou provavelmente relacionadas ao estudo de tratamento, exceto para as toxicidades hematológicas ou como notado de outra maneira. **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 de hipersensibilidade^a (10,6%), alterações nas unhas^b (13,3%), pele (11,1%), retenção hídrica^b (25,9%), náusea/vômito (73,9%, G3/4: 12,1%), diarreia (41,1%), anorexia^b (28,8%), estomatite (G3/4: 23,4 %), neurossensorial (40,4%), neuromotor (12,8%), alopecia (73,6%), astenia^b (51,5%), mialgia^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^d (4,9%), reações de hipersensibilidade^a (G3/4: 2,5%), diarreia (G3/4: 6,4%), anorexia^b (todos os EAs severos) (4,9%), estomatite (G3/4: 2,0%), constipação (9,4%), neurossensorial (G3/4: 3,7%), neuromotor (G3/4: 2,0%), astenia^b (todos os EAs severos) (9,9%), reações no local de infusão (6,2%), dor (5,4%). **Incomuns:** Alterações nas unhas^b (todos os EAs severos) (0,7%), retenção hídrica^b (todos os EAs severos) (0,7%), alopecia (G3: 0,7%), mialgia^b (todos os EAs severos) (0,5%).

^aSubstitui o termo NCI alergia.

^bTermo COSTART e sistema de graduação.

^cIncidências são apresentadas independentes de relação.

^dCiclos 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 TAX 327): Eventos observados em 332 pacientes tratados com docetaxel 75mg/m² a cada três semanas em associação com prednisona ou prednisolona 5 mg oral duas vezes ao dia (TAX 327); classificados em quaisquer eventos e eventos de grau 3/4 (G3/4). **Muito comuns:** Anemia (66,5%), infecção (12%), neutropenia (40,9%; G3/4: 32,0%), retenção hídrica (24,4%), neuropatia sensorial (27,4%), alopecia

(65,1%), alterações nas unhas (28,3%), náusea (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%), epistaxe (3,0%), reações alérgicas (6,9%), neuropatia sensorial G3/4 (1,2%), neuropatia motora (3,9%), *rash*/descamação (3,3%), náusea G3/4 (2,4%), diarreia G3/4 (1,2%), vômito G3/4 (1,2%), tosse (1,2%), dispneia (4,5%), função cardíaca ventricular esquerda (3,9%), fadiga G3/4 (3,9%), mialgia (6,9%), lacrimejamento (9,3%), artralgia (3,0%). **Incomuns:** Trombocitopenia G3/4 (0,6%), reações alérgicas G3/4 (0,6%), retenção hídrica G3/4 (0,6%), *rash*/descamação G3/4 (0,3%), estomatite/faringite G3/4 (0,9%), anorexia G3/4 (0,6%), dispneia G3/4 (0,6%), função cardíaca ventricular esquerda G3/4 (0,3%), mialgia G3/4 (0,3%), lacrimejamento G3/4 (0,6%), artralgia 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- DCF (estudo TAX 325): Eventos observados em 221 pacientes com adenocarcinoma gástrico avançado e nenhuma história de quimioterapia prévia para doença avançada, tratados com docetaxel 75 mg/m² na combinação com CF (estudo TAX 325), 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 hídrica (14,9%), letargia (56,1%, G3/4: 18,6%), neurosensorial (38,0%), alopecia (66,5%), náusea (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%), constipação (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%), neurosensorial G3/4 (7,7%), neuromotor (relacionado ao movimento) (6,3%, G3/4: 1,8%), tontura (8,1%, G3/4: 2,7%), alopecia (5,0%), *rash*/coceira (8,1%), alterações nas unhas (8,1%), descamação cutânea (1,8%), esofagite/disfagia/odinofagia (9,0%), dor gastrointestinal/câimbra (7,7%, G3/4: 1,4%), disritmias cardíacas (1,8%), lacrimejamento (8,1%), audição alterada (4,1%). **Incomuns:** *Rash*/coceira G3/4 (0,5%), constipação (0,9%), esofagite/disfagia/odinofagia (0,9%), disritmias cardíacas G3/4 (0,9%).

Neutropenia febril ou infecção neutropênica: muito comum: Ocorreram em 28,6% dos pacientes independente da utilização de G-CSF. O G-CSF foi utilizado para a profilaxia secundária somente em 18,6% dos pacientes (10% dos ciclos) para o braço DCF. 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 - DCF (estudo TAX 323): Eventos observados em 174 pacientes com carcinoma de células escamosas inoperável de cabeça e pescoço localmente avançado (CECCP) tratados com docetaxel 75 mg/m² em associação com CF. **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 hídrica (20,1%), retenção hídrica (somente edema) (12,6%), letargia (37,9%), neurosensorial (16,7%), alopecia (79,9%, G3/4: 10,9%), náusea (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 hídrica (somente aumento de peso) (5,7%), letargia (G3/4: 3,4%), vertigem (1,1%), *rash*/coceira (8,6%), pele seca (5,2%), descamação (4,0%), estomatite (G3/4: 4,0%), diarreia (G3/4: 2,9%), constipação (6,9%), esofagite/disfagia/odinofagia (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%), mialgia (6,3%), dor do câncer (1,1%), lacrimejamento (1,7%), conjuntivite (1,1%), audição alterada (5,7%), perda de peso (9,8%). **Incomum:** Febre na ausência de infecção (G3/4: 0,6%), neurosensorial (G3/4: 0,6%), descamação (G3/4: 0,6%), náusea (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%), venoso (G3/4: 0,6%), mialgia (G3/4: 0,6%), dor do câncer (G3/4: 0,6%).* Neutropenia febril: febre grau ≥ 2 concomitante com neutropenia grau 4 requerendo antibióticos IV e/ou hospitalização.

Eventos adversos (EAs) clinicamente importantes relacionados ao tratamento em pacientes com CECCP recebendo docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluoruracila-DCF (estudo TAX 324): Eventos observados em 251 pacientes com tumor maligno de células escamosas de cabeça e pescoço localmente avançado tratados com docetaxel 75 mg/m² em associação com CF. **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 hídrica (13,1%), retenção hídrica (somente edema) (12,0%), letargia (58,6%), neurosensorial (11,6%), alopecia (67,7%), *rash*/coceira (12,7%), náusea (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%), constipação (13,9%), esofagite/disfagia/odinofagia (21,9%, G3/4: 12,0%), perversão do paladar e do olfato (19,5%), audição alterada (11,2%), perda de peso (11,2%). **Comuns:** Trombocitopenia (G3/4: 4,0%), infecção (G3/4: 3,6%), febre na ausência de infecção (G3/4: 3,6%), infecção neutropênica (6,5%), retenção hídrica (G3/4: 1,2%), retenção hídrica (somente edema) (G3/4: 1,2%), letargia (G3/4: 4,0%), neurosensorial (G3/4: 1,2%), neuromotor (7,2%), vertigem (9,6%, G3/4: 2,0%), alopecia (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%), mialgia (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 hídrica (somente ganho de peso) (0,4%), neuromotor (G3/4: 0,4%), pele seca (G3/4: 0,4%), constipação (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%), mialgia (G3/4: 0,4%), conjuntivite (0,8%). Os eventos adversos clinicamente importantes foram baseados na frequência, severidade e impacto clínico do evento adverso. *Neutropenia febril: febre grau ≥ 2 concomitantemente com neutropenia grau 4 requerendo antibióticos IV e/ou hospitalização.

Experiência pós-comercialização: Raros: Choque anafilático (muito raramente resultaram em um efeito fatal nos pacientes que receberam pré-medicação). Desidratação e desidratação resultante de eventos gastrointestinais, perfuração e hemorragia gastrointestinal, colite isquêmica, colite e enterocolite neutropênica; edema pulmonar. Convulsão ou perda transitória da consciência (podem aparecer algumas vezes durante a infusão do medicamento). Hepatite, algumas vezes fatal, principalmente em pacientes com distúrbios hepáticos preexistentes. Foram relatados raros casos de ototoxicidade, distúrbios auditivos e/ou perda da audição, incluindo casos associados a outros fármacos ototóxicos. Lacrimejamento com ou sem conjuntivite (muito raros de obstrução do ducto lacrimal resultando em lacrimejamento excessivo, principalmente em pacientes recebendo terapia combinada com outros agentes antitumorais). Distúrbios visuais transitórios (*flashes*, feixes de luz e escotomas), ocorrendo tipicamente durante a infusão do medicamento e em associação com reações de hipersensibilidade (reversíveis com a interrupção da infusão). Síndrome da dificuldade respiratória aguda, pneumonia intersticial, fibrose pulmonar e

fenômenos de reaparecimento dos efeitos da radiação; pneumonite actínica. **Muito raros:** Lúpus eritematoso cutâneo e erupções bolhosas como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e alterações semelhantes à esclerodermia, usualmente precedida por linfedema periférico (em alguns casos, vários fatores como infecções simultâneas, uso concomitante de medicamentos e doenças preexistentes podem ter contribuído para o desenvolvimento destas reações). Obstrução de íleo e do intestino. Tromboembolismo venoso e infarto do miocárdio. Leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásica. Foi relatada coagulação intravascular disseminada (CID), geralmente em associação com sepse ou insuficiência de múltiplos órgãos; e ainda insuficiência e falência renais, sendo a maioria dos casos associados ao uso concomitante com fármacos nefrotóxicos.

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

10. SUPERDOSE

Existem poucos dados de relatos de superdose com docetaxel. Em caso de superdose o paciente deve ser mantido em uma unidade especializada com monitoração cuidadosa das suas funções vitais. Não há antídoto que possa ser utilizado no caso de uma superdose de docetaxel. As complicações primárias antecipadas de uma superdose consistem em supressão da medula óssea, neurotoxicidade periférica e mucosite. Os pacientes devem receber tratamento com G-CSF o mais precocemente possível após o diagnóstico da superdose. Se necessárias, outras medidas sintomáticas de suporte devem ser empregadas.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

MS 1.0646.0225

Farm. Resp.: Maurício Ribeiro Miguel – CRF-SP Nº 26.565

Fabricado por:

Naprod Life Sciences PVT Ltd.

Maharashtra – Índia

Importado e embalado por:

Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.

Rua Rafael de Marco, 43 – Pq. Industrial – Jd. das Oliveiras

Taboão da Serra – SP

CNPJ: 61.282.661/0001-41

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 20/04/2021.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 29/03/2023.

0800 011 3653
SAC



KOK_SOL INJ VPS 01-4

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data expediente	No. Expediente	Assunto	Data do expediente	No. Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
29/03/2023	NA	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP/VPS	CT FA VD TRANS X 0,5 ML + DIL FA VD TRANS X 1,5 ML CT FA VD TRANS X 2 ML + DIL FA VD TRANS X 6 ML
17/10/2022	Versão Atual	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	CT FA VD TRANS X 0,5 ML + DIL FA VD TRANS X 1,5 ML CT FA VD TRANS X 2 ML + DIL FA VD TRANS X 6 ML
30/08/2022	4629460/22-5	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	30/08/2022	Versão Atual	10457 - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	08/08/2022	Todo conteúdo (inclusão inicial de texto de bula)	VP/VPS	CT FA VD TRANS X 0,5 ML + DIL FA VD TRANS X 1,5 ML CT FA VD TRANS X 2 ML + DIL FA VD TRANS X 6 ML