

# Cimetidina 150 mg/ml ampola 2 ml e seu processo de não padronização no âmbito do Distrito Federal

*Cimetidine 150 mg/ml - 2 ml ampoule and its non-standardization process in the Federal District*

**Juliana Carvalho Rocha Alves da Silva<sup>1</sup>**

**Marcus Tulio Batista Silva**

**Walleska Fidelis Gomes Borges**

<sup>1</sup>Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal (SES-DF), Brasília, Brasil.

**Autor correspondente:**

Juliana Carvalho Rocha Alves da Silva

[juliana\\_alves13@msn.com](mailto:juliana_alves13@msn.com)

## Resumo

O medicamento denominado cimetidina 150 mg/ml ampola 2 ml é indicado no tratamento dos distúrbios do trato gastrointestinal superior nos quais a redução da secreção ácida, sua remissão e a prevenção da sua recorrência sejam benéficas para o alívio sintomático. Foi solicitada padronização desse medicamento na Relação de Medicamentos do Distrito Federal (REME-DF), juntamente com o medicamento difenidramina 50 mg/ml - ampola 1 ml, com indicação de bloqueio histamínico pré-quimioterapia (pré-QT). Para isso foi utilizada ferramenta de avaliação de tecnologias em saúde, por meio de levantamento bibliográfico nas bases de dados Medline via PubMed; Embase, Cochrane Library e Biblioteca Virtual em Saúde - BVS. Diante dessa solicitação, recebida pela CCFT, foi feita a análise considerando literatura atualizada sobre esse produto. Foram encontrados 314 artigos, sendo 21 incluídos nessa análise. Como conclusão, pela retirada do mercado brasileiro do medicamento padronizado na SESDF, ranitidina, e com as avaliações de segurança e eficácia favoráveis para a cimetidina, esse medicamento foi padronizado no âmbito do Distrito Federal.

## Abstract

The medicine called cimetidine 150 mg/ml ampoule 2 ml is indicated for the treatment of disorders of the upper gastrointestinal tract in which the reduction of acid secretion, its remission and the prevention of its recurrence are beneficial for symptomatic relief. Standardization of this drug was requested in the List of Medicines of the Federal District (REME-DF), together with the drug diphenhydramine 50 mg/ml - 1 ml ampoule, with indication of pre-chemotherapy histamine blockade (pre-QT). For this, a health technology assessment tool was used, through a bibliographic survey in Medline databases via PubMed; Embase, Cochrane Library and Biblioteca Virtual em Saúde - BVS. In view of this request, received by the CCFT, an analysis was carried out considering up-to-date literature on this product. A total of 314 articles were found, 21 of which were included in this analysis. In conclusion, due to the withdrawal from the Brazilian market of the medicine standardized in the SESDF, ranitidine, and with the favorable safety and efficacy assessment for cimetidine, this medicine was standardized within the Federal District.

## Introdução

Cimetidina é indicado no tratamento dos distúrbios do trato gastrointestinal superior nos quais a redução da secreção ácida, sua remissão e a prevenção da sua recorrência sejam benéficas para o alívio sintomático, como (1) No tratamento agudo de úlcera duodenal, úlcera gástrica benigna, úlceras de boca anastomótica e pós-cirúrgica, úlcera péptica recorrente e esofagite péptica; (2) No controle de condições hipersecretórias patológicas, como Síndrome

de Zollinger-Ellison, mastocitose sistêmica, adenomas endócrinos múltiplos, síndrome pós-operatória de intestino curto e hipersecreção idiopática; (3) Na prevenção das úlceras de estresse em pacientes gravemente enfermos e de alto risco e como medida de apoio no controle de hemorragia devido a úlceras pépticas ou erosões do trato gastrointestinal superior; (4) Nos pacientes sob anestesia geral e em mulheres submetidas a cesarianas, Cimetidina reduz a acidez e o volume das secreções gástri-

cas, diminuindo o risco de dano pulmonar causado pela aspiração de conteúdo gástrico (Síndrome de Mendelson); (5) Cimetidina pode ser usado no tratamento de curto prazo dos sintomas de condições dispépticas caracterizadas por dor abdominal superior, particularmente quando relacionadas às refeições e quando não se consegue identificar nenhuma causa orgânica; (5) Em grande número de pacientes tratados com dose baixa, por períodos superiores a três anos, Cimetidina mostrou-se seguro e eficaz na prevenção da recidiva das úlceras gástricas e duodenais, em particular nos pacientes com história de recidivas ou complicações frequentes, assim como em pacientes com patologias concomitantes que possam tornar a cirurgia um risco maior do que o habitual!

Considerando a padronização da cimetidina para bloqueio pré-QT, é preciso fazer uma análise comparativa com os outros medicamentos da mesma classe, inclusive com a ranitidina, que era o medicamento padronizado na SESDF antes de sua retirada do mercado por falta de segurança.

A ranitidina, um anti-histamínico bloqueador do receptor H2, farmacocineticamente semelhante à cimetidina, mas sua potência farmacológica é cerca de oito vezes maior. A resposta clínica da ranitidina é mais prolongada, principalmente por causa da potência e não da vantagem cinética. O aumento da potência não significa uma maior eficácia clínica. Foi observado que a cicatrização da úlcera duodenal, em 4, 6 ou 8 semanas de terapia, não difere entre a ranitidina e a cimetidina. A conformidade e a segurança geral parecem excelentes para ambos os medicamentos. O histórico de segurança e os efeitos colaterais de ambos os medicamentos estão bem estabelecidos. Informações emergentes sugerem que, embora a incidência e a gravidade de certos efeitos colaterais possam ser diferentes para a ranitidina e para a cimetidina, o padrão dos efeitos colaterais é semelhante com ambas as drogas<sup>2</sup>.

As propriedades farmacodinâmicas, terapêuticas e toxicológicas da famotidina são avaliadas e comparadas com as da cimetidina e ranitidina. A famotidina, um antagonista do receptor H2 com núcleo tiazol, é aproximadamente 7,5 vezes mais potente do que a ranitidina e 20 vezes mais potente do que a cimetidina, em uma base equimolar. Os ensaios terapêuticos indicam que 20 mg de famotidina b.i.d. ou 40 mg ao deitar é tão eficaz quanto

as doses padrão de cimetidina e ranitidina para a cura de úlceras duodenais. Uma dose de 40 mg na hora de dormir parece curar úlceras gástricas benignas. Uma única dose noturna de 20 mg é eficaz na prevenção da recidiva da úlcera duodenal. São necessários mais estudos que comparem a eficácia da famotidina com a cimetidina e a ranitidina no tratamento de úlceras gástricas e na prevenção de úlceras duodenais recorrentes. A incidência geral de efeitos adversos observados com famotidina parece ser semelhante à relatada para cimetidina e ranitidina. Como a ranitidina, a famotidina não tem efeitos antiandrogênicos ou inibe substancialmente o metabolismo hepático dos medicamentos. Por causa de sua potência anti-secretora aumentada e falta de efeitos antiandrogênicos em doses mais altas, a famotidina pode ser o antagonista do receptor H2 de escolha no tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison. Experiência clínica adicional, assim como fatores de custo e segurança, determinarão o lugar da famotidina no tratamento e prevenção de distúrbios ácido-pépticos<sup>3</sup>.

### Metodologia

Foi realizada busca na literatura por artigos científicos em fevereiro de 2021, com o objetivo de identificar estudos que comprovassem a eficácia e a segurança do medicamento Cimetidina 150 mg ampola de 2 ml para o uso em pacientes com câncer, para profilaxia de quimioterapia.

Foram feitas buscas por estudos clínicos, em qualquer fase, sobre o tema, uma vez que estudos oncológicos muitas vezes não são executados como fase III. Foram considerados apenas estudos publicados em inglês, português ou espanhol.

Não foram selecionados estudos cujo acesso ao texto completo não estivesse disponível, revisões narrativas, estudos de caso e séries de caso, estudos pré-QT só com ranitidina, estudos pré-QT sem considerar bloqueio H2, revisões simples da literatura, artigos de baixa evidência científica, duplicatas, estudos sobre farmacocinética e/ou farmacodinâmica (visto não serem o objetivo da análise) e avaliações econômicas realizadas em outros países (visto não são transponíveis de uma realidade para outra) e estudos do uso desse medicamento em associação, impedindo análise individual da terapia.

**Definição da pergunta PICO**

<b>População</b>	<b>Pacientes com câncer, para profilaxia de quimioterapia.</b>
Intervenção	Cimetidina 150 mg ampola de 2 ml
Comparador	Ranitidina 25 mg/ml ampola de 2 ml
Desfecho ( <i>outcomes</i> )	Eficácia e Segurança geral

**Pergunta PICO**

O medicamento cimetidina 150 mg ampola de 2 ml é seguro, eficaz e farmacoeconomicamente viável para o uso em pacientes com câncer, para profilaxia de quimioterapia?

**Estratégia de busca**

<b>Base de dados</b>	<b>Estratégia de busca</b>	<b>Quantidade de artigos encontrados</b>
PubMed	("infusate"[All Fields] OR "infusates"[All Fields] OR "infuse"[All Fields] OR "infused"[All Fields] OR "infuser"[All Fields] OR "infusers"[All Fields] OR "infuses"[All Fields] OR "infusing"[All Fields] OR "infusion"[All Fields] OR "infusions"[All Fields]) AND ("reaction"[All Fields] OR "reaction s"[All Fields] OR "reactions"[All Fields]) AND ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields]) AND ("Histamine H2 Antagonists"[MeSH Terms] OR "Histamine H2 Antagonists" [Pharmacological Action] OR "Anti-Ulcer Agents"[MeSH Terms])	27
Cochrane Library	Histamine H2 Antagonists in Title Abstract Keyword AND cancer in Title Abstract Keyword AND infusion reactions in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	3
EMBASE	Cancer AND infusion AND reactions AND 'histamine h2 antagonists/exp OR 'histamine h2 antagonists' OR (('histamine/exp OR histamine) AND h2 AND antagonists) OR 'antiulcer agent/exp OR 'antiulcer agent' OR (('antiulcer'/exp OR antiulcer) AND ('agent'/exp OR agent))	268
BVS	Cancer AND infusion AND reactions AND 'histamine h2 antagonists'/exp OR 'histamine h2 antagonists' OR (('histamine'/exp OR histamine) AND h2 AND antagonists) OR 'antiulcer agent'/exp OR 'antiulcer agent' OR (('antiulcer'/exp OR antiulcer) AND ('agent'/exp OR agent))	R

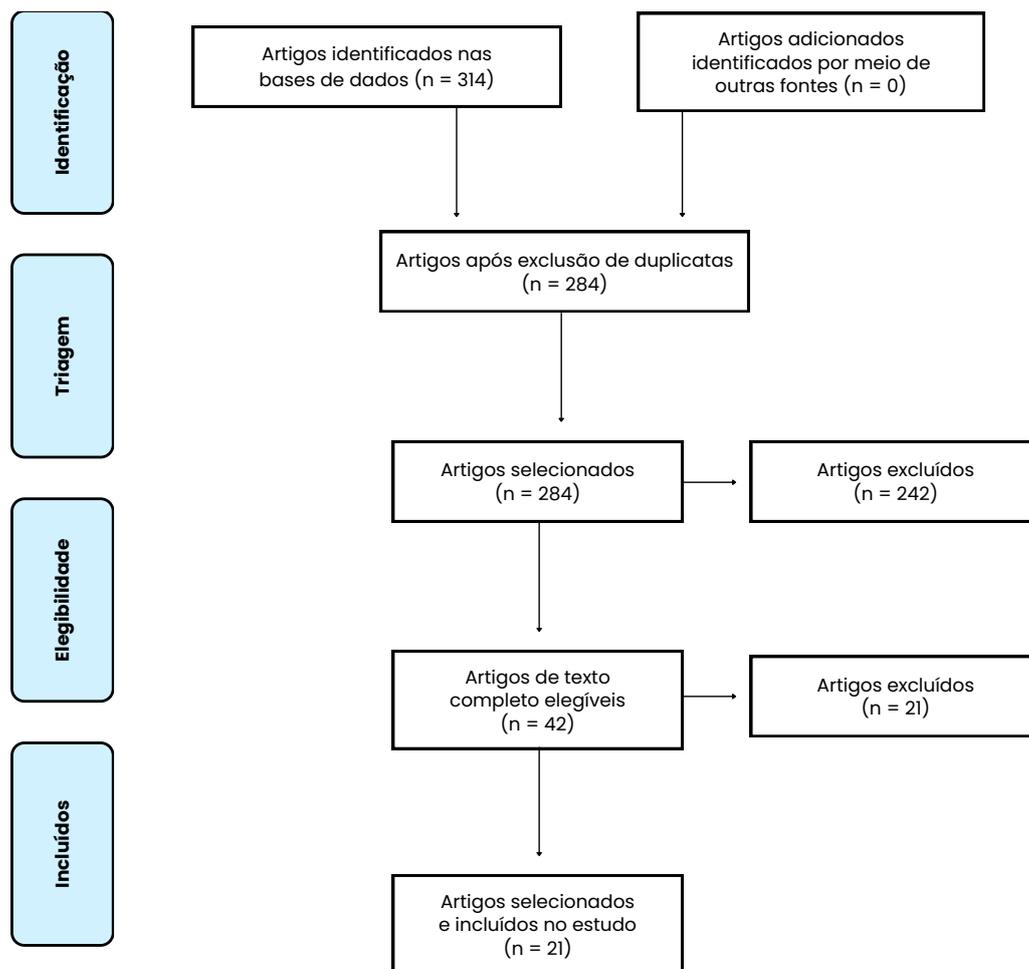


Figura 1. Fluxograma de triagem de artigos<sup>5</sup>

**Resultado e discussão**

**Ranitidina**

Um estudo prospectivo, pré-pós-intervencionista e de não inferioridade foi realizado entre outubro de 2018 e dezembro de 2019. Medicamento quimioterápico: paclitaxel em infusões semanais. O regime de pré-medicação padrão com dexametasona, clemastina e ranitidina foi comparado com um regime de pré-medicação sem ranitidina. O desfecho primário foi a incidência de reações de hipersensibilidade -HSR grau 3. Resultados: Tanto no período pré-intervenção quanto no período pós-intervenção, 183 pacientes foram incluídos. A incidência de HSR grau 3 foi de 4,4% na pré-intervenção grupo e 1,6% no grupo pós-intervenção: diferença -2,7% (IC 90%: -6,2% - 0,1%). Conclusões: Um regime de pré-medicação sem ranitidina não é inferior a um regime de pré-medicação com ranitidina. Este estudo fornece evidências de que ranitidina não tem valor agregado na prevenção de HSRs induzidos por paclitaxel e pode ser permanentemente removido de todos os

regimes de pré-medicação com paclitaxel<sup>6</sup>.

**Cimetidina**

Estudo retrospectivo de dados disponíveis em prontuários. Medicamento quimioterápico: paclitaxel em infusões semanais. Avaliação de 1 ano. Durante esse período, ocorreram 51 reações de hipersensibilidade em 36 pacientes, documentadas na seção de alergia do EMR. Trinta e duas (63%) reações ocorreram com a primeira ou a segunda dose de infusão semanal de paclitaxel. A pré-medicação mais comum foi dexametasona (50 infusões), seguida por difenidramina (18 infusões) e cimetidina (14 infusões). Trinta e três (65%) infusões tiveram apenas uma pré-medicação. A análise de regressão logística não indicou qualquer relação entre história de alergias anteriores, hipertensão, doença coronariana ou doença pulmonar obstrutiva crônica e o número de pré-medicações. Conclusão: Os resultados indicam que existe uma variabilidade substancial no tipo e número de pré-medicamentos utilizados no tratamento das reações de hipersensibilidade ao pacli-

taxel. São necessárias intervenções para diminuir a taxa de reações de hipersensibilidade de infusões semanais de paclitaxel<sup>7</sup>.

Alguns pacientes com câncer endometrial recorrente que haviam recebido anteriormente quimioterapia ou radioterapia participaram do estudo, entre maio de 1999 e agosto de 2001. Paclitaxel foi administrado na dose de 70 mg / m<sup>2</sup> (2) como uma infusão de 1 hora todas as semanas por pelo menos 20 semanas consecutivas, a menos que as lesões se tornassem progressivas. Dexametasona, cimetidina intravenosas e difenidramina oral foram administradas 30 minutos antes da infusão de paclitaxel. Os nove pacientes receberam um total de 149 ciclos de terapia. Nenhuma reação de hipersensibilidade foi induzida. Leucopenia, neutropenia e anemia de grau 3 ocorreram em 22%, 33% e 33% dos pacientes, respectivamente<sup>8</sup>.

A incidência de HSRs foi analisada retrospectivamente em pacientes que receberam infusões de paclitaxel (135-225 mg / m<sup>2</sup>) a cada 3-4 semanas por um período de 5 anos. O esquema de pré-medicação para pacientes que recebem paclitaxel semanal, 50-90 mg / m<sup>2</sup> / semana, foi: Trinta minutos antes da primeira dose semanal de paclitaxel, os pacientes receberam por via intravenosa (iv) dexametasona (10 mg), difenidramina (25 mg) e cimetidina (300 mg). Se não ocorreram HSRs, todos os pré-medicamentos foram excluídos para as doses semanais subsequentes de paclitaxel. Para pacientes que experimentaram HSRs, 20 mg de dexametasona foram administradas por via oral 12 e 6 horas antes da nova provocação com paclitaxel, além de difenidramina e cimetidina. Resultados: Durante um período de 5 anos, 358 pacientes receberam 1.608 infusões de 3 horas de paclitaxel (135-225 mg / m<sup>2</sup>). Reações de hipersensibilidade, que ocorreram exclusivamente durante o primeiro ciclo de administração de paclitaxel, foram observadas em 14 pacientes. Destes 14 pacientes, 11 foram tratados novamente com paclitaxel sem HSRs, dois tiveram HSRs recorrentes após nova provocação com paclitaxel e um recusou o tratamento adicional. Estas observações indicam que HSRs para paclitaxel ocorreram em 4% dos pacientes após a primeira exposição, que a maioria desses pacientes pode ser tratada novamente com paclitaxel sem HSRs recorrentes e que se não ocorrerem HSRs durante o primeiro ciclo, é improvável que ocorram HSRs com administração de paclita-

xel. O esquema de pré-medicação foi aplicado a 30 pacientes que receberam 205 infusões de uma hora de paclitaxel semanalmente. Usando esta estratégia de pré-medicação, nenhum HSR foi observado durante a administração inicial ou subsequente de paclitaxel. Conclusão: Esta estratégia de pré-medicação é viável e digna de estudos adicionais para pacientes que recebem paclitaxel semanalmente<sup>9</sup>.

Um regime de pré-medicação consistindo em esteróides orais 12 e 6 horas antes do tratamento com paclitaxel, bem como infusão imediata de difenidramina (25 mg) e cimetidina (300 mg) (ou ranitidina) antes do paclitaxel diminuiu significativamente a incidência de reações de hipersensibilidade. Dois ensaios clínicos prospectivos que usam carboplatina e paclitaxel foram realizados em pacientes com câncer de ovário e em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas. Em ambos os ensaios, toda a pré-medicação para reações de hipersensibilidade foi administrada por via intravenosa imediatamente antes do paclitaxel. Nenhuma reação de hipersensibilidade significativa foi relatada nesses dois ensaios e, subsequentemente, uma grande pesquisa retrospectiva de um banco de dados de farmácia computadorizada concluiu que um regime de dose única de dexametasona intravenosa, difenidramina e cimetidina é uma alternativa segura e conveniente para a prevenção de reações de hipersensibilidade associado à administração ambulatorial de paclitaxel<sup>10</sup>.

Estudo retrospectivo em um banco de dados computadorizado cobrindo um período de dois anos de janeiro de 1994 a dezembro de 1995. Pacientes ambulatoriais elegíveis receberam paclitaxel como uma infusão de uma a três horas 30 minutos após a dexametasona intravenosa (10 ou 20 mg), difenidramina (50 mg) e cimetidina (300 mg) ou ranitidina (50 mg). Os prontuários de todos os pacientes foram revisados manualmente para verificar a administração do medicamento e registrar qualquer evidência de reações de hipersensibilidade durante os primeiros dois ciclos de terapia. RESULTADOS: Um total de 283 pacientes ambulatoriais foram identificados no banco de dados da farmácia e todos os prontuários analisados. Todos os pacientes receberam dexametasona intravenosa (5 a 20 mg) 30 minutos antes do paclitaxel sem dexametasona oral prévia. As reações de hipersensibilidade foram documentadas em 13 pacientes (4,6%) durante

o primeiro ou segundo ciclo com um intervalo de confiança (IC) de 95% de 2,2% a 7,0%. As reações resolveram rapidamente, sem sequelas e não exigiram hospitalização. Apenas duas reações (0,7%) foram classificadas como graves com um IC de 95% de 0,2% a 1,2%, com base no uso de broncodilatadores e presença de angioedema. A terapia foi continuada com modificação em 10 pacientes sem reação de hipersensibilidade recorrente. A terapia foi descontinuada em dois pacientes sem reexposição e interrompida em um paciente após reexposição com uma reação de hipersensibilidade recorrente. CONCLUSÃO: Um regime de dose única de curta duração de dexametasona intravenosa, difenidramina e cimetidina (ou ranitidina) oferece uma alternativa segura e conveniente para a prevenção de reações de hipersensibilidade associadas à administração ambulatorial de paclitaxel<sup>11</sup>.

Este estudo retrospectivo avalia a monoterapia com paclitaxel (Taxol) no tratamento do câncer de ovário avançado, previamente tratado com cisplatina. Quarenta e seis pacientes com estágio FIGO IC a IV receberam Taxol em doses de 175 mg / m<sup>2</sup> e 135 mg / m<sup>2</sup> como uma infusão contínua de 3 horas. Todos os pacientes receberam pré-medicação (prednisona, clemastina, cimetidina) para prevenir reações de hipersensibilidade. Apenas uma reação alérgica foi observada<sup>12</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia clínica e a segurança do docetaxel (Taxotere) em pacientes com adenocarcinoma do trato gastrointestinal superior não tratado previamente com quimioterapia citotóxica. Docetaxel 100 mg m<sup>-2</sup> foi administrado como uma infusão intravenosa (IV) de 1 hora a cada 3 semanas para 41 pacientes. Os pacientes foram pré-medicados antes de cada curso com dexametasona, difenidramina e cimetidina. A resposta clínica e a toxicidade foram determinadas. Respostas objetivas foram observadas em sete dos 41 pacientes elegíveis (duas respostas completas [CRs] e cinco respostas parciais [PRs], para uma taxa de resposta objetiva de 17% (intervalo de confiança de 90% [IC], 8% a 30%). A toxicidade mais comum foi neutropenia de grau 4, que ocorreu em 88% dos pacientes; 46% dos pacientes necessitaram de uma redução da dose após um episódio de febre neutropênica que requer terapia antibiótica. Pacientes adicionais tiveram toxicidades reversíveis de grau 3-4, incluindo náuseas, vômitos, estomatite, diar-

reia, fadiga e neuropatia periférica. Dez pacientes tiveram reações de hipersensibilidade de grau 1-3. Alopecia foi observada na maioria dos pacientes. Retenção de fluidos de grau 1-3 foi observada em pacientes. Docetaxel administrado neste esquema é um agente ativo em adenocarcinomas do trato gastrointestinal superior. Investigação adicional desse medicamento deve ser realizada em programas de combinação de vários medicamentos<sup>13</sup>.

Um estudo de fase II projetado para avaliar a atividade, segurança e tolerabilidade do docetaxel (Taxotere: Rhone-Poulenc Rorer Pharmaceuticals Inc, Collageville, PA) em pacientes com carcinoma de células escamosas avançado, incurável ou recorrente da cabeça e pescoço (SCCHN) que não haviam recebido quimioterapia paliativa anterior. Pacientes e métodos: Trinta e um pacientes com SCCHN mensurável, locorregional ou metastático foram tratados com docetaxel, administrado na dose de 100 mg / m<sup>2</sup> como infusão intravenosa (IV) de 1 hora uma vez a cada 21 dias em regime ambulatorial. Todos os pacientes foram medicados com dexametasona, difenidramina e cimetidina. A administração profilática de fatores de crescimento ou antieméticos não foi permitida. Resultados: Trinta e um pacientes foram tratados. Vinte e nove pacientes foram avaliados para resposta e 30 para toxicidade. Quatro de 31 pacientes (13%) obtiveram resposta completa (CR), nove (29%) obtiveram resposta parcial (PR), nove (29%) tiveram doença estável (SD) e sete (23%) experimentaram progressão da doença (PD). A maior taxa de resposta foi de 42% (intervalo de confiança de 95% [IC], 24% a 60%). A duração média das respostas foi de 5 meses (variação de 2 a 14). A principal toxicidade foi a leucopenia, que ocorreu com início rápido e curta duração. Dezesesseis pacientes (53%) apresentaram febre nãdir e 13 necessitaram de redução da dose. Reações de hipersensibilidade ocorreram em quatro pacientes. Neuropatia periférica de grau 3 ocorreu em dois pacientes; fadiga grau 2 ou 3 ocorreu em seis (20%) e 10 (33%), respectivamente. Edema mínimo (grau 1) ocorreu em cinco pacientes (17%). Não foram observadas mucosite, diarreia ou dermatite clinicamente significativas. Conclusão: Docetaxel tem atividade principal contra SCCHN. Parece ser bem tolerado neste grupo de pacientes e pode ser administrado com segurança em ambulatório. A pré-medicação com dexametasona, cimetidina e difenidramina

está associada a uma incidência reduzida de edema significativo, reações de hipersensibilidade e toxicidades dermatológicas<sup>14</sup>.

Os medicamentos citotóxicos atualmente disponíveis são apenas moderadamente ativos no câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) e prolongam a sobrevida apenas ligeiramente. Em dois ensaios publicados, o paclitaxel de agente único (Taxol; Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ) foi relatado como tendo atividade significativa no NSCLC, com taxas de resposta de 21% e 24%. As reações de hipersensibilidade limitantes do tratamento, no entanto, foram observadas em um ensaio clínico de fase I com paclitaxel administrado como uma infusão de 3 horas em doses  $\geq 190$  mg / m<sup>2</sup>. Relatou-se os resultados de um ensaio clínico de fase II de paclitaxel administrado por infusão intravenosa de 3 horas a 210 mg / m<sup>2</sup> a cada 3 semanas em ambiente ambulatorial. O estudo foi conduzido simultaneamente em três centros e incluiu pacientes virgens de quimioterapia com NSCLC locorregional ou metastático irrissecável. Os objetivos do estudo eram avaliar a taxa de resposta, a ligação potencial entre as mutações do gene p53 e K-ras e aumento da resistência ao paclitaxel e toxicidade. Sessenta e dois pacientes foram elegíveis para este estudo. Todos os pacientes foram premeditados com dexametasona 20 mg por via oral ou intravenosa, 12 e 6 horas antes da infusão de paclitaxel, e cimetidina 300 mg e difenidramina 50 mg, ambos administrados 60 minutos antes do início da infusão de paclitaxel. Dos 62 pacientes que foram inicialmente inscritos, 50 (44 homens e seis mulheres) foram avaliados quanto à toxicidade na análise intermediária; 47 desses pacientes foram avaliados quanto à resposta. O paclitaxel foi bem tolerado. Nenhum dos pacientes apresentou reações alérgicas. A granulocitopenia foi geralmente leve. A terapia foi interrompida em apenas dois pacientes devido ao desenvolvimento de neuropatia de grau 3. Em nossa experiência, o paclitaxel é uma das drogas citotóxicas mais ativas que têm como alvo o NSCLC<sup>15</sup>.

Paclitaxel (Taxol; Bristol-Myers Squibb Co, Princeton, NJ) é um novo agente antimicrotúbulo com atividade antitumoral contra carcinomas de ovário e de mama. Sua atividade quando administrada como uma infusão intravenosa de 3 horas em pacientes com linfoma não-Hodgkin recidivante (LNH) não foi estudada. Pacientes e métodos: Pacientes com re-

cidiva de LNH foram tratados com infusão de 200 mg / m<sup>2</sup> de Taxol por 3 horas a cada 3 semanas em ambiente ambulatorial. Todos os pacientes receberam pré-medicação (dexametasona, difenidramina e cimetidina) para prevenir reações alérgicas. Resultados: De 60 pacientes elegíveis, 54 (90%) foram avaliados para toxicidade do tratamento e 53 (88%) foram para resposta ao tratamento (22 com doença refratária primária e 31 com doença recidivante). A toxicidade relacionada ao tratamento incluiu alopecia (100%), neuropatia periférica (37%), mialgia ou artralgia (25%) e febre neutropênica (11%). Nenhum dos pacientes apresentou reações alérgicas ou toxicidade cardíaca<sup>16</sup>.

Atualmente, apenas alguns agentes quimioterápicos têm produzido consistentemente taxas de resposta de agente único maiores que 15% em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC). Taxol foi relatado em dois estudos de fase II: ter atividade significativa no NSCLC com taxas de resposta de 21% e 24%. A infusão programada de 24 horas tem sido usada para reduzir as reações alérgicas. O estudo foi um ensaio clínico de fase II de Taxol administrado por infusões intravenosas de 3 horas em uma dose de 210 mg / m<sup>2</sup> a cada três semanas em ambiente ambulatorial. Foi conduzido simultaneamente em três centros em pacientes virgens de quimioterapia com estágio irrissecável ou NSCLC metastático. Sessenta e dois pacientes foram inicialmente inscritos; todos foram pré-meditados com dexametasona (20 mg), cimetidina (330 mg) e difenilhidramina (50 mg), administrados antes do início da infusão de paclitaxel. Cinquenta pacientes foram avaliados para efeitos tóxicos e 47 para resposta. Dezesesseis respostas parciais (34) e uma resposta completa (2%) foram observadas, para uma taxa de resposta geral de 36% (intervalo de confiança de 95%, 22% a 50%). O taxol foi bem tolerado e nenhum dos pacientes apresentou reação alérgica. A granulocitopenia foi geralmente leve. A terapia foi interrompida em apenas dois pacientes devido ao desenvolvimento de neuropatia de grau 3<sup>17</sup>.

Estudo de fase I / II foi realizado para avaliar a segurança e a viabilidade de dois esquemas de paclitaxel (Taxol; Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ) administrado por infusão de 1 hora em ambiente ambulatorial. Cinquenta e seis pacientes com neoplasias malignas refratárias avançadas receberam um dos dois esquemas de paclitaxel por atribuição

aleatória: 135 mg / m<sup>2</sup> administrado em dose única durante 1 hora ou 135 mg / m<sup>2</sup> administrado em doses diárias divididas por hora durante 3 dias. Todos os pacientes foram medicados com dexametasona, difenidramina e cimetidina. Nenhuma reação de hipersensibilidade aguda grave foi observada com qualquer esquema de paclitaxel. Outros efeitos adversos foram geralmente leves e facilmente tolerados. Além da alopecia, que era universal, a mielosupressão era a toxicidade grave mais comum. No entanto, leucopenia de graus 3 e 4 ocorreu em apenas 19% e 2% dos cursos de tratamento, respectivamente<sup>18</sup>.

Neste estudo de fase I, o taxol foi administrado como uma infusão intravenosa (IV) contínua de 24 horas em 65 cursos para 26 pacientes. Um regime de pré-medicação de dexametasona, cimetidina e difenidramina foi usado para prevenir as reações de hipersensibilidade aguda observadas em estudos anteriores de taxol. Apenas um episódio de estridor leve ocorreu neste estudo. A neuropatia periférica foi a toxicidade limitante da dose e foi observada em 40% dos pacientes tratados com uma dose de 250 mg / m<sup>2</sup>. Neutropenia significativa de curta duração também foi comum. Estudos farmacocinéticos por um método de cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) demonstraram que as concentrações plasmáticas do fármaco aumentaram durante a infusão de 24 horas e, em seguida, diminuíram rapidamente. As concentrações plasmáticas máximas estão correlacionadas com a dose e menos de 5% do taxol foi excretado na urina. A maior parte da droga estava ligada a componentes do soro. Respostas parciais de mais de 3 meses de duração foram observadas em quatro dos 12 pacientes com melanoma tratados. A dose recomendada de taxol da fase II neste esquema é 250 mg / m<sup>2</sup>. Deve ser dada prioridade ao estudo do taxol no melanoma<sup>19</sup>.

Devido às reações alérgicas na fase I e nos estudos iniciais da fase II, o uso de uma infusão de taxol de 24 horas com dexametasona profilática, difenidramina e cimetidina tem sido recomendado. Neste estudo de fase II, o objetivo foi determinar a eficácia e a toxicidade do taxol em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas avançado (estágio IIIB ou IV) que nunca receberam quimioterapia. O taxol foi administrado no hospital na dose de 200 mg / m<sup>2</sup> por perfusão intravenosa durante 24 ho-

ras e repetido a cada 3 semanas, desde que os pacientes tivessem recuperado de quaisquer efeitos tóxicos. Dexametasona, cimetidina e difenidramina foram administrados antes da quimioterapia para prevenir reações de hipersensibilidade. A terapia foi continuada por pelo menos dois cursos, a menos que houvesse rápida progressão da doença e por pelo menos três cursos se nenhuma mudança foi observada e nenhum efeito tóxico de grau 3 ou 4 ocorresse. O tratamento foi continuado por mais seis ciclos após a resposta máxima ou por mais dois ciclos após a remissão completa, mas foi interrompido se a doença progredisse. Dos 27 pacientes incluídos no estudo, 25 foram avaliados quanto aos efeitos tóxicos e resposta. Um paciente teve uma reação alérgica que não foi fatal. A granulocitopenia foi o efeito tóxico limitante da dose e a febre neutropênica ocorreu em oito dos 118 cursos. Um paciente adicional desenvolveu sepse neutropênica com hipotensão, mas se recuperou com tratamento intensivo. Taxol parece ter atividade contra o carcinoma de células não pequenas do pulmão<sup>20</sup>.

Oitenta e três cursos de taxol foram administrados a 34 pacientes. As reações de hipersensibilidade de grau 3-4 ocorreram em 4 de 13 cursos nos primeiros 2 níveis de dose, mas a pré-medicação com dexametasona, difenidramina e cimetidina resultou em apenas 3 reações adicionais de grau 2 nos próximos 70 cursos<sup>21</sup>.

### Famotidina

O bortezomibe é ativo na macroglobulinemia de Waldenstrom (MW), mas está associado a considerável neuropatia periférica (NP). O inibidor de proteassoma, o carfilzomibe (CFZ), foi recentemente aprovado nos EUA para mieloma recidivante / refratário. Nesse estudo, foi examinada a eficácia e a segurança de carfilzomibe, rituximabe e dexametasona em 31 pacientes virgens de tratamento de inibidor de proteassoma. O tratamento consistiu em seis ciclos de indução e, em seguida, a manutenção começa 8 semanas após a indução (administrado a cada 8 semanas por oito ciclos; que consiste em CFZ 36 mg / m<sup>2</sup> e dex 20 mg nos dias 1,2 e R 375 mg / m<sup>2</sup> no dia 2). Os pacientes receberam aciclovir (400 mg duas vezes ao dia) e famotidina (20 mg duas vezes ao dia) como medicamentos concomitantes. As toxicidades relacionadas ao tratamento de grau ≥2 incluíram: anemia (6,5%), trombocitopenia (3,2%, todas de grau 2), neutropenia (25,8%, 6,5% foram de

grau 3/4), hiperbilirrubina assintomática (6,5%), lipase (38,7%), azotemia reversível (3,2%), celulite no local da infusão (6,5%), neutropenia febril (3,5%), hiperglicemia relacionada à dex (64,5%), reações à infusão relacionadas ao R (22,6%) e exacerbação de IgM relacionada ao R (22,6%). Não houve eventos de NP de grau  $\geq 2$  e nenhum paciente foi removido por toxicidade. A descontinuação do tratamento ocorreu por não resposta ( $n = 6$ ) e doença progressiva ( $n = 1$ ). Carfilzomibe, rituximabe e dexametasona representam um regime novo, bem tolerado e preservador de NP para MW sintomático<sup>22</sup>.

Um estudo de coorte retrospectivo de pacientes com câncer colorretal avançado que receberam oxaliplatina FOLFOX6 modificado (mFOLFOX6) foi realizado. Os pacientes receberam pré-medicação de rotina com 8 mg de dexametasona e 3 mg de granisetrom durante os primeiros cinco ciclos de mFOLFOX6. Do sexto ciclo em diante, a coorte 1 recebeu a mesma pré-medicação e a coorte 2 recebeu pré-medicação modificada (difenidramina 50 mg por via oral, seguida de dexametasona 20 mg, granisetron 3 mg e famotidina 20 mg). Foi comparada a incidência de reações de hipersensibilidade, a duração do tratamento e as razões para a suspensão do tratamento entre as duas coortes. Um total de 181 pacientes foram estudados (coorte 1, 81; coorte 2, 100). Reações de hipersensibilidade desenvolvidas em 16 pacientes (20%) na coorte 1 e 7 (7,0%) na coorte 2 ( $P = 0,0153$ ). Foi observado, então, que doses aumentadas de dexametasona e anti-histamínico reduziram significativamente as reações de hipersensibilidade relacionadas à oxaliplatina. Esta abordagem eficaz deve ser considerada para todos os pacientes que recebem FOLFOX, permitindo que o tratamento seja concluído conforme planejado<sup>23</sup>.

Os pacientes receberam veltuzumabe 200 mg / m<sup>2</sup> semanalmente combinado com doses crescentes de milatuzumabe em 8, 16 e 20 mg / kg por 4 semanas de terapia de indução; ambos administrados por via intravenosa. Durante a semana 1 da terapia de indução, os pacientes receberam veltuzumabe isolado no dia 1 e milatuzumabe isolado no dia 2 para prevenir reações de infusão sobrepostas. A partir da semana 2, veltuzumabe foi administrado primeiro no dia 1 seguido por milatuzumabe nos dias 1 e 4. Pacientes sem doença progressiva ou toxicidade inaceitável após terapia de indução eram elegíveis para receber indução estendida, que

consistia em veltuzumabe no dia 1 e milatuzumabe nos dias 1 e 4 das semanas 12, 20, 28 and 36. Todos os pacientes receberam pré-medicação com acetaminofeno, difenidramina, hidrocortisona 50 mg e famotidina 20 mg antes das doses de veltuzumabe e milatuzumabe. As toxicidades relacionadas de grau 3-4 incluíram linfopenia, leucopenia, neutropenia, anemia, reações à infusão, hiperglicemia, fadiga e taquicardia atrial. A mediana de semanas de terapia foi de 12 e 29% dos pacientes completaram todas as 36 semanas de terapia. A resposta geral foi de 24%, a duração mediana da resposta foi de 12 meses e as respostas foram observadas em todos os níveis de dose e em 50% dos pacientes refratários ao rituximabe<sup>24</sup>.

Pacientes elegíveis (pts) com câncer de ovário recorrente foram atribuídos aleatoriamente 1: 1 para infusão de carboplatina padrão de 30 minutos ou incremental de 3 horas (1% na 1ª hora, 9% na 2ª hora e 90% na 3ª hora). Todos os pts foram prescritos como pré-medicação com montelucaste 10 mg nocte x 3 dias, dexametasona 20 mg na noite anterior e na manhã seguinte, bem como famotidina 20 mg (ou ranitidina) e difenidramina 50 mg (ou hidroxizina) antes da carboplatina. Os Pts foram considerados avaliáveis para o endpoint do estudo se completaram  $\geq 5$  ciclos de tratamento à base de carboplatina ou tiveram HSR de carboplatina. Critérios CTCAE foram usados. Resultados: Um total de 143 pacientes com câncer de ovário recorrente foram inscritos. A idade média foi de 62 anos (35-82). 104 pts (52 em cada braço) foram avaliados para o ponto final do estudo. Entre esses pts, 72 (69%), 27 (26%), 2 (1,9%) e 3 (2,9%) pts tinham 1, 2, 3 e 4 regimes anteriores à base de platina, respectivamente. 27 pacientes (26%) receberam carboplatina como agente único e o restante um duplete de platina (46 doxorubicina lipossomal, 24 gemcitabina, 7 paclitaxel). Houve 15 HSR (14% dos pts); 9 HSR no braço padrão (9/52, 17%) e 6 HSR no braço estendido (6/52, 12%). Havia 1 HSR de grau 3 no braço estendido. Não há necessidade de hospitalização ou epinefrina para HSR. Os outros 14 HSR eram de grau 1 ou 2. HSR ocorreu no ciclo # 1 (1 pt); # 2 (5 pontos); # 3 (4 pontos); # 4 (2 pontos); # 5 (2 pontos) e # 6 (1 pt). 2/9 pontos de HSR no braço padrão foram capazes de completar a terapia com uma infusão estendida sem mais HSR. Conclusões: Não demonstramos uma redução estatisticamente significativa na HSR de carboplatina

com o uso de uma infusão prolongada de carboplatina. No entanto, a frequência relativamente baixa de HSR grave em ambos os braços sugere que pode haver um papel para a pré-medicação profilática antes do retratamento com carboplatina<sup>25</sup>.

Um estudo observacional retrospectivo foi realizado para avaliar pacientes adultos com amiloidose AL que receberam infusões rápidas de DARA de abril de 2018 a outubro de 2018. Os dados coletados incluíram histórico médico anterior relevante, sinais vitais, pré-medicação, taxas de infusão e gerenciamento de IRRs (reações adversas relacionadas à infusão). Os pacientes eram elegíveis para DARA rápido após tolerar duas doses anteriores de DARA em taxas de infusão padrão. DARA foi infundido a 200 mL / h por 30 minutos, depois aumentado para 450 mL / h por 60 minutos. Os pré-medicamentos do protocolo incluíram acetaminofeno, difenidramina, famotidina e dexametasona. Não foram necessários corticosteroides pós-infusão. 27 pacientes com amiloidose AL foram incluídos no estudo com 162 doses de DARA rápido avaliadas. 11/27 (40,7%) pacientes tiveram IRRs após a primeira infusão de DARA (ciclo 1, dia 1) que requer medicamentos de hipersensibilidade. 22/27 (81,5%) pacientes iniciaram o primeiro DARA rápido com os pré-medicamentos do protocolo. O uso de pré-medicação diminuiu na quarta dose rápida de DARA, com apenas 23,1% dos pacientes recebendo difenidramina, 57,7% recebendo famotidina e 38,5% recebendo dexametasona. Nenhum paciente recebeu corticosteroides pós-infusão. Não houve IRRs clinicamente significativos com o protocolo de infusão rápida DARA em todos os pacientes, independentemente do envolvimento de órgãos. Nenhum medicamento de hipersensibilidade foi necessário para qualquer dose rápida de DARA. 11/11 (100%) pacientes que apresentaram IRRs que requerem medicamentos de hipersensibilidade durante sua primeira ou segunda infusões de DARA padrão toleraram a administração rápida de DARA sem recorrência de IRRs<sup>26</sup>.

### Conclusão

Em relação à cimetidina, foi possível observar que:

- 16 estudos de uso de pré-medicação.

- Tempo antes da administração: até 60 minutos.
- Dose de Cimetidina: 300 mg.
- Oncológicos utilizados: Paclitaxel e Docetaxel.
- Esquema de pré-medicação: 1- 14 estudo com dexametasona (10 mg ou 20 mg), difenidramina (25 mg) e cimetidina (300 mg); 2- 1 estudo com difenidramina (25 mg) e cimetidina (300 mg); 3- 1 estudo com prednisona, clemastina, cimetidina (300 mg).
- Todos os estudos apresentaram resultados positivos para a diminuição de reações de hipersensibilidade.

Os achados relacionados à famotidina foram:

- 5 estudos de uso de pré-medicação.
- Tempo antes da administração: até 60 minutos.
- Dose de Famotidina: 20 mg.
- Oncológicos utilizados: 1- carfilzomibe, rituximabe e dexametasona; 2- difenidramina 50 mg por via oral, seguida de dexametasona 20 mg, granisetron 3 mg e famotidina 20 mg; 2- oxaliplatina; 3- veltuzumabe e milatuzumabe; 4- carboplatina; 5- daratumumabe.
- Esquema de pré-medicação: 1- 1 estudo aciclovir (400 mg duas vezes ao dia) e famotidina (20 mg duas vezes ao dia); 2- 1 estudo difenidramina 50 mg por via oral, seguida de dexametasona 20 mg, granisetron 3 mg e famotidina 20 mg; 3- 2 estudo acetaminofeno, difenidramina, hidrocortisona 50 mg e famotidina 20 mg; 4- 1 estudo montelucaste 10 mg nocte x 3 dias, dexametasona 20 mg na noite anterior e na manhã seguinte, bem como famotidina 20 mg (ou ranitidina) e difenidramina 50 mg (ou hidroxizina);
- Todos os estudos apresentaram resultados positivos para a diminuição de reações de hipersensibilidade.

Dessa forma, considerando as provas de eficácia e segurança favoráveis à cimetidina para bloqueio H2 na pré-QT, esse medicamento foi padronizado no âmbito do DF.

**Tabela 3.** Artigos excluídos e motivos

	<b>Autor e Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Motivo de exclusão</b>
1	Thomas, R. et al., 2003	Hypersensitivity and idiosyncratic reactions to oxaliplatin	Estudo do tipo série de casos.
2	Kobierski, J., et al 2002	Paclitaxel hypersensitivity alet al 2002 reactions in patients with advanced ovarian carcinoma	Estudo em polonês.
3	Haiying, W. et al., 1998	A phase I clinical study of China-made paclitaxel in the treatment of cancer patients	População específica.
4	Loffler, T. et al., 1996	Schedule- and dose-intensified paclitaxel as weekly 1-hour infusion in pretreated solid tumors: Results of a phase I/II trial	Sem informações sobre as doses da pré-medicação.
5	Goss, G. et al., 1995	Didemnin B in favourablefavorable histology non-Hodgkins lymphoma	Medicamento para o tratamento de câncer não recomendado para a prática clínica.
6	Trimble, E. et al., 1994	Options for primary chemotherapy of epithelial ovarian cancer: Taxanes	Sem informações sobre as doses da pré-medicação.
7	Hainsworth, J.D.; Greco, F.A.; 1994	Paclitaxel administered by 1-hour infusion: Preliminary results of a phase I/II trial comparing two schedules	Estudo preliminar sendo que o principal foi incluído.
8	Felix, S. et al., 1988	The role of histamine in cardiac anaphylaxis; characterization of histaminergic H1- and H2-receptor effects.	Estudo não clínico.
9	Brown, T.; et al., 1991	A phase I trial of taxol given by a 6-hour intravenous infusion	Sem informações sobre as doses da pré-medicação.
10	Sandhu, A.; 2020	CYCLOPHOSPHAMIDE DESENSITIZATION IN AN INFANT WITH EMBRYONAL RHABDOMYOSARCOMA	Estudo de caso.
11	Cheng, A.; et al., 2020	PCN10 ORAL H2RA for Taxane Hypersensitivity Prevention: A Pharmacokinetic-Guided Decision	Estudo não clínico.
12	Lee, R.; et al., 2020	A rapid daratumumab infusion protocol: Safe and effective	Protocolo clínico.
13	Bartels, T. et al; 2020	Utilizing a novel four-drug regimen to reduce the incidence of infusion-related reactions for first-dose rituximab infusions: An institutional review of rituximab infusion-related reactions in lymphoma patients	Revisão simples da literatura
14	Quan, W. et al; 2010	Pulse infusion interleukin-2 with famotidine and cyclophosphamide has activity in previously treated metastatic melanoma	O uso da famotidina não era para pré-QT.
15	Adelberg, D. et al., 2011	A phase I study of TRC105 anti-endoglin (CD105) antibody in metastatic castration-resistant prostate cancer	Sem informações sobre as doses da pré-medicação.
16	Gastelum, E. et al., 2014	Successful desensitization to paclitaxel for stage 4 ovarian cancer	Estudo de caso.

Autor e Ano	Título	Motivo de exclusão
17 Sanchorawala,V. et al.; 2017	Safety and tolerability of daratumumab in patients with relapsed light chain (AL) amyloidosis: Preliminary results of a phase ii study	Resultados preliminares.
18 Febbraro, T.; et al., 2016	Safety and efficacy of a 4-step outpatient platinum desensitization protocol in heavily pretreated gynecologic oncology patients.	Sem informações sobre as doses da prepré-medicação.
19 Pedersen, K.; et al., 2015	Safety and efficacy of desensitization protocols for platinum hypersensitivity reactions.	Sem informações sobre as doses da prepré-medicação.
20 O'Cearbhaill,R.E.; et al., 2015	Carboplatin hypersensitivity reactions (HSR) in carboplatin retreatment for recurrent ovarian cancer.	Estudo duplicado.
21 Wood, E.; et al., 2018	Effect on infusion reactions after elimination of the observation period between pertuzumab and trastuzumab infusions	O medicamento de análise não foi utilizado com o objetivo de pré-tratamento. Avaliação alvo dessa análise.

### Referências Bibliográficas

- TEUTO. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/2409?nomeProduto=cimetidina>. Acesso em: 24.11.2021
- Collen MJ, Howard JM, McArthur KE, Raufman JP, Cornelius MJ, Ciarleglio CA, Gardner JD, Jensen RT. Comparison of ranitidine and cimetidine in the treatment of gastric hypersecretion. *Ann Intern Med*. 1984 Jan;100(1):52-8. doi: 10.7326/0003-4819-100-1-52. PMID: 6318628.
- Berardi RR, Tankanow RM, Nostrant TT. Comparison of famotidine with cimetidine and ranitidine. *Clin Pharm*. 1988 Apr;7(4):271-84. PMID: 2896559.
- Sato A, Sakashita A, Taguchi S. [Hypersensitivity reactions to cancer chemotherapeutic agents]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2003 Jun;30(6):793-800. Japanese. PMID: 12852346.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche P, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul;6(7):e1000100.
- J.M. Cox1 , L. Van Doorn2 , R. Malmberg1 , E. Oomen-de Hoop2 , T.M. Bosch3 , P.M.L.A. van den Bemt4 , I.A. Boere2 , A. Jager2 , R.H. Mathijssen2 , R.W.F. van Leeuwen. The added value of the H2 blocker ranitidine in premedication regimens during paclitaxel treatment. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1498>
- Lal, L.S.; Gerber, D.L.; Lau, J.; Dana, W.; Retrospective evaluation of weekly paclitaxel hypersensitivity reactions reported utilizing an electronic medical record system at a tertiary cancer center.
- Nishio S, Ota S, Sugiyama T, Matsuo G, Kawagoe H, Kumagai S, Ushijima K, Nishida T, Kamura T. Weekly 1-h paclitaxel infusion in patients with recurrent endometrial cancer: a preliminary study. *Int J Clin Oncol*. 2003 Feb;8(1):45-8. doi: 10.1007/s101470300006. PMID: 12601542.
- Quock J, Dea G, Tanaka M, Gandara D, Lara P, Lau D. Pre-medication strategy for weekly paclitaxel. *Cancer Invest*. 2002;20(5-6):666-72. doi: 10.1081/cnv-120003535. PMID: 12197222.
- Bookman MA, Kloth DD, Kover PE, Smolinski S, Ozols RF. Intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions. *Semin Oncol*. 1997 Dec;24(6 Suppl 19):S19-13-S19-15. PMID: 9427258.
- Bookman MA, Kloth DD, Kover PE, Smolinski S, Ozols RF. Short-course intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions. *Ann Oncol*. 1997 Jun;8(6):611-4. doi: 10.1023/a:1008207025430. PMID: 9261533.
- Blom R, Palm N, Simonsen E. Paclitaxel (Taxol) monotherapy in the treatment of progressive and recurrent ovarian carcinoma after platinum-based chemotherapy. *Acta Oncol*. 1996;35(6):733-6. doi: 10.3109/02841869609084007. PMID: 8938222.
- Einzig AI, Neuberger D, Remick SC, Karp DD, O'Dwyer PJ, Stewart JA, Benson AB 3rd. Phase II trial of docetaxel (Taxotere) in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract previously untreated with cytotoxic chemotherapy: the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) results of protocol E1293. *Med Oncol*. 1996 Jun;13(2):87-93. doi: 10.1007/BF02993858. PMID: 9013471.
- Dreyfuss AI, Clark JR, Norris CM, Rossi RM, Lucarini JW, Busse PM, Poulin MD, Thornhill L, Costello R, Posner MR. Docetaxel: an active drug for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 1996 May;14(5):1672-8. doi: 10.1200/JCO.1996.14.5.1672. PMID: 8622087.
- Rosell R, González-Larriba JL, Alberola V, Molina F, Monzó M, Benito D, Pérez JM, de Anta JM. Single-agent paclitaxel by 3-hour infusion in the treatment of non-small cell lung cancer: links between p53 and K-ras gene status and chemosensitivity. *Semin Oncol*. 1995 Dec;22(6 Suppl 14):12-8. PMID: 8553077.

16. Younes A, Sarris A, Melnyk A, Romaguera J, McLaughlin P, Swan F, Rodriguez MA, Hagemester F, Moore D, North L, *et al.* Three-hour paclitaxel infusion in patients with refractory and relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1995 Mar;13(3):583-7. doi: 10.1200/JCO.1995.13.3.583. PMID: 7884419.
17. Alberola V, Rosell R, González-Larriba JL, Molina F, Ayala F, García-Conde J, Benito D, Pérez JM. Single agent Taxol, 3-hour infusion, in untreated advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 1995;6 Suppl 3:S49-52. doi:10.1093/annonc/6.suppl\_3.s49. PMID: 8616116.
18. Greco FA, Hainsworth JD. Paclitaxel (Taxol): phase I/II trial comparing 1-hour infusion schedules. *Semin Oncol.* 1994 Oct;21(5 Suppl 8):3-8. PMID: 7939760.
19. Wiernik PH, Schwartz EL, Einzig A, Strauman JJ, Lipton RB, Dutcher JP. Phase I trial of taxol given as a 24-hour infusion every 21 days: responses observed in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 1987 Aug;5(8):1232-9. doi: 10.1200/JCO.1987.5.8.1232. PMID: 2887641.
20. Murphy WK, Fossella FV, Winn RJ, Shin DM, Hynes HE, Gross HM, Davilla E, Leimert J, Dhingra H, Raber MN, *et al.* Phase II study of taxol in patients with untreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Mar 3;85(5):384-8. doi: 10.1093/jnci/85.5.384. PMID: 8094466.
21. Wiernik PH, Schwartz EL, Strauman JJ, Dutcher JP, Lipton RB, Paietta E. Phase I clinical and pharmacokinetic study of taxol. *Cancer Res.* 1987 May 1;47(9):2486-93. PMID: 2882837.
22. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Kanan S, Sheehy P, Chuma S, Xu L, Cao Y, Yang G, Liu X, Patterson CJ, Warren D, Hunter ZR, Turnbull B, Ghobrial IM, Castillo JJ. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neurotoxicity-sparing approach for treating Waldenström's macroglobulinemia. *Blood.* 2014 Jul 24;124(4):503-10. doi: 10.1182/blood-2014-03-566273. Epub 2014 May 23. PMID: 24859363.
23. Kidera Y, Satoh T, Ueda S, Okamoto W, Okamoto I, Fumita S, Yonesaka K, Hayashi H, Makimura C, Okamoto K, Kiyota H, Tsurutani J, Miyazaki M, Yoshinaga M, Fujiwara K, Yamazoe Y, Moriyama K, Tsubaki M, Chiba Y, Nishida S, Nakagawa K. High-dose dexamethasone plus antihistamine prevents colorectal cancer patients treated with modified FOLFOX6 from hypersensitivity reactions induced by oxaliplatin. *Int J Clin Oncol.* 2011 Jun;16(3):244-9. doi: 10.1007/s10147-010-0170-6. Epub 2011 Jan 18. PMID: 21243395.
24. Christian BA, Poi M, Jones JA, Porcu P, Maddocks K, Flynn JM, Benson DM Jr, Phelps MA, Wei L, Byrd JC, Wegener WA, Goldenberg DM, Baiocchi RA, Blum KA. The combination of milatuzumab, a humanized anti-CD74 antibody, and velutuzumab, a humanized anti-CD20 antibody, demonstrates activity in patients with relapsed and refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2015 Jun;169(5):701-10. doi: 10.1111/bjh.13354. Epub 2015 Apr 7. PMID: 25847298; PMCID: PMC7297055.
25. Young, D.; Bowen, C.; Arwood, N.; Poggi, S.; Cooper, S.; Brown, P.; Universal pretreatment for asparaginase-based therapy should be standard of care. *Pediatr. Blood Cancer - Volume 65, Issue 0, pp. S10-S11 - published 2018-01-01*
26. Rosko, N.; Mo, H.; Rudoni, J.; Siebenaller, C.; Lee, S.S.; Chakraborty, R.; Faiman, B.M.; Khouri, J.; Mejia Garcia, A.V.; Samaras, C.J.; Anwer, F.; Valent, J.; Rapid infusion daratumumab is safe in patients with AL amyloidosis. *Blood - Volume 134, Issue 0, pp. - published 2019-01-01*