

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contém 20 mg de docetaxel (como trihidrato).

Um frasco para injetáveis de 1 ml de concentrado contém 20 mg de docetaxel.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada frasco para injetáveis de concentrado contém 0,5 ml de etanol anidro (395 mg).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

O concentrado é uma solução amarela pálida a amarela-acastanhada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Carcinoma da mama

O Docetaxel Zentiva em associação com a doxorrubicina e ciclofosfamida é indicado no tratamento adjuvante de doentes com:

- carcinoma da mama operável com gânglios positivos
- carcinoma da mama operável com gânglios negativos

Em doentes com carcinoma da mama operável com gânglios negativos, o tratamento adjuvante deverá ser restrito a doentes elegíveis para receber quimioterapia de acordo com os critérios estabelecidos a nível internacional para a tratamento primário do carcinoma da mama precoce (ver secção 5.1)

O Docetaxel Zentiva em associação com a doxorrubicina está indicado no tratamento de doentes com carcinoma da mama localmente avançado ou metastático que não receberam terapêutica citotóxica anterior para este estadio da doença.

O Docetaxel Zentiva em monoterapia está indicado no tratamento de doentes com carcinoma da mama localmente avançado ou metastático, que não responderam à terapêutica citotóxica. A quimioterapia anterior deve ter incluído uma antraciclina ou um fármaco alquilante.

O Docetaxel Zentiva em associação com trastuzumab está indicado no tratamento de doentes com carcinoma da mama metastático cujos tumores apresentem sobre-expressão de HER2 e que não receberam quimioterapia anterior para a doença metastática.

O Docetaxel Zentiva em associação com a capecitabina está indicado no tratamento de doentes com carcinoma da mama localmente avançado ou metastático que não responderam à terapêutica citotóxica. A quimioterapia anterior deve ter incluído uma antraciclina.

Carcinoma do pulmão de células não pequenas

O Docetaxel Zentiva está indicado no tratamento de doentes com carcinoma do pulmão de células não-pequenas localmente avançado ou metastático, após falha de quimioterapia anterior.

O Docetaxel Zentiva em associação com cisplatina está indicado no tratamento de doentes com carcinoma do pulmão de células não-pequenas localmente avançado ou metastático, não operável, que não receberam quimioterapia anterior para este estadio da doença.

Carcinoma da próstata

O Docetaxel Zentiva em associação com a prednisona ou prednisolona está indicado no tratamento de doentes com carcinoma da próstata metastático hormono-resistente.

Adenocarcinoma gástrico

O Docetaxel Zentiva em associação com a cisplatina e 5-fluorouracilo está indicado no tratamento de doentes com adenocarcinoma gástrico metastizado, incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica, que não receberam quimioterapia prévia para a doença metastática.

Carcinoma da cabeça e pescoço

O Docetaxel Zentiva em associação com a cisplatina e 5-fluorouracilo está indicado no tratamento de indução de doentes com carcinoma espinocelular (epidermoide), localmente avançado de cabeça e pescoço.

4.2 Posologia e modo de administração

O uso de docetaxel deve ser restrito a unidades especializadas na administração de quimioterapia citotóxica e só deve ser administrado sob a supervisão dum médico com experiência no uso de quimioterapia antineoplásica (ver secção 6.6).

Posologia

Para o carcinoma da mama, de células não-pequenas do pulmão, gástrico e cabeça e pescoço, pode ser utilizada uma pré-medicação constituída por um corticosteroide oral, tal como a dexametasona na dose de 16 mg/dia (p.ex. 8 mg 12/12 horas) durante 3 dias, com início no dia anterior à administração do docetaxel, salvo se contraindicada, (ver a secção 4.4).

Para o carcinoma da próstata, dado o uso concomitante de prednisona ou prednisolona, o regime de pré-medicação recomendado é 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas e 1 hora antes da perfusão de docetaxel (ver a secção 4.4).

Pode utilizar-se uma administração profilática de G-CSF para diminuir o risco de toxicidade hematológica.

O docetaxel é administrado em perfusão de uma hora de três em três semanas

Carcinoma da mama

No tratamento adjuvante do carcinoma da mama operável com gânglios positivos e gânglios negativos, a dose recomendada de docetaxel é 75 mg/m², administrados 1 hora após a doxorubicina a 50 mg/m² e ciclofosfamida a 500 mg/m² de três em três semanas, durante 6 ciclos (regime TAC) (ver também Ajustes da dose durante o tratamento).

Para o tratamento de doentes com carcinoma da mama localmente avançado ou metastático, a dose recomendada de docetaxel em monoterapia é de 100 mg/m². No tratamento de primeira linha, administra-se o docetaxel na dose de 75 mg/m² em terapêutica combinada com doxorubicina (50 mg/m²).

Em associação com trastuzumab, a dose recomendada de docetaxel é 100 mg/m² de três em três semanas, com o trastuzumab administrado semanalmente. No estudo principal a perfusão inicial de docetaxel foi começada no dia seguinte à primeira administração de trastuzumab. As doses subsequentes de docetaxel foram administradas imediatamente após a conclusão da perfusão de trastuzumab, caso a dose anterior de trastuzumab tivesse sido bem tolerada. Para a dose e administração de trastuzumab, consulte o resumo das características do medicamento trastuzumab.

Em associação com a capecitabina, a dose recomendada de docetaxel é 75 mg/m² de três em três semanas, combinada com capecitabina a 1.250 mg/m² duas vezes por dia (dentro dos 30 minutos após uma refeição) durante 2 semanas, seguidas dum período de descanso de 1 semana. Para o cálculo da dose de capecitabina de acordo com a superfície corporal, consulte o resumo das características do medicamento da capecitabina.

Carcinoma do pulmão de células não-pequenas

Em doentes sem quimioterapia anterior com carcinoma do pulmão de células não-pequenas, a posologia recomendada é de 75 mg/m² de docetaxel seguidos imediatamente por 75 mg/m² de cisplatina durante 30-60 minutos. Para o tratamento após falha de quimioterapia anterior com base em compostos de platina, a dose recomendada é de 75 mg/m², em monoterapia.

Carcinoma da próstata

A dose recomendada de docetaxel é 75 mg/m². Uma dose de 5 mg de prednisona ou prednisolona é administrada por via oral, duas vezes ao dia, continuamente (ver secção 5.1).

Adenocarcinoma Gástrico

A dose recomendada de docetaxel é de 75 mg/m² durante 1 hora de perfusão, seguida de 75 mg/m² de cisplatina durante 1 a 3 horas de perfusão (ambos apenas no dia 1), seguidos de 750 mg/m² de 5-fluorouracil por dia administrado por perfusão contínua de 24 horas durante 5 dias, iniciada após a perfusão de cisplatina. O tratamento é repetido a cada três semanas. Os doentes devem receber pré-medicação com antieméticos e hidratação apropriada para a administração de cisplatina. Deve ser feito tratamento profilático de G-CSF para minimizar o risco de toxicidade hematológica (ver também Ajustes da dose durante o tratamento).

Carcinoma de cabeça e pescoço

Os doentes devem receber pré-medicação com antieméticos e hidratação apropriada (antes e depois da administração de cisplatina). A administração profilática de G-CSF pode ser utilizada para minimizar o risco de toxicidade hematológica. Foi administrada profilaxia antibiótica a todos os doentes do braço contendo docetaxel dos estudos TAX 323 e TAX 324.

- Indução de quimioterapia seguida de radioterapia (TAX 323)
Para o tratamento de indução de doentes com carcinoma espinocelular (epidermoide) inoperável, localmente avançado de cabeça e pescoço (SCCHN) a dose recomendada de docetaxel é de 75 mg/m² por perfusão durante 1 hora, seguida de cisplatina 75 mg/m² durante 1 hora, no primeiro dia, seguida de perfusão contínua de 750 mg/m² diários de 5-fluorouracil durante cinco dias. Este regime terapêutico é administrado a cada 3 semanas durante 4- ciclos. Após a quimioterapia, os doentes devem receber radioterapia.
- Indução de quimioterapia seguida de radioterapia (TAX 324)
Para o tratamento de indução de doentes com carcinoma espinocelular epidermoide localmente avançado (tecnicamente não ressecável, com baixa probabilidade de cura cirúrgica e com o objetivo de preservação do órgão) de cabeça e pescoço (SCCHN), a dose recomendada de docetaxel é de 75 mg/m² por perfusão durante 1 hora no primeiro dia, seguida de 100 mg/m² de cisplatina administrada em perfusão com duração de 30 minutos a 3 horas, seguida de 5- fluorouracilo 1.000 mg/m²/dia em perfusão contínua do dia 1 ao dia 4. Este regime é administrado a cada 3 semanas durante 3 ciclos. Após a finalização da quimioterapia, os doentes deverão receber quimioradioterapia.

Para ajustes de posologia de cisplatina e 5-fluorouracilo, consulte os respetivos resumos das características do medicamento.

Ajustes da dose durante o tratamento

Em geral

Docetaxel deve ser administrado quando a contagem de neutrófilos é ≥ 1.500 células/mm³. Nos doentes que tenham experimentado neutropenia febril, contagem de neutrófilos < 500 células/mm³ durante mais de uma semana, reações cutâneas graves ou cumulativas, ou neuropatia periférica grave durante o tratamento com docetaxel, a dose de docetaxel deve ser reduzida de 100 mg/m² para 75 mg/m², e/ou de 75 mg/m² para 60 mg/m². Se o doente continuar a apresentar as mesmas reações com a dose de 60 mg/m² o tratamento deverá ser interrompido.

Tratamento adjuvante do carcinoma da mama

Em doentes que receberam tratamento adjuvante para o carcinoma da mama com docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamida deve considerar-se a profilaxia primária com G-CSF. Nos doentes que manifestaram neutropenia febril e/ou infeção neutropénica, a dose de docetaxel deverá ser reduzida para 60 mg/m² em todos os ciclos subsequentes (ver secções 4.4. e 4.8). Doentes que experimentam estomatite de Grau 3 ou 4 devem ter a sua dose reduzida para 60 mg / m².

Em associação com cisplatina

Nos doentes que recebem inicialmente 75 mg/m² docetaxel em associação com cisplatina e cujo valor mínimo do número de plaquetas durante o ciclo de terapêutica anterior foi < 25.000 /mm³, ou em doentes que manifestaram neutropenia febril, ou em doentes com toxicidades não hematológica graves, a dose de docetaxel nos ciclos subsequentes deve ser reduzida para 65 mg/m². Para os ajustes da dose de cisplatina, ver o resumo das características do medicamento correspondente.

Em associação com a capecitabina

- Para os ajustes da dose de capecitabina quando associada com docetaxel, consulte o resumo das características do medicamento da capecitabina.
- Para os doentes que desenvolvam pela primeira vez toxicidade de Grau 2 que persista até à altura do tratamento seguinte com docetaxel/capecitabina, deve-se adiar o tratamento até resolução para Grau 0-1, e retomar com 100% da dose original.
- Para os doentes que desenvolvam pela segunda vez toxicidade de Grau 2 ou pela primeira vez toxicidade de Grau 3, em qualquer momento durante o ciclo de tratamento, o tratamento deve ser adiado até resolução para Grau 0-1, e então retomar com docetaxel a 55 mg/m².
- Para quaisquer manifestações subsequentes de toxicidade, ou em caso de qualquer toxicidade de Grau 4, deve-se descontinuar a administração de docetaxel.

Para os ajustes da dose de trastuzumab, consulte o Resumo das Características do Medicamento de trastuzumab.

Em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo

Se ocorrer um episódio de neutropenia febril, neutropenia prolongada ou infeção neutropénica, apesar do uso de G-CSF, a dose de docetaxel deve ser reduzida de 75 para 60 mg/m². Se ocorrerem episódios subsequentes de neutropenia complicada a dose de docetaxel deve ser reduzida de 60 para 45 mg/m². No caso de trombocitopenia de Grau 4 a dose de docetaxel deve ser reduzida de 75 para 60 mg/m². Os doentes não devem ser tratados, novamente, com ciclos subsequentes de docetaxel até à recuperação do nível de neutrófilos para > 1.500 células/mm³ e de plaquetas para > 100.000 células/mm³. Se a toxicidade persistir o tratamento deve ser suspenso (ver secção 4.4).

Ajustes de posologia recomendados para toxicidades em doentes tratados com docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo (5-FU):

Toxicidade	Ajuste da dose
Diarreia grau 3	Primeiro episódio: reduzir a dose de 5-FU em 20% Segundo episódio: reduzir a dose de docetaxel em 20%
Diarreia grau 4	Primeiro episódio: reduzir a dose de 5-FU e de docetaxel em 20% Segundo episódio: descontinuar o tratamento
Estomatite/mucosite grau 3	Primeiro episódio: reduzir a dose de 5-FU em 20% Segundo episódio: parar apenas a administração de 5-FU em todos os ciclos subsequentes Terceiro episódio: reduzir a dose de docetaxel em 20%
Estomatite/mucosite grau 4	Primeiro episódio: parar apenas a administração de 5-FU em todos os ciclos subsequentes Segundo episódio: reduzir a dose de docetaxel em 20%

Para ajustes das doses de cisplatina e 5-fluorouracilo, consulte os respectivos resumos das características do medicamento.

No estudo clínico principal SCCHN aos doentes que experimentaram neutropenia complicada (incluindo neutropenia prolongada, neutropenia febril, ou infeção), foi recomendado utilizar G-CSF para se obter cobertura profilática (p.ex. dia 6-15) em todos os ciclos subsequentes.

Populações especiais:

Doentes com afeção hepática

Com base nos dados de farmacocinética de docetaxel 100 mg/m² em monoterapia, em doentes que apresentem simultaneamente aumentos das transaminases (ALT e/ou AST) maiores que 1,5 vezes o limite superior do intervalo normal (LSN) e da fosfatase alcalina maiores que 2,5 vezes o LSN, a dose recomendada de docetaxel é de 75 mg/m² (ver as secções 4.4 e 5.2). Nos doentes com bilirrubina sérica >LSN e/ou ALT e AST >3,5 vezes o LSN associado a fosfatase alcalina >6 vezes o LSN, não é possível recomendar uma redução da dose, e o docetaxel não deverá ser utilizado, salvo se estritamente indicado.

Em associação com a cisplatina e o 5-fluorouracilo para o tratamento de doentes com adenocarcinoma gástrico, o estudo clínico determinante excluiu doentes com ALT e/ou AST >1,5 x LSN, associado a fosfatase alcalina >2,5 x LSN e bilirrubina >1 x LSN. Nestes doentes não é recomendada a redução de dose e o docetaxel só deve ser administrado quando estritamente indicado. Não se dispõe de dados em doentes com afeção hepática tratados com docetaxel em terapêutica de associação nas outras indicações.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Docetaxel Zentiva no carcinoma nasofaríngeo em crianças com idade entre 1 mês e menos de 18 anos ainda não foi estabelecida.

Não existe utilização relevante de Docetaxel Zentiva na população pediátrica na indicação carcinoma da mama, carcinoma do pulmão de células não pequenas, carcinoma da próstata, carcinoma gástrico e carcinoma da cabeça e pescoço, não incluindo o carcinoma nasofaríngeo menos diferenciado de tipo II e III.

População idosa

Com base nos resultados de farmacocinética obtidos, não há quaisquer instruções especiais para a utilização do docetaxel na população idosa.

Em associação com a capecitabina, em doentes com 60 ou mais anos de idade, recomenda-se uma redução da dose de capecitabina para 75% (ver o resumo das características do medicamento da capecitabina).

Modo de administração

Para instruções acerca da preparação ou administração do medicamento, ver secção 6.6

4.3 Contraindicações

Reações de hipersensibilidade à substância ativa ou a um qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com contagens basais de neutrófilos <1.500 células/ mm^3 .

Doentes com afeção hepática grave (ver as secções 4.2 e 4.4).

Também são aplicáveis as contra-indicações de outros medicamentos, quando associados ao docetaxel.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Para o carcinoma da mama ou do pulmão de células não-pequenas, uma pré-medicação constituída por um corticosteroide oral, tal como a dexametasona na dose de 16 mg/dia (p.ex. 8 mg 12/12 horas) durante 3 dias, com início no dia anterior à administração do docetaxel, salvo se contra-indicada, pode reduzir a incidência e a gravidade da retenção de líquidos, bem como a gravidade das reações de hipersensibilidade. Para o carcinoma da próstata, o regime de pré-medicação recomendado é 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas e 1 hora antes da perfusão de docetaxel (ver a secção 4.2).

Hematologia

A neutropenia é o efeito secundário mais frequentemente observado com o docetaxel. Os valores mínimos de neutrófilos ocorrem, em mediana, ao fim de 7 dias, mas este intervalo pode ser mais curto em doentes já sujeitos a terapêuticas anteriores intensas. Deve realizar-se uma monitorização frequente de hemogramas completos em todos os doentes tratados com docetaxel. Os doentes não deverão voltar a receber docetaxel até que os neutrófilos recuperem para um nível ≥ 1.500 células/ mm^3 (ver a secção 4.2).

Em caso de ocorrência duma neutropenia grave (<500 células/ mm^3 durante sete ou mais dias) no decurso do tratamento com docetaxel, recomenda-se uma redução da dose nos ciclos subsequentes ou a utilização de medidas de suporte adequadas (ver a secção 4.2).

Em doentes tratados com docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo (TCF), a taxa de ocorrência de neutropenia febril e infeção neutropénica foi mais baixa em doentes que receberam profilaxia com G-CSF. Doentes tratados com TCF devem receber tratamento profilático de G-CSF para minimizar o risco de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada ou infeção neutropénica). Os doentes a receberem TCF devem ser cuidadosamente vigiados (ver secções 4.2 e 4.8).

Em doentes tratados com docetaxel em associação com doxorubicina e ciclofosfamida (TAC), a taxa de ocorrência de neutropenia febril e infeção neutropénica foi mais baixa em doentes que receberam profilaxia com G-CSF. Deverá consider-se a profilaxia primária com G-CSF em doentes a receber tratamento adjuvante com TAC para o carcinoma da mama para mitigar o risco de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada ou infeção neutropénica). Os doentes a receberem TAC devem ser cuidadosamente vigiados (ver secção 4.2 e 4.8).

Reações gastrointestinais

Recomenda-se precaução em doentes com neutropenia, particularmente em risco de desenvolver complicações gastrointestinais. Embora a maioria dos casos tenham ocorrido durante o primeiro ou segundo ciclo de regime contendo docetaxel, a enterocolite pode desenvolver-se a qualquer momento e pode conduzir à morte desde o início da reação. Os doentes devem ser monitorizados de perto para manifestações precoces de toxicidade gastrointestinal grave (ver secções 4.2, 4.4 Hematologia e 4.8).

Reações de hipersensibilidade

Os doentes devem ser vigiados cuidadosamente quanto a reações de hipersensibilidade, em especial durante a primeira e segunda perfusões. Poderão ocorrer reações de hipersensibilidade alguns minutos após o início da perfusão de docetaxel, devendo portanto estar disponíveis recursos para o tratamento de hipotensão e broncospasmo. Caso ocorram reações de hipersensibilidade, sintomas ligeiros tais como rubor ou reações cutâneas localizadas, não será necessário interromper o tratamento. No entanto, em caso de reações graves, tais como hipotensão grave, broncospasmo, ou erupção/eritema generalizado, deverá interromper-se imediatamente a administração de docetaxel, instituindo-se uma terapêutica adequada. O docetaxel não deverá ser novamente administrado a doentes que desenvolveram reações de hipersensibilidade graves. Os doentes que tenham desenvolvido anteriormente reações de hipersensibilidade ao paclitaxel podem correr o risco de desenvolver reações de hipersensibilidade ao docetaxel, podendo estas ser mais exacerbadas. Estes doentes deverão ser monitorizados durante o início da terapêutica com docetaxel.

Reações cutâneas

Têm sido observados eritemas cutâneos localizados nas extremidades (palma das mãos e planta dos pés), com edema seguido de descamação. Foram notificados sintomas graves, tais como erupção seguida de descamação que levaram à interrupção ou suspensão do tratamento com docetaxel (ver a secção 4.2).

Retenção de líquidos

Doentes com retenção de líquidos grave, tal como derrame pleural, derrame pericárdico e ascite devem ser vigiados cuidadosamente.

Doenças Respiratórias

Síndrome de dificuldade respiratória aguda, pneumonia intersticial/pneumonite, doença pulmonar intersticial, fibrose pulmonar e insuficiência respiratória têm sido notificados e podem ser associados a morte. Foram notificados casos de pneumonite por radiação em doentes a fazer radioterapia concomitante.

Em caso de desenvolvimento de novos sintomas pulmonares ou agravamento, os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente, avaliados de imediato e tratados apropriadamente. É recomendada a interrupção da terapêutica com docetaxel até ao diagnóstico ser conhecido. O início precoce dos cuidados paliativos podem ajudar a melhorar o estado do doente. O benefício de reiniciar o tratamento com docetaxel deve ser cuidadosamente avaliado.

Doentes com afeção hepática

Nos doentes tratados com docetaxel em monoterapia na dose de 100 mg/m^2 que apresentem transaminases séricas (ALT e/ou AST) superiores a 1,5 vezes o LSN em simultâneo com níveis de fosfatase alcalina superiores a 2,5 vezes o LSN, existe um risco aumentado de ocorrência de reações adversas graves tais como morte tóxica incluindo sépsis e hemorragias gastrointestinais que podem ser fatais, neutropenia febril, infeções, trombocitopenia, estomatites e astenia. Portanto a dose recomendada de docetaxel nos doentes com testes da função hepática (TFH) elevados é de 75 mg/m^2 e os TFH devem-se efetuar no início da terapêutica e antes de cada ciclo (ver a secção 4.2).

Nos doentes com níveis de bilirrubina sérica $>\text{LSN}$ e/ou ALT e AST $>3,5$ vezes o LSN em simultâneo com fosfatase alcalina >6 vezes o LSN, não é possível recomendar uma redução da dose, e o docetaxel não deverá ser utilizado, salvo se estritamente indicado.

Em associação com a cisplatina e o 5-fluorouracil para o tratamento de doentes com adenocarcinoma gástrico, o estudo clínico principal excluiu doentes com ALT e/ou AST $>1,5$ x LSN, associado a fosfatase alcalina $>2,5$ x LSN e bilirrubina >1 x LSN. Nestes doentes não é recomendada a redução de dose e o docetaxel só deve ser administrado quando estritamente indicado. Não se dispõe de dados em doentes com afeção hepática tratados com docetaxel, em terapêutica de associação nas outras indicações.

Doentes com afeção renal

Não existem dados disponíveis em doentes com afeção renal grave tratados com docetaxel.

Sistema nervoso

O aparecimento de neurotoxicidade periférica grave requer uma redução da dose (ver a secção 4.2).

Toxicidade cardíaca

Foi observada insuficiência cardíaca em doentes que receberam docetaxel em associação com trastuzumab, em particular na sequência de quimioterapia contendo antraciclina (doxorubicina e epirrubina). Esta pode ser moderada a grave e tem sido associada a morte (ver secção 4.8).

Quando os doentes são candidatos ao tratamento com docetaxel em associação com trastuzumab, devem ser sujeitos a uma avaliação cardíaca inicial. A função cardíaca deve ser também monitorizada durante o tratamento (p.ex. de três em três meses) para ajudar a identificar doentes que possam desenvolver disfunções cardíacas. Para mais detalhes consulte o resumo das características do medicamento de trastuzumab.

Nos doentes em tratamento com docetaxel em regimes de combinação incluindo doxorubicina, 5-fluorouracilo e/ou ciclofosfamida foram notificadas arritmias ventriculares incluindo taquicardia ventricular (por vezes fatal). (Ver secção 4.8.).

Recomenda-se monitorização adicional da função cardíaca.

Afeções oculares

O edema macular cistóide (EMC) tem sido notificado em doentes sob terapêutica com docetaxel. Os doentes com insuficiência visual devem ser submetidos imediatamente a um exame oftalmológico completo. Caso seja diagnosticado EMC, o tratamento com docetaxel deve ser descontinuado e deve-se iniciar um novo tratamento apropriado (ver secção 4.8).

Segundo tumor primário

Foram notificados segundos tumores primários quando o docetaxel foi administrado em associação com tratamentos anticancerígenos que se sabe estarem associados a segundos tumores primários. Os segundos tumores primários (incluindo leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásica e linfoma não-Hodgkin) podem ocorrer vários meses ou anos após o tratamento com docetaxel. Os doentes devem ser monitorizados quanto a segundos tumores primários (ver secção 4.8).

Outros

Devem ser tomadas medidas contraceptivas tanto por homens como por mulheres durante o tratamento e, no caso dos homens até pelo menos 6 meses após o fim da terapêutica (ver secção 4.6).

O uso concomitante de docetaxel com inibidores fortes do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina e voriconazol) deve ser evitado (ver secção 4.5).

Precauções adicionais para uso no tratamento adjuvante do carcinoma da mama

Neutropenia complicada

Para os doentes que experimentam neutropenia complicada (neutropenia prolongada, neutropenia febril, ou infeção), deve considerar-se o uso de G-CSF e uma redução da dose (ver secção 4.2).

Reações gastrointestinais

Sintomas tais como dor e sensibilidade abdominal precoce, febre, diarreia, com ou sem neutropenia, podem ser manifestações precoces de toxicidade gastrointestinal grave e devem ser avaliados e tratados de imediato.

Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas de insuficiência cardíaca congestiva durante o tratamento e o período de acompanhamento. Em doentes tratados com o regime TAC para o carcinoma da mama com gânglios positivos, o risco de ICC demonstrou ser superior durante o primeiro ano após o tratamento (ver secções 4.8 e 5.1).

Doentes com 4+ nódulos

Como o benefício observado em doentes com 4+ gânglios não foi estatisticamente significativo na sobrevivência livre de doença (SLD) e na sobrevivência global (SG), a relação positiva risco/benefício do TAC para os doentes com 4+ gânglios não foi completamente demonstrada na análise final (ver secção 5.1).

População idosa

Os dados disponíveis em doentes com idade >70 anos sobre o uso de docetaxel em associação com doxorubicina e ciclofosfamida são limitados.

Dos 333 doentes tratados com docetaxel de três em três semanas num estudo no carcinoma da próstata, 209 doentes tinham idade igual ou superior a 65 anos e 68 doentes tinham mais de 75 anos. Nos doentes tratados com docetaxel de 3 em 3 semanas, a incidência de consequentes alterações nas unhas ocorreu com uma frequência $\geq 10\%$ mais elevada em doentes com idade igual ou superior a 65 anos em comparação com os doentes mais novos. A incidência de febre, diarreia, anorexia e edema periférico ocorreu com uma frequência $\geq 10\%$ mais elevada em doentes com idade igual ou superior a 75 anos face aos doentes com menos de 65 anos.

Entre os 300 doentes (221 doentes na fase III do estudo e 79 doentes na fase II) tratados com docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo, no estudo do carcinoma gástrico, 74 tinham 65 anos de idade ou mais e 4 doentes tinham 75 anos de idade ou mais. A incidência de efeitos adversos graves foi mais elevada na população idosa em comparação com os mais novos. A frequência de incidência dos seguintes acontecimentos adversos (todos os graus) foi mais elevada em $\geq 10\%$ nos doentes com 65 ou mais anos do que nos doentes mais novos: letargia, estomatite, infeção neutropénica. As populações idosas tratadas com TCF devem ser cuidadosamente vigiadas.

Excipientes

Este medicamento contém 50% vol em etanol anidro (álcool), i.e. até 395 mg de etanol anidro por frasco para injetáveis, o que equivale a 10 ml de cerveja ou a 4 ml de vinho. É nocivo para indivíduos que sofram de alcoolismo.

Este facto deve ser tido em consideração no caso de mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e grupos de risco elevado, tais como doentes com afeção hepática, ou com epilepsia.

Deve ter-se em consideração possíveis efeitos no sistema nervoso central.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A quantidade de álcool neste medicamento poderá causar alterações no efeito de outros medicamentos.

Estudos *in vitro* mostraram que o metabolismo do docetaxel pode ser modificado pela administração concomitante de compostos que induzam, inibam ou sejam metabolizados pela citocromo P450-3A (e assim possam inibir a enzima competitivamente), tais como ciclosporina, cetoconazol e eritromicina.

Por conseguinte, deverão tomar-se precauções no tratamento de doentes com esta terapêutica concomitante, visto haver um potencial para uma interacção significativa.

Em caso de combinação com inibidores do CYP3A4, a ocorrência de reacções adversas ao docetaxel pode aumentar, como resultado do metabolismo reduzido. Se a utilização concomitante de um inibidor forte do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina e voriconazol) não puder ser evitada, é recomendada uma monitorização clínica e um ajuste da dose de docetaxel durante o tratamento com o inibidor forte do CYP3A4 (ver secção 4.4). Num estudo farmacocinético com 7 doentes, a co-administração de docetaxel com o inibidor forte do CYP3A4 cetoconazol leva a uma diminuição significativa da depuração do docetaxel de 49%.

A farmacocinética do docetaxel na presença de prednisona foi estudada em doentes com carcinoma da próstata metastático. O docetaxel é metabolizado pelo CYP3A4 e a prednisona é conhecida como indutor do CYP3A4. Não se observou qualquer efeito estatisticamente significativo da prednisona sobre a farmacocinética do docetaxel.

O docetaxel tem uma extensa ligação às proteínas (> 95%). Embora a possível interacção *in vivo* do docetaxel com medicamentos administrados concomitantemente não tenha sido investigada formalmente, as interacções *in vitro* com agentes fortemente ligados às proteínas tais como eritromicina, difenidramina, propranolol, propafenona, fenitoína, salicilato, sulfametoxazol e valproato de sódio não afetou a ligação proteica do docetaxel. Além disso, a dexametasona não afetou a ligação proteica de docetaxel. O docetaxel não afectou a ligação da digitoxina.

A farmacocinética de docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida não foi influenciada pela sua co-administração. Dados limitados dum único estudo não controlado sugeriram uma interacção entre o docetaxel e a carboplatina. Quando associada ao docetaxel, a depuração da carboplatina foi cerca de 50% superior aos valores previamente reportados para a carboplatina em monoterapia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existe informação sobre o uso de docetaxel em mulheres grávidas. O docetaxel demonstrou ser embriotóxico e fetotóxico em coelhos e ratos, e reduziu a fertilidade em ratos. Tal como outros medicamentos citotóxicos, o docetaxel pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. Portanto, o docetaxel não deve ser administrado durante a gravidez a menos que tal seja claramente indicado.

As mulheres em idade fértil tratadas com docetaxel devem ser aconselhadas a não engravidar e a avisarem o médico assistente imediatamente caso isso aconteça.

Amamentação

Docetaxel é uma substância lipofílica, no entanto desconhece-se se é excretado no leite materno. Consequentemente, devido ao potencial para reacções adversas nos lactentes, a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com docetaxel.

Contracepção em homens e mulheres

Deverá ser utilizado um método contraceptivo eficaz durante o tratamento.

Fertilidade

Nos estudos não clínicos, o docetaxel demonstrou efeitos genotóxicos, podendo alterar a fertilidade masculina (ver secção 5.3).

Conseqüentemente, os homens a ser tratados com docetaxel são aconselhados a não conceber uma criança durante o tratamento e até pelo menos 6 meses após o fim da terapêutica, bem como a aconselhar-se sobre a conservação de esperma antes de iniciar o tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efetuados estudos relativos aos efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. A quantidade de álcool neste medicamento e os efeitos secundários do medicamento podem afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas (ver secções 4.4 e 4.8). Neste sentido, os doentes devem ser alertados do impacto potencial da quantidade de álcool e os efeitos secundários deste medicamento sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas e ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas se sentirem esses efeitos secundários durante o tratamento.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança para todas as indicações

As reações adversas consideradas como possível ou provavelmente relacionadas com a administração de docetaxel têm sido obtidas em:

- 1312 e 121 doentes tratados com 100 mg/m² e 75 mg/m² de docetaxel em monoterapia, respetivamente.
- 258 doentes tratados com docetaxel em associação com doxorrubicina.
- 406 doentes que receberam docetaxel em associação com cisplatina.
- 92 doentes tratados com docetaxel em associação com trastuzumab.
- 255 doentes que receberam docetaxel em associação com capecitabina.
- 332 doentes que receberam docetaxel em associação com prednisona ou prednisolona (apresentam-se os efeitos adversos clinicamente importantes relacionados com o tratamento).
- 1276 doentes (744 e 532 no TAX 316 e no GEICAM 9805, respetivamente) que receberam docetaxel em combinação com doxorrubicina e ciclofosfamida (apresentam-se os efeitos adversos clinicamente importantes relacionados com o tratamento).
- 300 doentes com adenocarcinoma gástrico (221 doentes na fase III do estudo e 79 doentes na fase II) que receberam docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo (apresentam-se os efeitos adversos clinicamente importantes relacionados com o tratamento).
- 174 e 251 doentes com carcinoma de cabeça e pescoço que receberam docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo (apresentam-se os efeitos adversos clinicamente importantes relacionados com o tratamento).

Estas reações foram descritas usando o Critério Comum de Toxicidade do NCI (grau 3 = G3; grau 3-4 = G3-4; grau 4 = G4) e os termos COSTART e os termos MedDRA. A frequência é definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As reações adversas mais frequentes com docetaxel em monoterapia foram: neutropenia, (que se revelou reversível e não cumulativa, tendo o valor mínimo sido atingido, em mediana, ao fim de 7 dias e a duração mediana da neutropenia grave (< 500 células/mm³) ter sido de 7 dias), anemia, alopecia, náuseas, vômitos, estomatite, diarreia e astenia. A intensidade dos efeitos adversos do docetaxel pode ser aumentada quando o Docetaxel é administrado em associação com outros agentes quimioterapêuticos.

Na associação com trastuzumab, são apresentados os efeitos adversos (todos os graus) notificados em $\geq 10\%$. Observou-se uma incidência acrescida de EAs graves (40% vs. 31%) e EAs de Grau 4 (34% vs. 23%) no braço da associação com trastuzumab em comparação com o docetaxel em monoterapia.

Na associação com capecitabina, são apresentados os efeitos indesejáveis mais frequentes relacionados com o tratamento ($\geq 5\%$) notificados num estudo de fase III em doentes com carcinoma da mama que não responderam ao tratamento com antraciclina (ver o resumo das características do medicamento da capecitabina).

As reações adversas seguintes são frequentemente observadas com docetaxel:

Doenças do sistema imunitário:

Reações de hipersensibilidade ocorreram geralmente alguns minutos após o início da perfusão de docetaxel e foram normalmente ligeiras a moderadas. Os sintomas observados mais frequentemente foram rubor, erupção com e sem prurido, sensação de aperto no peito, dor nas costas, dispneia e febre ou arrepios. Reações graves caracterizaram-se por hipotensão e/ou broncospasmo ou erupção/eritema generalizado (ver secção 4.4).

Doenças do sistema nervoso

O desenvolvimento de neurotoxicidade periférica grave requer a redução da dose (ver secções 4.2 e 4.4). Sinais neuro-sensitivos ligeiros a moderados, caracterizam-se por parestesia, distesia ou dor incluindo sensação de queimadura. Os acontecimentos neuromotores são, principalmente caracterizados por fraqueza.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Reações cutâneas reversíveis foram observadas e foram geralmente consideradas ligeiras a moderadas. As reações foram caracterizadas por erupção, incluindo erupções localizadas principalmente nas mãos e pés (incluindo síndrome grave da mão e do pé), mas também nos braços, face ou tórax, e frequentemente associadas a prurido. Ocorreram geralmente erupções uma semana após a perfusão de docetaxel. Foram notificados, com uma frequência inferior, sintomas graves tais como erupções seguidas de descamação, que raramente levaram à interrupção ou suspensão do tratamento com docetaxel (ver as secções 4.2 e 4.4). Perturbações graves das unhas são caracterizadas por hipo ou hiperpigmentação e por vezes dor e onicólise.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

As reações no local de perfusão foram geralmente ligeiras e consistiram em hiperpigmentação, inflamação, rubor ou secura da pele, flebite ou extravasamento e engorgitação venosa. A retenção de líquidos inclui acontecimentos tais como edema periférico, e menos frequentemente efusão pleural, efusão pericárdica, ascite e aumento de peso. O edema periférico normalmente tem início nas extremidades inferiores e pode generalizar-se com um aumento de peso igual ou superior a 3 kg. A retenção de líquidos é cumulativa em incidência e gravidade (ver a secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas no cancro da mama para Docetaxel Zentiva 100 mg/m² em monoterapia

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Infeções e infestações	Infeções (G3/4: 5,7%; incluindo sépsis e pneumonia, fatais em 1,7%)	Infeções associadas com neutropenia G4 (G3/4: 4,6%)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G4: 76,4%); Anemia (G3/4: 8,9%); Neutropenia febril	Trombocitopenia (G4: 0,2%)	
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade (G3/4: 5,3%)		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia		
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3: 4,1%); Neuropatia motora periférica (G3/4: 4%); Disgeusia (grave: 0,07%)		
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Insuficiência cardíaca
Vasculopatias		Hipotensão; Hipertensão; Hemorragia	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia (grave: 2,7%)		
Doenças gastrointestinais	Estomatite (G3/4: 5,3%); Diarreia (G3/4: 4%); Náuseas (G3/4: 4%); Vômitos (G3/4: 3%)	Obstipação (grave: 0,2%); Dor abdominal (grave: 1%); Hemorragia gastrointestinal (grave: 0,3%)	Esofagite (grave: 0,4%)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia; Reações cutâneas (G3/4: 5,9%); Alterações das unhas (grave: 2,6%)		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (grave: 1,4%)	Artralgia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Retenção de líquidos (grave: 6,5%); Astenia (grave: 11,2%); Dor	Reação no local de perfusão; Dor no peito sem qualquer envolvimento cardíaco (grave: 0,4%)	
Exames complementares de diagnóstico		G3/4 Aumento da bilirrubina sérica (<5%); G3/4 Aumento da	

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
		fosfatase alcalina sérica (<4%); G3/4 Aumento da AST (<3%); G3/4 Aumento da ALT (<2%)	

Descrição das reações adversas selecionadas no cancro da mama com Docetaxel Zentiva 100 mg /m² em monoterapia

Doenças do sangue e do sistema linfático

Raros: episódios hemorrágicos associados a trombocitopenia de grau 3/4.

Doenças do sistema nervoso

Quanto à reversibilidade existem dados disponíveis em 35,3% dos doentes que desenvolveram neurotoxicidade após o tratamento com docetaxel a 100 mg/m² em monoterapia. Estes efeitos foram reversíveis espontaneamente dentro de 3 meses.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito raros: um caso de alopecia não-reversível no final do estudo. 73% das reações cutâneas foram reversíveis dentro de 21 dias.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

A dose cumulativa mediana de descontinuação do tratamento foi superior a 1.000 mg/m² e o tempo mediano para a reversibilidade do efeito de retenção de líquidos foi de 16,4 semanas (variando de 0 a 42 semanas). O início de uma retenção moderada a grave de líquidos é mais lenta (dose cumulativa mediana: 818,9 mg/m²) em doentes com pré-medicação comparativamente com doentes sem pré-medicação (dose mediana cumulativa: 489,7 mg/m²) foi no entanto notificado em alguns doentes durante os estadios iniciais da terapêutica.

Lista tabelada de reações adversas no carcinoma do pulmão de células não pequenas para Docetaxel Zentiva 75 mg/m² em monoterapia

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes
Infeções e infestações	Infeções (G3/4: 5%)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G4: 54,2%); Anemia (G3/4: 10,8%); Trombocitopenia (G4: 1,7%)	Neutropenia febril
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (não grave)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 0,8%)	Neuropatia motora periférica (G3/4: 2,5%)
Cardiopatias		Arritmia (não grave)
Vasculopatias		Hipotensão
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 3,3%); Estomatite (G3/4: 1,7%); Vômitos (G3/4: 0,8%); Diarreia (G3/4: 1,7%)	Obstipação
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Reação cutânea (G3/4: 0,8%)	Alterações das unhas (grave: 0,8%)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos		Mialgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (grave: 12,4%); Retenção de líquidos (grave: 0,8%); Dor	
Exames complementares de diagnóstico		G3/4 Aumento da bilirrubina sérica G3/4 (<2%)

Lista tabelada de reações adversas no cancro da mama para Docetaxel Zentiva 75 mg/m² em associação com doxorubicina

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Infeções e infestações	Infeção (G3/4: 7,8%)		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G4: 91,7%); Anemia (G3/4: 9,4%); Neutropenia febril; Trombocitopenia (G4: 0,8%)		
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (G3/4: 1,2%)	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Anorexia	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3: 0,4%)	Neuropatia motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Cardiopatias		Insuficiência cardíaca; Arritmia (não grave)	
Vasculopatias			Hipotensão
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 5%); Estomatite (G3/4: 7,8%); Diarreia (G3/4: 6,2%); Vômitos (G3/4: 5%); Obstipação		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Alterações das unhas (grave: 0,4%); Reação cutânea (não grave)		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos		Mialgia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (grave: 8,1%); Retenção de líquidos (grave: 1,2%); Dor	Reação no local de perfusão	
Exames complementares de diagnóstico		G3/4 Aumento da bilirrubina sanguínea (<2,5%); G3/4 Aumento da fosfatase alcalina (<2,5%)	G3/4 Aumento da AST (<1%); G3/4 Aumento da ALT (<1%)

Lista tabelada de reações adversas no carcinoma do pulmão de células não pequenas para Docetaxel Zentiva 75 mg/m² em associação com cisplatina

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Infeções e infestações	Infeção (G3/4: 5,7%)		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G4: 51,5%); Anemia (G3/4: 6,9%); Trombocitopenia (G4:0,5%)	Neutropenia febril	
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade (G3/4: 2,5%)		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia		
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3: 3,7%); Neuropatia motora periférica (G3/4: 2%)		
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Insuficiência cardíaca
Vasculopatias		Hipotensão (G3/4: 0,7%)	
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 9,6%); Vômitos (G3/4: 7,6%); Diarreia (G3/4: 6,4%); Estomatite (G3/4: 2%)	Obstipação	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Alterações das unhas (grave 0,7%); Reação cutânea (G3/4: 0,2%)		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (grave: 0,5%)		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (grave: 9,9%); Retenção de líquidos (grave: 0,7%); Febre (G3/4: 1,2%)	Reação no local de perfusão; Dor	
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da bilirrubina sanguínea G3/4 (2,1%); Aumento da ALT G3/4 (1,3%)	Aumento da AST G3/4 (0,5%); Aumento da fosfatase alcalina sanguínea G3/4 (0,3%)

Lista tabelada de reações adversas no cancro da mama para Docetaxel Zentiva 100 mg/m² em associação com trastuzumab

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); Neutropenia febril (inclui neutropenia associada a febre e a uso de antibióticos) ou sépsis neutropénica	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia	
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	
Doenças do sistema nervoso	Parestesia; Cefaleias; Disgeusia; Hipoestesia	
Afeções oculares	Aumento do lacrimejo; Conjuntivite	
Cardiopatias		Insuficiência cardíaca
Vasculopatias	Linfoedema	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Epistaxis; Dor faringolaríngea; Nasofaringite; Dispneia; Tosse; Rinorreia	
Doenças gastrointestinais	Náuseas; Diarreia; Vômitos; Obstipação; Estomatite; Dispepsia; Dor abdominal	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Eritema; Erupção cutânea; Alterações das unhas	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia; Edema periférico; Pirexia; Fadiga; Inflamação das mucosas; Dor; Sintomas gripais; Dor torácica; Arrepios	Letargia
Exames complementares de diagnóstico	Aumento de peso	

Descrição das reações adversas selecionadas no cancro da mama para Docetaxel Zentiva 100 mg/m² em associação com trastuzumab

Doenças do sangue e sistema linfático

Muito frequentes: A toxicidade hematológica foi aumentada em doentes que receberam trastuzumab e docetaxel, em comparação com o docetaxel isoladamente (32% de neutropenia grau 3/4 versus 22%, usando o critério NCI-CTC). De salientar que é provável que se trate de uma subestimativa, uma vez que se sabe que o docetaxel em monoterapia na dose de 100 mg/m² induz neutropenia em 97% dos doentes, 76% de grau 4, com base nas contagens hematológicas de valor mínimo. A incidência de neutropenia febril/sépsis neutropénica foi aumentada em doentes tratados com Herceptin em associação com docetaxel (23% versus 17% em doentes tratados com docetaxel em monoterapia).

Cardiopatias

Foi notificada insuficiência cardíaca sintomática em 2,2% dos doentes que receberam docetaxel em associação com trastuzumab, comparativamente com 0% dos doentes que receberam docetaxel em monoterapia. No braço de docetaxel mais trastuzumab, 64% tinham recebido terapêutica adjuvante prévia com antraciclina em comparação com 55% no braço de docetaxel em monoterapia.

Lista tabelada de reações adversas no cancro da mama para Docetaxel Zentiva 75 mg/m² em associação com capecitabina

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes
Infeções e infestações		Candidíase oral (G3/4: <1%)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 63%); Anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopenia (G3/4: 3%)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 1%); Diminuição do apetite	Desidratação (G3/4: 2%);
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: <1%); Parestesia (G3/4: <1%)	Tonturas; Cefaleias (G3/4: <1%); Neuropatia periférica
Afeções oculares	Aumento da lacrimação	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dor faringolaríngea (G3/4: 2%)	(1) Dispneia (G3/4: 1%); (2) Tosse (G3/4: <1%); (3) Epistaxis (G3/4: <1%)
Doenças gastrointestinais	Estomatite (G3/4: 18%); Diarreia (G3/4: 14%); Náuseas (G3/4: 6%); Vómitos (G3/4: 4%); Obstipação (G3/4: 1%); Dor abdominal (G3/4: 2%); Dispepsia	Dor abdominal superior; Boca seca
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Síndrome mão-pé (G3/4: 24%) Alopécia (G3/4: 6%); Alterações das unhas (G3/4: 2%)	Dermatite; Erupção cutânea eritematosa (G3/4: <1%); Descoloração das unhas; Onicólise (G3/4: 1%)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (G3/4: 2%); Artralgia (G3/4: 1%)	Dor nas extremidades (G3/4: <1%); Lombalgia (G3/4: 1%);
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (G3/4: 3%); Febre (G3/4: 1%); Fadiga/fraqueza (G3/4: 5%); Edema periférico (G3/4: 1%);	Letargia; Dor
Exames complementares de diagnóstico		Diminuição de peso; Aumento da bilirrubina sanguínea G3/4 (9%)

Lista tabelada de reações adversas no cancro da próstata para Docetaxel Zentiva 75 mg/m² em associação com prednisona ou prednisolona

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes
Infeções e infestações	Infeção (G3/4: 3,3%)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); Anemia (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenia; (G3/4: 0,6%); Neutropenia febril
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (G3/4: 0,6%)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 1,2%); Disgeusia (G3/4: 0%)	Neuropatia motora periférica (G3/4: 0%)
Afeções oculares		Aumento do lacrimejo (G3/4: 0,6%)
Cardiopatias		Diminuição da função ventricular esquerda cardíaca (G3/4: 0,3%)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		(4) Epistaxis (G3/4: 0%); Dispneia (G3/4: 0,6%); Tosse (G3/4: 0%)
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 2,4%); Diarreia (G3/4: 1,2%); Estomatite/Faringite (G3/4: 0,9%); Vómitos (G3/4: 1,2%)	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Alterações das unhas (não grave)	Erupção cutânea exfoliativa (G3/4: 0,3%)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos		Artralgia (G3/4: 0,3%); Mialgia (G3/4: 0,3%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga (G3/4: 3,9%); Retenção de líquidos (grave: 0,6%)	

Lista tabelada de reações adversas para tratamento adjuvante com Docetaxel Zentiva 75 mg/m² em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida em doentes com carcinoma da mama com gânglios positivos (TAX 316) e com gânglios negativos (GEICAM 9805) – dados recolhidos

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Infeções e infestações	Infeção (G3/4:2,4%) Infeção neutropénica. (G3/4: 2,6%)		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Trombocitopenia (G3/4: 1,6%); Neutropenia febril (G3/4. NA)		
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (G3/4: 0,6%)	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 1,5%)		

Doenças do sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: 0,6%); Neuropatia sensorial periférica (G3/4: <0,1%)	Neuropatia motora periférica (G3/4: 0%);	Síncope (G3/4: 0%); Neurotoxicidade (G3/4: 0%); Sonolência (G3/4: 0%)
Afeções oculares	Conjuntivite (G3/4: <0,1%)	Distúrbios do lacrimejo (G3/4: <0,1%);	
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 0,2%);	
Vasculopatias	Vasodilatação (G3/4: 0,5%)	Hipotensão (G3/4: 0%); Flebite (G3/4: 0%)	Linfedema (G3/4: 0%)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse (G3/4: 0%)	
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 5,0%); Estomatite (G3/4: 6,0%); Vômitos (G3/4: 4,2%); Diarreia (G3/4: 3,4%); Obstipação (G3/4: 0,5%)	Dor abdominal (G3/4: 0,4%)	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia (persistente: <3%); Toxicidade cutânea (G3/4: 0,6%); Alterações das unhas (G3/4: 0,4%)		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (G3/4: 0,7%); Artralgia (G3/4: 0,2%)		
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Amenorreia (G3/4: NA)		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (G3/4: 10,0%); Febre (G3/4: NA); Edema periférico (G3/4: 0,2%)		
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso (G3/4: 0%); Diminuição de peso (G3/4: 0,2%)	

Descrição das reações adversas selecionadas para tratamento adjuvante com Docetaxel Zentiva 75 mg/m² em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida em doentes com cancro da mama gânglios positivos (TAX 316) e gânglios negativos (GEICAM 9805).

Doenças do sistema nervoso

No estudo TAX316, a neuropatia sensorial periférica teve início durante o período de tratamento prolongando-se no período de acompanhamento em 84 doentes (11,3%) do braço TAC e 15 doentes (2%) do braço FAC. No final do período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 8 anos), a neuropatia sensorial periférica foi contínua em 10 doentes (1,3%) no braço TAC e em 2 doentes (0,3%) no braço FAC.

No estudo GEICAM 9805, a neuropatia sensorial periférica que teve início no período de tratamento manteve-se contínua no período de acompanhamento em 10 doentes (1,9%) no braço TAC e em 4 doentes (0,8%) no braço FAC. No final do período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses), a neuropatia sensorial periférica ainda se observava em 3 doentes (0,6%) no braço TAC e 1 doente (0,2%) no braço FAC.

Cardiopatias

No estudo TAX 316, 26 doentes (3,5%) no braço TAC e 17 doentes (2,3%) no braço FAC sofreram de insuficiência cardíaca congestiva. A todos os doentes, exceto a um em cada braço, foi-lhes diagnosticada ICC mais de 30 dias após o período de tratamento. Dois doentes no braço TAC e 4 doentes no braço FAC morreram devido a insuficiência cardíaca.

No estudo GEICAM 9805, 3 doentes (0,6%) no braço TAC e 3 doentes (0,6%) no braço FAC desenvolveram insuficiência cardíaca congestiva durante o período de acompanhamento. No final do período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses), nenhum dos doentes registou insuficiência cardíaca no braço TAC e 1 doente no braço TAC morreu devido a cardiomiopatia dilatada tendo sido diagnosticada insuficiência cardíaca em 1 doente (0,2%) no braço FAC.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

No estudo TAX316, foi notificada alopecia persistindo durante o período de acompanhamento após o final da quimioterapia, em 687 de 744 doentes (92,3%) TAC e em 645 de 736 doentes (87,6%) FAC. No final do período de acompanhamento (mediana actual do tempo de seguimento de 8 anos), foi observada alopecia contínua em 29 doentes TAC (3,9%) e 16 doentes FAC (2,2%).

No estudo GEICAM 9805, a alopecia que teve início durante o período de tratamento e persistiu durante o período de acompanhamento foi observada continuamente em 49 doentes (9,2%) no braço TAC e 35 doentes (6,7%) no braço FAC. A alopecia relacionada com o medicamento em estudo, começou ou piorou em 42 doentes (7,9%) no braço TAC e 30 doentes (5,8%) no braço FAC durante o período de acompanhamento. No final do período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses), verificou-se que a alopecia foi contínua em 3 doentes (0,6%) no braço TAC e 1 doente (0,2%) no braço FAC.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

No estudo TAX316, a amenorreia que teve início durante o período de tratamento e permaneceu no período de acompanhamento após a quimioterapia, foi observada em 202 dos 744 doentes (27,2%) do braço TAC e 125 dos 736 doentes (17,0%) do braço FAC. A amenorreia foi contínua no final do período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 8 anos) em 121 dos 744 doentes (16,3%) do braço TAC e 86 doentes (11,7%) do braço FAC.

No estudo GEICAM 9805, a amenorreia que teve início durante o período de tratamento e persistiu durante o período de acompanhamento foi observada continuamente em 18 doentes (3,4%) no braço TAC e 5 doentes (1,0%) no braço FAC. No final do período de seguimento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses), observou-se amenorreia em 7 doentes (1,3%) no braço TAC e em 4 doentes (0,8%) no braço FAC.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

No estudo TAX316, observou-se o aparecimento de edema periférico que teve início durante o período de tratamento e permaneceu no período de acompanhamento após a quimioterapia, foi observado em 119 dos 744 doentes (16,0%) TAC e 23 dos 736 doentes (3,1%) FAC. No final do período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 8 anos) observou-se edema periférico contínuo em 19 doentes (2,6%) TAC e em 4 doentes (0,5%) FAC.

No estudo TAX316, o linfedema que teve início durante o período de tratamento e que foi contínuo durante o período de acompanhamento após a quimioterapia, observou-se em 11 dos 744 doentes (1,5%) TAC e 1 dos 736 doentes (0,1%) FAC. No final do período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 8 anos), o linfedema foi contínuo em 6 doentes (0,8%) TAC e 1 doente (0,1%) FAC.

No estudo TAX316, a astenia que teve início durante o período de tratamento e que foi contínua no período de acompanhamento após a quimioterapia foi notificada em 236 dos 744 doentes (31,7%) TAC e em 180 dos 736 doentes (24,5%) FAC. No final do período de acompanhamento (mediana do tempo de seguimento de 8 anos), observou-se astenia contínua em 29 doentes (3,9%) TAC e em 16 doentes (2,2%) FAC.

No estudo GEICAM 9805, o edema periférico que teve início durante o tratamento foi contínuo durante o período de acompanhamento em 4 doentes (0,8%) do braço TAC e em 2 doentes (0,4%) do

braço FAC. No final do período de acompanhamento (mediana de tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses), não se observou edema periférico no braço TAC (0%) e no braço FAC apenas se observou este efeito em 1 doente (0,2%). O linfodema observado no início do tratamento foi contínuo no período de acompanhamento em 5 doentes (0,9%) no braço TAC e 2 doentes (0,4%) no braço FAC. No final do período de acompanhamento, o linfodema foi contínuo em 4 doentes (0,8%) no braço TAC e 1 doente (0,2%) no braço FAC. A astenia que teve início durante o período de tratamento persistiu durante o período de acompanhamento e foi observada continuamente em 12 doentes (2,3%) no braço TAC e 4 doentes (0,8%) no braço FAC. No final do período de acompanhamento, observou-se astenia contínua em 2 doentes (0,4%) no braço TAC e em 2 doentes (0,4%) no braço FAC.

Leucemia aguda / Síndrome de mielodisplasia

Ao fim de 10 anos de acompanhamento no estudo TAX316, foi notificada leucemia aguda em 3 dos 744 doentes (0,4%) TAC e em 1 dos 736 doentes (0,1%) FAC. Um doente (0,1%) TAC e 1 doente (0,1%) FAC morreram devido a uma Leucemia Mielóide Aguda (LMA) durante o período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 8 anos. Síndrome de mielodisplasia foi notificada em 2 dos 744 doentes (0,3%) TAC e em 1 dos 736 doentes (0,1%) FAC.

Ao fim de 10 anos de acompanhamento no estudo GEICAM 9805, observou-se ocorrência de leucemia aguda em 1 dos 532 (0,2%) doentes no braço TAC. Não houve notificação de casos em doentes no braço FAC. Não houve doentes diagnosticados com síndrome de mielodisplasia em qualquer grupo de tratamento.

Complicações neutropénicas

A tabela seguinte mostra que a incidência de neutropenia de Grau 4, neutropenia febril e infeção neutropénica foi reduzida em doentes que recebem profilaxia primária com G-CSF após tal ter sido obrigatório no braço TAC do estudo GEICAM.

Complicações neutropénicas em doentes a receber TAC com ou sem profilaxia primária com G-CSF (GEICAM 9805)

	Sem profilaxia primária com G-CSF (n=111) n (%)	Com profilaxia primária com G-CSF (n=421) n (%)
Neutropenia (Grau 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Neutropenia febril	28 (25,2)	23 (5,5)
Infeção neutropénica	14 (12,6)	21 (5,0)
Infeção neutropénica (Grau 3-4)	2(1,8)	5 (1,2)

Lista tabelada de reações adversas para o adenocarcinoma gástrico para Docetaxel Zentiva 75 mg/m² em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes
Infeções e infestações	Infeção neutropénica; Infeção (G3/4: 11,7%).	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia (G3/4: 20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Trombocitopenia (G3/4: 8,8%); Neutropenia febril.	
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade (G3/4: 1,7%)	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 11,7%).	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 8,7%)	Tonturas (G3/4: 2,3%); Neuropatia motora periférica (G3/4: 1,3%)
Afeções oculares		Aumento do lacrimejo (G3/4: 0%)
Afeções do ouvido e do labirinto		Alteração da audição (G3/4: 0%)
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 1,0%)
Doenças gastrointestinais	Diarreia (G3/4: 19,7%); Náuseas (G3/4: 16%); Estomatite (G3/4: 23,7%); Vómitos (G3/4: 14,3%).	Obstipação (G3/4: 1,0 %); Dor gastrointestinal (G3/4: 1,0%); Esofagite/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,7%)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia (G3/4: 4,0%).	Erupção cutânea / prurido (G3/4: 0,7%); Alterações das unhas (G3/4: 0,7%); Descamação cutânea (G3/4: 0%).
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Letargia (G3/4: 19,0%); Febre (G3/4: 2,3%); Retenção de líquidos (grave/com risco de vida: 1%).	

Descrição das reações adversas selecionadas para o adenocarcinoma gástrico para o Docetaxel Zentiva 75 mg/m² em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo

Doenças do sangue e sistema linfático

A neutropenia febril e a infeção neutropénica ocorreram em 17,2% e 13,5% dos doentes respetivamente, independentemente da utilização de G-CSF. O G-CSF foi utilizado como profilaxia secundária em 19,3% dos doentes (10,7% dos ciclos). A neutropenia febril e a infeção neutropénica ocorreram, respetivamente, em 12,1% e 3,4% dos doentes, que receberam profilaxia com G-CSF e em 15,6% e 12,9% dos doentes sem tratamento profilático de G-CSF (ver secção 4.2).

Lista tabelada de reações adversas para o carcinoma da Cabeça e do Pescoço para Docetaxel Zentiva 75 mg/m² em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo

- Indução quimioterapêutica seguida de radioterapia (TAX 323)

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Infeções e infestações	Infeção (G3/4: 6,3%); Infeção neutropénica		
Neoplasias benignas e malignas (incluindo quistos e polipos)		Dor oncológica (G3/4: 0,6%)	
Doenças do sangue e sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 76,3%); Anemia (G3/4: 9,2%) Trombocitopenia (G3/4: 5,2%)	Neutropenia febril	
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (não grave)	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia/Parosmia; Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 0,6%)	Tonturas	
Afeções oculares		Aumento do lacrimejo; Conjuntivite	
Afeções do ouvido e do labirinto		Alteração da audição	
Cardiopatias		Isquemia miocárdica (G3/4: 1,7%)	Arritmia (G3/4: 0,6%)
Vasculopatias		Alterações venosas (G3/4: 0,6%)	
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 0,6%); Estomatite (G3/4: 4,0%); Diarreia (G3/4: 2,9%); Vômitos (G3/4: 0,6%)	Obstipação; Esofagite/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,6%); Dor abdominal; Dispepsia; Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,6%)	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia (G3/4: 10,9%)	Erupção cutânea com prurido; Pele seca; Descamação cutânea (G3/4: 0,6%)	

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e ósseos		Mialgia (G3/4: 0,6%)	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Letargia (G3/4: 3,4%); Febre (G3/4: 0,6%); Retenção de líquidos; Edema		
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso	

- Indução quimioterapêutica seguida de quimiorradioterapia (TAX 324)

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Infeções e infestações	Infeção (G3/4: 3,6%);	Infeção neutropénica	
Neoplasias benignas e malignas (incluindo quistos e polipos)		Dor oncológica (G3/4: 1,2%)	
Doenças do sangue e sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anemia (G3/4: 12,4%); Trombocitopenia (G3/4: 4,0%); Neutropenia febril		
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia/Parosmia (G3/4: 0,4%); Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 1,2%)	Tonturas (G3/4: 2,0%); Neuropatia motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Afeções oculares		Aumento do lacrimejo	Conjuntivite
Afeções do ouvido e do labirinto	Alteração da audição (G3/4: 1,2%)		
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 2,0%)	Isquémia miocárdica
Vasculopatias			Alterações venosas
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 13,9%); Estomatite (G3/4: 20,7%); Vómitos (G3/4: 8,4%); Diarreia (G3/4: 6,8%); Esofagite/disfagia/odino fagia (G3/4: 12,0%); Obstipação (G3/4: 0,4%)	Dispepsia (G3/4: 0,8%); Dor gastrointestinal (G3/4: 1,2%); Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,4%)	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia (G3/4: 4,0%); Erupção cutânea com prurido	Pele seca; Descamação	

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e ósseos		Mialgia (G3/4: 0,4%)	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Letargia (G3/4: 4,0%); Febre (G3/4: 3,6%); Retenção de líquidos (G3/4: 1,2%); Edema (G3/4: 1,2%)		
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição de peso		Aumento de peso

Experiência pós-comercialização:

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluindo quistos e pólipos)

Segundos tumores primários (frequência desconhecida), incluindo linfoma não-Hodgkin foram notificados em associação com o docetaxel quando administrado em combinação com outros tratamentos anticancerígenos conhecidos por estarem associados a segundos tumores primários.

Leucemia miéloide aguda e síndrome mielodisplásica (frequência desconhecida) foram reportados em estudos clínicos principais no cancro da mama com o regime TAC.

Doenças do sangue e sistema linfático

Foram notificadas supressão da medula óssea e outras reações adversas hematológicas. Foi notificada coagulação intravascular disseminada (DIC), associada por diversas vezes a sépsis ou falência de múltiplos órgãos.

Doenças do sistema imunitário

Foram notificados alguns casos de choque anafilático, por vezes fatal.

Foram notificadas reações de hipersensibilidade (frequência desconhecida) com o docetaxel em doentes que já tinham desenvolvido reações de hipersensibilidade com o paclitaxel.

Doenças do sistema nervoso

Foram observados casos raros de convulsões ou perda de consciência momentânea com a administração de docetaxel. Estas reações aparecem por vezes durante a perfusão do medicamento.

Afeções oculares

Foram notificados casos muito raros de perturbações visuais transitórias (clarões, luzes intermitentes, escotoma) ocorrendo normalmente durante a perfusão do medicamento e associados a reações de hipersensibilidade. Estes foram reversíveis após descontinuação da perfusão. Foram notificados raramente casos de lacrimejo com ou sem conjuntivite, e casos de obstrução do canal lacrimal que resultaram em excesso de lágrimas. Foram notificados casos de edema macular cistóide (EMC) em doentes sob terapêutica com docetaxel.

Afeções do ouvido e do labirinto

Foram notificados raramente casos de ototoxicidade, afeções de audição e/ou perda de audição.

Cardiopatias

Foram notificados casos raros de enfarte do miocárdio.

Nos doentes em tratamento com docetaxel em regimes de combinação com doxorubicina, 5-fluorouracilo e/ou ciclofosfamida foi notificada arritmia ventricular incluindo taquicardia ventricular (frequência desconhecida), por vezes fatal.

Vasculopatias

Foram notificados raramente episódios de tromboembolismo venoso.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Síndrome de dificuldade respiratória aguda e casos de pneumonia intersticial/pneumonite, doença pulmonar intersticial, fibrose pulmonar e insuficiência respiratória por vezes fatal têm sido raramente notificados. Casos raros de pneumonite por radiação foram notificados em doentes a fazer radioterapia concomitante.

Doenças gastrointestinais

Foram notificados casos raros de enterocolite, incluindo colite, colite isquémica e enterocolite neutropénica, com potencial desfecho fatal (frequência desconhecida).

Foram notificados episódios raros de desidratação em consequência de acontecimentos gastrointestinais, perfurações gastrointestinais. Foram notificados casos raros de íleus e obstrução intestinal.

Afeções hepatobiliares

Foram notificados casos muito raros de hepatite, por vezes fatal principalmente em doentes com distúrbios hepáticos pré-existentes.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Casos muito raros de lúpus eritematoso cutâneo e erupções bolhosas, tais como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica foram notificados com docetaxel. Em alguns casos, outros fatores concomitantes podem ter contribuído para o aparecimento destes efeitos. Foram notificadas alterações semelhantes a esclerodermia geralmente precedidas de linfedema periférico com a utilização do docetaxel. Têm sido notificados casos de alopecia permanente (frequência desconhecida).

Doenças renais e urinárias

Insuficiência renal e falência renal foram notificadas. Em cerca de 20% destes casos não houve fatores de risco para a falência renal aguda tais como medicação nefrotóxica concomitante e doenças gastrointestinais.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Fenómenos de reaparecimento dos efeitos da radiação foram notificados raramente.

Foi observado uma reação de reaparecimento no local de administração (reação cutânea recorrente no local de extravasamento anterior seguido de administração de docetaxel num local diferente) no local anterior de extravasamento (frequência desconhecida).

A retenção de líquidos não foi acompanhada de episódios agudos de oligúria ou hipotensão. Edema pulmonar e desidratação foram notificados raramente.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Foram notificados casos de desequilíbrio electrolítico. Foram notificados casos de hiponatremia, principalmente associados a desidratação, vómitos e pneumonia. Foram observados hipocaliémia, hipomagnesemia e hipocalcemia, geralmente em associação com doenças gastrointestinais e, em particular, com diarreia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização é importante. Estas permitem a monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Os profissionais de saúde são convidados a notificar quaisquer suspeitas de reações adversas por meio do sistema de comunicação nacional listado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Foram notificados alguns casos de sobredosagem. Não existe antídoto conhecido para a sobredosagem com docetaxel. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser mantido numa unidade especializada, com monitorização regular das funções vitais. Em caso de sobredosagem, é previsível a exacerbação dos efeitos adversos. Prevê-se que as principais complicações da sobredosagem sejam uma supressão

da medula óssea, neurotoxicidade periférica e mucosite. Os doentes devem receber terapêutica com G-CSF logo que possível após a deteção da sobredosagem. Outras medidas sintomáticas apropriadas devem ser tomadas, quando necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: Citotóxicos que interferem com a tubulina, Código ATC: L01CD02

Mecanismo de ação

O docetaxel é um agente antineoplásico que atua promovendo a agregação da tubulina em microtúbulos estáveis e inibindo a sua dissociação, o que conduz a uma marcada redução de tubulina livre. A ligação do docetaxel aos microtúbulos não altera o número de protofilamentos.

Ficou demonstrado *in vitro* que o docetaxel interrompe a rede microtubular nas células, essencial para as funções celulares vitais, como a mitose e interfase.

Efeitos farmacodinâmicos

O docetaxel demonstrou ser citotóxico *in vitro* relativamente a uma série de linhagens de células tumorais humanas e murinas e ainda em estudos clonogénicos com células tumorais humanas de remoção recente. O docetaxel atinge elevadas concentrações intracelulares, com um longo tempo de permanência nas células. Além disso, verificou-se que o docetaxel era ativo em algumas mas não em todas as linhagens de células com sobre-expressão da glicoproteína p codificada pelo gene de resistência a múltiplos fármacos. *In vivo* o docetaxel revelou ser independente do regime terapêutico e possuir um vasto espectro de atividade antitumoral experimental contra tumores humanos e murinos em estadió avançado.

Eficácia e segurança clínicas

Carcinoma da mama

Docetaxel Zentiva em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida: terapêutica adjuvante

Doentes com carcinoma da mama operável com gânglios positivos (TAX 316)

Dados dum estudo multicêntrico aberto aleatorizado sustentam o uso do docetaxel no tratamento adjuvante de doentes com carcinoma da mama operado com gânglios positivos e índice de Karnofsky $\geq 80\%$, entre 18 e 70 anos de idade. Após estratificação segundo o número de gânglios linfáticos positivos (1-3, 4+), 1491 doentes foram distribuídos aleatoriamente para receberem ou docetaxel 75 mg/m² administrado 1 hora após doxorrubicina 50 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m² (braço TAC), ou doxorrubicina 50 mg/m² seguida por fluorouracilo 500 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m² (braço FAC). Ambos os regimes foram administrados de 3 em 3 semanas durante 6 ciclos. O docetaxel foi administrado em perfusão de 1 hora, e todos os outros medicamentos foram administrados em bolus intravenoso no dia um. O G-CSF foi administrado como profilaxia secundária a doentes que experimentaram neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada, ou infeção). Os doentes no braço TAC receberam profilaxia antibiótica com ciprofloxacina oral 500 mg duas vezes por dia durante 10 dias, começando no dia 5 de cada ciclo, ou equivalente. Em ambos os braços, após o último ciclo de quimioterapia, os doentes com recetores positivos de estrogénios e/ou progesterona receberam tamoxifeno 20 mg por dia durante até 5 anos. Foi prescrita radioterapia adjuvante segundo os procedimentos em vigor nas instituições participantes e foi aplicada a 69% dos doentes que receberam TAC e 72 % dos doentes que receberam FAC. Foram realizadas duas análises interinas e uma análise final. A primeira análise interina foi planeada 3 anos após a data em que metade do recrutamento para o estudo foi feita. A segunda análise interina foi realizada após 400 eventos SLD

terem sido registados na globalidade, o que levou a um tempo mediano de acompanhamento de 55 meses. A análise final foi realizada quando todos os doentes concluíram os 10 anos de visita de acompanhamento (caso não tenham tido um evento SLD ou tenham anteriormente deixado de ser acompanhados). A sobrevivência livre de doença (SLD) foi o objetivo de eficácia primário e a sobrevivência global (SG) foi o objetivo de eficácia secundário.

Foi realizada uma análise interina com um tempo mediano de acompanhamento de 96 meses. Foi demonstrada uma sobrevivência livre de doença significativamente mais longa para o braço TAC em comparação com o braço FAC. A incidência de recaídas aos 10 anos foi reduzida em doentes que receberam TAC em comparação com os que receberam FAC (39% versus 45%, respetivamente) i.e. uma redução absoluta de risco de 6% ($p = 0,0043$). A sobrevivência global aos 10 anos foi também significativamente aumentada com TAC em comparação com FAC (76% versus 69%, respetivamente) i.e. uma redução absoluta do risco de morte de 7% ($p = 0,002$). Como o benefício observado em doentes com 4+ gânglios não foi estatisticamente significativo na SLD e na SG, a relação positiva de benefício/risco para os doentes TAC com 4+ gânglios não foi completamente demonstrada na análise final.

No geral, os resultados do estudo demonstraram uma relação benefício risco positiva para TAC em comparação com FAC.

Foram analisados sub-grupos de doentes tratados com TAC segundo os principais fatores de prognóstico definidos prospectivamente:

Sub-grupos de doentes	Número de doentes	Sobrevivência livre de doença			Sobrevivência global		
		Índice de causalidade*	IC 95%	p=	Índice de causalidade e*	IC 95%	p=
Nº de gânglios positivos							
Global	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

*um índice de causalidade inferior a 1 indica que o TAC está associado a uma sobrevivência livre de doença e sobrevivência global mais longa em comparação com o FAC.

Doentes com carcinoma da mama operável com gânglios negativos elegíveis para receber quimioterapia (GEICAM 9805)

Os dados de um estudo aberto, multicêntrico e randomizado suporta o uso de Docetaxel Zentiva no tratamento adjuvante de doentes com carcinoma da mama operável com gânglios negativos elegíveis para receber quimioterapia.

Foram randomizados 1060 doentes para receber Docetaxel Zentiva 75mg/m² administrado uma hora após doxorubicina 50mg/m² e ciclofosfamida 50 mg/m² (539 doentes no braço TAC) ou doxorubicina 50mg/m² seguido de fluorouracilo 500 mg/m² e ciclofosfamida mg/m² (521 doentes no braço FAC), como tratamento adjuvante em doentes com carcinoma da mama operável com gânglios negativos em risco elevado de recidiva de acordo com os critérios de St. Gallen datados de 1998 (dimensão do tumor >2cm e/ou ER ou PR negativo e/ou grau elevado histológico / nuclear (grau 2 a 3) e/ou idade <35 anos. Ambos os regimes foram administrados uma vez de 3 em 3 semanas durante 6 ciclos. Docetaxel Zentivafoi administrado em perfusão durante 1 hora, todos os outros medicamentos foram administrados por via intravenosa no dia 1, de 3 em 3 semanas. Após a randomização de 230 doentes no braço TAC, foi tornada obrigatório a profilaxia primária com G-CSF. A incidência de neutropenia de grau 4, neutropenia febril e infeção neutropénica sofreu redução nos doentes que receberam profilaxia primária com G-CSF (ver secção 4.8). Em ambos os braços, após o último ciclo de quimioterapia, os doentes com carcinomas ER+ e/ou PgR+ receberam Tamoxifeno 20mg por dia durante 5 anos. De acordo com as Guidelines em vigor nas instituições participantes, foi administrado tratamento de radiação adjuvante que foi dado a 57,3% dos doentes

que receberam TAC e a 51,2% dos doentes que receberam FAC.

Foi realizada uma análise primária e uma análise atualizada. A análise primária foi realizada quando todos os doentes apresentaram mais de 5 anos de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 77 meses). A análise atualizada foi realizada quando todos os doentes concluíram os 10 anos (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses) de visita de acompanhamento (caso não tenham tido um evento SLD ou tenham anteriormente deixado de ser acompanhados). A sobrevivência livre de doença (SLD) foi o objetivo de eficácia primário e a sobrevivência global (SG) foi o objetivo de eficácia secundário.

No tempo mediano de acompanhamento de 77 meses, ficou demonstrada a sobrevivência livre de doença, significativamente mais longa, nos doentes do braço TAC em comparação com os do braço FAC. Os doentes tratados com TAC tiveram uma redução de 32% do risco de recidiva quando comparados com os tratados com FAC (índice de causalidade =0,68, 95% CI (0,49-0,93) p=0,01). No tempo mediano de acompanhamento de 10 anos e 5 meses, doentes tratados com TAC tiveram uma redução de 16,5% do risco de recidiva quando comparados com os doentes tratados com FAC (índice de causalidade =0,84, 95% CI (0,65-1,08), p=0,1646). Os dados de SLD não foram estatisticamente significativos mas ainda foram associados a uma tendência positiva a favor do TAC.

No tempo mediano de acompanhamento de 77 meses, a sobrevivência global (SG) foi mais longa no braço TAC em doentes tratados com TAC havendo uma redução de 24% do risco de morte comparado com a FAC (índice de causalidade = 0,76, 95% CI (0,46-1,26) p=0,29). No entanto, a distribuição da SG não foi significativamente diferente entre os dois grupos.

No tempo mediano de acompanhamento de 10 anos e 5 meses, doentes tratados com TAC tiveram uma redução de 9% do risco de morte quando comparados com os doentes tratados com FAC (índice de causalidade =0,91, 95% CI (0,63-1,32)).

A taxa de sobrevivência foi de 93,7% no braço TAC e 91,4% no braço FAC, à data de 8 anos de acompanhamento, e 91,3% no braço TAC e 89% no braço FAC, à data de 10 anos de acompanhamento.

A relação benefício risco positiva para TAC em comparação com FAC manteve-se inalterada.

Análise dos subgrupos de doentes tratados com TAC, na análise primária, de acordo com fatores de prognóstico *major* definidos de forma prospetiva (no tempo mediano de acompanhamento de 77 meses) (ver tabela seguinte):

Análise de subgrupo – Tratamento adjuvante em doentes com carcinoma da mama com gânglios negativos (Análise Intenção de Tratar)

Subgrupo de doentes	Nº de doentes no grupo TAC	Sobrevivência livre de doença	
		Índice de causalidade*	95% CI
Global	539	0,68	0,49-0,93
Categoria Idade 1			
< 50 anos	260	0,67	0,43-1,05
<50 anos	279	0,67	0,43-1,05
Categoria Idade 2			
< 35 anos	42	0,31	0,11-0,89
<35 anos	497	0,73	0,52-1,01
Estado do recetor hormonal			
Negativo	195	0,7	0,45-1,1
Positivo	344	0,62	0,4-0,97
Dimensão do carcinoma			
< 2cm	285	0,69	0,43-1,1
>2cm	254	0,68	0,45-1,04
Grau histológico			

Grau 1 (inclue grau não avaliado)	64	0,79	0,24-0,26
Grau 2	216	0,77	0,46-1,3
Grau 3	259	0,59	0,39-0,9
Estado menopausico			
Pré-menopausa	285	0,64	0,40-1
Post-menopausa	254	0,72	0,47-1,12

*Um índice da causalidade (TAC/FAC) inferior a 1 indica que a TAC está associada a uma sobrevivência livre de doença mais longa em comparação com FAC

Realizaram-se análises exploratórias de subgrupos para sobrevivência livre de doença em doentes que preenchem os critérios de St. Gallen 2009 para quimioterapia (população IDT) que se apresentam a seguir

	TAC (n=359)	FAC (n=521)	Índice causalidade (TAC/FAC) (95% CI)	Valor p
Subgrupos				
Preencher indicação relativa para quimioterapia ^a				
Não	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 - 1,459)	0,4593
Sim	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida

FAC = 5-fluorouracilo, doxorrubicina e ciclofosfamida

CI – intervalo de confiança, ER, recetor de estrogénio

^a ER/PR negativo ou Grau 3 ou dimensão de tumor >5cm

O índice de causalidade foi previsto usando o modelo de causalidade proporcional COX e usando o grupo de tratamento como fator

Docetaxel Zentiva em monoterapia

Foram realizados dois estudos comparativos de fase III randomizados com docetaxel em doentes com carcinoma da mama metastático, envolvendo um total de 326 casos resistentes aos alquilantes e 392 casos resistentes às antraciclina, na dose e regime recomendados de 100 mg/m² administrado de 3 em 3 semanas.

Nos casos resistentes aos alquilantes, o docetaxel foi comparado com a doxorrubicina (75 mg/m² de 3 em 3 semanas). Sem afetar o tempo de sobrevivência global (docetaxel 15 meses vs. doxorrubicina 14 meses, p = 0,38), ou o tempo até à progressão (docetaxel 27 semanas vs. doxorrubicina 23 semanas, p = 0,54), o docetaxel aumentou a taxa de resposta (52% vs. 37%, p = 0,01) e abreviou o tempo até à resposta (12 semanas vs. 23 semanas, p = 0,007). Três doentes com docetaxel (2%) suspenderam o tratamento devido a retenção de líquidos, enquanto que 15 doentes com doxorrubicina (9%) suspenderam o tratamento devido a toxicidade cardíaca (três casos fatais de insuficiência cardíaca congestiva).

Nos casos resistentes às antraciclina, o docetaxel foi comparado com a associação de mitomicina C e vinblastina (12 mg/m² de 6 em 6 semanas e 6 mg/m² de 3 em 3 semanas). O docetaxel aumentou a taxa de resposta (33% vs. 12%, p < 0,0001), prolongou o tempo até à progressão (19 semanas vs. 11 semanas, p = 0,0004) e prolongou a sobrevivência global (11 meses vs. 9 meses, p = 0,01).

Durante estes dois estudos de fase III, o perfil de segurança do docetaxel foi consistente com o perfil de segurança observado nos estudos de fase II (ver a secção 4.8).

Foi realizado um estudo de fase III aberto, multicêntrico e randomizado, para comparar docetaxel em monoterapia e paclitaxel no tratamento de carcinoma da mama avançado em doentes cujo tratamento prévio incluiu uma antraciclina. Um total de 449 doentes foram randomizados para receber tratamento com docetaxel em monoterapia 100 mg/m² em perfusão intravenosa durante 1 hora ou paclitaxel 175 mg/m² em perfusão intravenosa durante 3 horas. Ambos os regimes foram administrados de 3 em 3 semanas.

Sem alterar o objetivo primário, taxa de resposta global (32% vs 25%, p = 0,10), o docetaxel prolongou o tempo mediano até à progressão (24,6 semanas vs 15,6 semanas; p < 0,01) e a sobrevivência mediana (15,3 meses vs 12,7 meses; p = 0,03).

Observou-se um acréscimo de 3/4 de efeitos adversos com docetaxel em monoterapia (55,4%) quando comparado com paclitaxel (23,0%).

Docetaxel Zentiva em associação com doxorubicina

Um grande estudo randomizado de fase III, envolvendo 429 doentes sem tratamento prévio com doença metastática, foi realizado com doxorubicina (50 mg/m²) em associação com docetaxel (75 mg/m²) (braço AT) versus doxorubicina (60 mg/m²) em associação com ciclofosfamida (600 mg/m²) (braço AC). Ambos os regimes foram administrados no dia 1 de 3 em 3 semanas.

- O tempo até à progressão (TTP) foi significativamente mais longo no braço AT versus o braço AC, p=0,0138. O TTP mediano foi de 37,3 semanas (IC 95%: 33,4 - 42,1) no braço AT e de 31,9 semanas (IC 95%: 27,4 - 36,0) no braço AC.
- A taxa de resposta global (TGR) foi significativamente superior no braço AT versus o braço AC, p = 0,009. A TGR foi de 59,3% (IC 95%: 52,8 - 65,9) no braço AT versus 46,5% (IC 95%: 39,8 - 53,2) no braço AC.

Neste estudo o braço AT revelou uma incidência superior de neutropenia grave (90% versus 68,6%), neutropenia febril (33,3% versus 10%), infeção (8% versus 2,4%), diarreia (7,5% versus 1,4%), astenia (8,5% versus 2,4%) e dor (2,8% versus 0%) em relação ao braço AC. Por outro lado, o braço AC revelou uma incidência superior de anemia grave (15,8% versus 8,5%) em relação ao braço AT, e, adicionalmente, revelou uma incidência superior de toxicidade cardíaca grave: insuficiência cardíaca congestiva (3,8% versus 2,8%), diminuição ≥20% da Fração de Ejeção Ventricular Esquerda (LVEF) absoluta (13,1% versus 6,1%), diminuição ≥30% da LVEF absoluto (6,2% versus 1,1%). Morte tóxica ocorreu num doente no braço AT (insuficiência cardíaca congestiva), e em 4 doentes no braço AC (1 devido a choque séptico e 3 devido a insuficiência cardíaca congestiva).

Em ambos os braços, a qualidade de vida medida pelo questionário EORTC foi comparável e estável durante o tratamento e período de seguimento.

Docetaxel Zentiva em associação com trastuzumab

Docetaxel em associação com trastuzumab foi estudado para o tratamento de doentes com carcinoma da mama metastático cujos tumores apresentavam sobre-expressão de HER2, e que não tinham recebido quimioterapia anterior para a doença metastática. Cento e oitenta e seis doentes foram distribuídos aleatoriamente para receberem docetaxel (100 mg/m²) com ou sem trastuzumab; 60 % dos doentes tinham recebido quimioterapia adjuvante anterior com base em antraciclina. Docetaxel mais trastuzumab foi eficaz nos doentes quer tenham ou não recebido terapia adjuvante anterior com antraciclina. O principal método analítico usado para determinar a expressão de HER2 neste estudo referencial foi a imunohistoquímica (IHC). Uma minoria de doentes foram testados usando a hibridização por fluorescência in-situ (FISH). Neste estudo, 87% dos doentes tinham doença que era IHC 3+, e 95% dos doentes incluídos tinham doença que era IHC 3+ e/ou FISH positiva. Os resultados de eficácia estão resumidos no quadro a seguir:

Parâmetro	Docetaxel mais trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
Taxa de resposta (IC 95%)	61% (50-71)	34% (25-45)
Duração mediana da resposta (meses) (IC 95%)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
TTP mediano (meses) (IC 95%)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Sobrevivência mediana (meses) (IC 95%)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP = tempo até progressão; “ne” indica que não pode ser estimado ou que não foi ainda alcançado.

¹ Grupo total de análise (intenção de tratar)

² Sobrevivência mediana estimada

Docetaxel Zentiva em associação com capecitabina

Os dados provenientes de um estudo clínico de fase III, multicêntrico, aleatorizado, controlado, apoiam a utilização de docetaxel em associação com capecitabina, no tratamento de doentes com neoplasia da mama localmente avançada, ou metastizada, após falência da quimioterapia citotóxica incluindo uma antraciclina. Neste estudo, 255 doentes foram aleatorizados para receber tratamento com docetaxel (75 mg/m² de sob a forma de uma perfusão intravenosa com duração de 1 hora, de 3 em 3 semanas) e capecitabina (1250 mg/m² duas vezes por dia durante 2 semanas, seguidas de um período de descanso de 1 semana). 256 doentes foram aleatorizados para receber tratamento apenas com docetaxel (100 mg/m² sob a forma de uma perfusão intravenosa com duração de 1 hora, de 3 em 3 semanas). A sobrevivência foi superior no braço tratado com docetaxel + capecitabina (p= 0,0126). O valor mediano da sobrevivência foi de 442 dias (docetaxel + capecitabina) versus 352 dias (apenas docetaxel). As taxas de resposta objetiva globais, na população totalmente aleatorizada (avaliação do investigador) foram de 41,6% (docetaxel + capecitabina) vs. 29,7% (apenas docetaxel); p = 0,0058. O tempo até à progressão da doença foi superior no braço tratado com a associação docetaxel + capecitabina (p <0,0001). O tempo mediano até à progressão foi de 186 dias (docetaxel + capecitabina) vs. 128 dias (apenas docetaxel).

Carcinoma do pulmão de células não-pequenas

Doentes previamente tratados com quimioterapia com ou sem radioterapia

Num estudo de fase III, em doentes previamente tratados, o tempo até à progressão (12,3 semanas versus 7 semanas) e a sobrevivência global foram significativamente superiores para o docetaxel a 75 mg/m² em comparação com a Melhor Terapêutica de Suporte. A taxa de sobrevivência ao fim de 1 ano foi também significativamente superior com o docetaxel (40%) versus a MTS (16%).

Observou-se menor uso de analgésicos morfínicos (p < 0,01), analgésicos não-morfínicos (p < 0,01), outros medicamentos relacionados com a doença (p = 0,06) e radioterapia (p<0,01) nos doentes tratados com docetaxel a 75 mg/m² em comparação com a MTS.

A taxa de resposta global foi de 6,8% nos doentes avaliáveis, e a duração mediana da resposta foi de 26,1 semanas.

Docetaxel Zentiva em associação com compostos de platina em doentes sem quimioterapia anterior

Num estudo de fase III, 1218 doentes com Cancro do Pulmão de Células Não Pequenas (NSCLC) em estadio IIIB não operável ou IV, com índice de Karnofsky de 70% ou superior e que não receberam quimioterapia anterior para esta situação, foram randomizados para receberem 75 mg/m² de docetaxel (T) em perfusão de 1 hora seguido imediatamente por 75 mg/m² de cisplatina (Cis) durante 30-60 minutos, de 3 em 3 semanas (TCis), ou 75 mg/m² de docetaxel (T) em perfusão de 1 hora em associação com carboplatina (AUC 6 mg/ml·min) durante 30-60 minutos, de 3 em 3 semanas, ou 25

mg/m² de vinorelbina (V) administrada durante 6 a 10 minutos nos dias 1, 8, 15 e 22 seguido por 100 mg/m² de cisplatina (Cis) administrada no dia 1 dos ciclos repetidos de 4 em 4 semanas (VCis).

Os dados da sobrevivência, tempo mediano até progressão e taxas de resposta para os dois braços do estudo estão descritos no quadro seguinte:

	TCis n =408	VCis n =404	Análise Estatística
Sobrevivência global (parâmetro primário): Sobrevivência mediana (meses)	11,3	10,1	Índice de Causalidade: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
Sobrevivência a 1 ano (%)	46	41	Diferença do tratamento: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
Sobrevivência a 2 anos (%)	21	14	Diferença do tratamento: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Tempo mediano até progressão (semanas):	22,0	23,0	Índice de Causalidade: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Taxa de resposta global (%)	31,6	24,5	Diferença do tratamento: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

* Corrigido para comparações múltiplas e ajustado para fatores de estratificação (estadio da doença e região do tratamento), com base na população de doentes avaliáveis.

Os objetivos secundários incluíram a alteração na dor, avaliação global da qualidade de vida pela EuroQoL-5D, escala de sintomas do cancro do pulmão (LCSS), e alterações do índice de Karnofsky. Os resultados nestes objetivos reforçam os resultados obtidos no objetivo primário.

Para a associação docetaxel/carboplatina não foi possível demonstrar uma eficácia nem equivalente, nem não inferior ao tratamento de referência da associação VCis

Carcinoma da próstata

A segurança e eficácia do docetaxel em associação com prednisona ou prednisolona em doentes com carcinoma da próstata metastático hormono-resistente foram avaliadas num estudo multicêntrico randomizado de fase III. Um total de 1006 doentes com índice de KPS ≥ 60 % foram distribuídos aleatoriamente para os seguintes grupos de tratamento:

- Docetaxel 75 mg/m² de 3 em 3 semanas durante 10 ciclos.
- Docetaxel 30 mg/m² administrados semanalmente durante as primeiras 5 semanas num ciclo de 6 semanas durante 5 ciclos.
- Mitoxantrona 12 mg/m² de 3 em 3 semanas durante 10 ciclos.

Todos os 3 regimes foram administrados em associação com 5 mg de prednisona ou prednisolona duas vezes por dia, continuamente.

Os doentes que receberam docetaxel de três em três semanas demonstraram uma sobrevivência global significativamente mais longa em comparação com os doentes tratados com mitoxantrona. O aumento em sobrevivência observado no braço de docetaxel semanal não foi estatisticamente significativo em comparação com o braço de controlo de mitoxantrona. Os resultados de eficácia para os braços do docetaxel versus o braço de controlo estão resumidos no quadro seguinte:

Objetivo	Docetaxel 3 em 3 semanas	Docetaxel semanal	Mitoxantrona 3 em 3 semanas
Número de doentes	335	334	337
Sobrevivência mediana (meses)	18,9 (17,0-21,2)	17,4 (15,7-19,0)	16,5 (14,4-18,6)
95% CI	0,761	0,912	--
Índice de causalidade	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
95% CI	0,0094	0,3624	--
valor p [†] *			
Número de doentes	291	282	300
Taxa de resposta PSA** (%)	45,4 (39,5-51,3)	47,9 (41,9-53,9)	31,7 (26,4-37,3)
95% CI			
valor p*	0,0005	<0,0001	--
Número de doentes	153	154	157
Taxa de resposta da dor (%)	34,6 (27,1-42,7)	31,2 (24,0-39,1)	21,7 (15,5-28,9)
95% CI			
valor p*	0,0107	0,0798	--
Número de doentes	141	134	137
Taxa de resposta do tumor (%)	12,1 (7,2-18,6)	8,2 (4,2-14,.)	6,6 (3,0-12,1)
95% CI			
valor p*	0,1112	0,5853	--

[†] Teste de ordenação logarítmica estratificada

*Limiar para significado estatístico = 0,0175

**PSA: Antígeno Específico da Próstata

Dado que o docetaxel semanal apresentou um perfil de segurança ligeiramente melhor do que o docetaxel de 3 em 3 semanas, é possível que alguns doentes possam beneficiar do regime semanal.

Não se observaram diferenças estatísticas entre os diferentes grupos de tratamento para a Qualidade de Vida Global.

Adenocarcinoma gástrico

Um estudo clínico multicêntrico, aberto e randomizado foi realizado para avaliar a segurança e eficácia de docetaxel no tratamento de doentes com adenocarcinoma gástrico metastizado, incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica, que não tinham recebido quimioterapia prévia para a doença metastásica. Um total de 445 doentes com índice de Karnofsky > 70 % foi tratado com docetaxel (T) (75 mg/m² no dia 1) em associação com cisplatina (C) (75 mg/m² no dia 1) e 5-fluorouracilo (F) (750 mg/m² por dia durante 5 dias) ou em associação com cisplatina (100 mg/m² no dia 1) e 5-fluorouracilo (1000 mg/m² por dia durante 5 dias). A duração de um ciclo de tratamento foi de 3 semanas para o braço TCF e de 4 semanas para o braço CF. A mediana do número de ciclos administrados por doente foi de 6 (com um intervalo de 1 a 16) para o braço TCF comparada com 4 (com um intervalo de 1 a 12) para o braço CF. O Tempo até à progressão (TTP) foi o objetivo primário. A redução do risco de progressão foi de 32,1% e foi associado com um TTP significamente maior (p = 0,0004) no braço TCF. A sobrevivência global foi também significamente maior (p = 0,0201) no braço TCF com um risco de redução de mortalidade de 22,7%. Os resultados de eficácia estão resumidos no quadro seguinte:

Eficácia de docetaxel no tratamento de doentes com adenocarcinoma gástrico

Objetivo	TCF n =221	CF n =224
TTP mediana (meses) (95% IC)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Índice de causalidade (95%IC) *valor p	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Sobrevivência mediana (meses) (95% IC)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
Estimativa 2 anos- (%)	18,4	8,8
Índice de causalidade (95% IC) *valor p	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Taxa de resposta global (CR+PR) (%)	36,7	25,4
valor p	0,0106	
Progressão de doença como melhor resposta (%)	16,7	25,9

* *Teste de ordenação logarítmica não estratificada*

Análises de subgrupos de acordo com idade, raça e sexo favoreceram consistentemente o braço TCF em comparação com o braço CF.

Uma análise atualizada da sobrevivência, realizada com um tempo mediano de acompanhamento de 41,6 meses, não demonstrou uma diferença estatisticamente significativa apesar de sempre a favor do regime TCF e mostrou que o benefício do TCF sobre o CF é nitidamente observado entre os meses 18 e 30 de seguimento.

Os resultados de qualidade de vida global (QoL) e de benefícios clínicos indicaram de forma consistente uma melhoria a favor do braço TCF. Os doentes tratados com TCF atingiram mais tardiamente os 5% de deterioração definitiva do estado global de saúde, no questionário QLQ30 ($p = 0,0121$) e num maior período de tempo até ao agravamento definitivo do índice de Karnofsky ($p = 0,0088$) em comparação com os doentes tratados com CF.

Carcinoma de cabeça e do pescoço

- **Indução quimioterapêutica seguida de radioterapia (TAX323)**

A segurança e eficácia do docetaxel no tratamento de indução de doentes com carcinoma espinocelular (epidermoide) de cabeça e pescoço (SCCHN) foi avaliada no decorrer de um estudo clínico de fase III, multicêntrico, aberto, randomizado (TAX323). Neste estudo, 358 doentes com SCCHN localmente avançado não operável, e um nível de desempenho segundo a Organização Mundial de Saúde 0 ou 1, foram randomizados para um ou dois braços de tratamento. Os doentes do braço do docetaxel (T) receberam 75 mg/m² seguido por cisplatina (P) 75 mg/m² seguida de 5-fluorouracilo (F) 750 mg/m² por dia em perfusão contínua durante 5 dias. Este regime foi administrado a cada três semanas durante 4 ciclos no caso de ocorrência de pelo menos uma resposta *minor* ($\geq 25\%$ de redução do tamanho bidimensional mensurável do tumor) após 2 ciclos. No final da quimioterapia, com um intervalo mínimo de 4 semanas e um intervalo máximo de 7 semanas, os doentes nos quais não se verificou progressão da doença receberam radioterapia (RT) de acordo com os protocolos institucionais durante 7 semanas (TPF/RT). Os doentes do braço comparador receberam cisplatina (P) 100 mg/m² seguida de 5-fluorouracilo 1.000 mg/m² (F) por dia durante 5 dias. Este regime terapêutico foi administrado a cada três semanas durante 4 ciclos no caso de se observar pelo menos uma resposta *minor* ($\geq 25\%$ de redução na quantificação bidimensional do tamanho do tumor) após 2 ciclos. No final da quimioterapia, com um intervalo, mínimo de 4 semanas e um intervalo máximo de 7 semanas, os doentes cuja doença não progrediu receberam radioterapia (RT) durante 7 semanas (PF/RT), de acordo com os protocolos institucionais. Foi administrada terapêutica loco-regional com radiação tanto com a

fracionamento convencional (1,8 Gy - 2,0 Gy uma vez por dia, 5 dias por semana para uma dose total de 66 a 70 Gy), ou regimes terapêuticos acelerados/hiperfracionados de terapia de radioterapia (duas vezes por dia, com um intervalo mínimo inter frações de 6 horas, 5 dias por semana). Foi recomendado um total de 70 Gy no caso de regimes acelerados e de 74 Gy para os esquemas hiperfracionados. Foi permitida a ressecção cirúrgica após quimioterapia, antes ou depois da radioterapia. Os doentes no braço TPF receberam profilaxia antibiótica com 500 mg de ciprofloxacina administrada duas vezes por dia por via oral durante 10 dias, iniciando-se ao dia 5 de cada ciclo, ou equivalente. O objetivo primário neste estudo, a sobrevivência livre de doença (PFS) foi significativamente mais prolongada no braço TPF comparativamente com o braço PF, $p = 0,0042$ (PFS mediana: 11,4 vs 8,3 meses respetivamente) com um tempo total mediano de acompanhamento de 33,7 meses. A sobrevivência mediana global foi também significativamente maior no braço TPF comparativamente com o braço PF (OS mediana 18,6 vs 14,5 meses respetivamente) com uma redução de 28% do risco de mortalidade, $p = 0,0128$. Os resultados de eficácia estão resumidos no quadro seguinte:

Eficácia de docetaxel no tratamento de indução de doentes com carcinoma espinocelular (epidermoide) inoperável de cabeça e pescoço localmente avançado (SCCHN) (Análise da Intenção de Tratar)

Objetivo	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Mediana da progressão da sobrevivência livre de doença (meses) (IC 95%)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Índice de causalidade ajustado (IC 95%) *valor p	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Sobrevivência mediana (meses) (IC 95%)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Taxa de risco (IC 95%) **valor p	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Melhor resposta global à quimioterapia (%) (IC 95%) ***valor p	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
Melhor resposta global ao tratamento em estudo [quimioterapia +/- radioterapia] (%) (IC 95%) ***valor p	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
Duração mediana da resposta à quimioterapia ± radioterapia (meses) (IC 95%)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Índice de causalidade (IC 95%) **valor p	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Um índice de causalidade inferior a 1 é favorável ao regime terapêutico docetaxel + cisplatina + 5-FU

*Modelo Cox (ajustamento para a localização primária do tumor, estadios clínicos T e N e PSOMS)

**Teste Logrank

***Teste Qui-quadrado

Parâmetros de qualidade de vida

Os doentes tratados com TPF experienciaram uma deterioração significativamente inferior do seu estado de saúde global comparativamente com os que foram tratados com PF ($p=0,01$, utilizando a escala EORTC QLQ C30).

Parâmetros de benefício clínico

A escala de desempenho, subescala para a cabeça e pescoço (PSS HN) destinados a avaliar a perceptibilidade do discurso, a capacidade de se alimentar em público, e a normalidade da dieta, foi significativamente favorável ao TPF quando comparado com o PF.

O tempo mediano da primeira deterioração do desempenho segundo critérios da OMS foi significativamente mais prolongado no braço TPF comparativamente com o braço PF. A pontuação de intensidade algica melhorou em ambos os grupos durante o tratamento, indicando uma gestão adequada da dor.

- **Indução quimioterapêutica seguida de radioterapia (TAX324)**

A segurança e eficácia do docetaxel no tratamento de indução de doentes com carcinoma espinocelular (epidermoide) de cabeça e pescoço (SCCHN) foi avaliada no decorrer de um estudo clínico, de fase III, multicêntrico, aberto, randomizado (TAX324). Neste estudo, foram randomizados para um dos dois braços, 501 doentes, com SCCHN localmente avançado, e um nível de desempenho segundo a Organização Mundial de Saúde de 0 ou 1. A população do estudo compreende doentes com impossibilidade de ressecção da doença, doentes com baixa probabilidade de cura cirúrgica e doentes com possibilidade de preservação do órgão. A avaliação da segurança e eficácia centrou-se apenas nos objetivos de sobrevida, uma vez que o sucesso da preservação do órgão não foi formalmente referido. Os doentes no braço de docetaxel receberam docetaxel (T) 75 mg/m² em perfusão intravenosa ao dia 1 seguida de cisplatina (P) 100 mg/m² administrada por perfusão intravenosa durante 30 minutos a três horas, seguida de perfusão intravenosa contínua de 5-fluorouracilo (F) 1000 mg/m²/dia desde o dia 1 ao dia 4. Os ciclos são repetidos a cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos os doentes que não manifestaram progressão da doença deveriam receber quimioterapia (CRT) de acordo com o protocolo (TPF/CRT). Os doentes no braço comparador receberam cisplatina (P) 100 mg/m² numa perfusão intravenosa com duração de 30 minutos a três horas no dia 1, seguido de perfusão intravenosa contínua de 5-fluorouracilo (F) 1000 mg/m²/dia do dia 1 ao dia 5. Os ciclos foram repetidos a cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos os doentes que não manifestaram progressão da doença deveriam receber CRT de acordo com o protocolo (PF/CRT). Os doentes em ambos os braços de tratamento seriam sujeitos a 7 semanas de CRT seguida de indução quimioterapêutica com um intervalo mínimo de 3 semanas, nunca excedendo 8 semanas após o início do último ciclo (dia 22 a dia 56 do último ciclo). Durante a radioterapia, foi administrada semanalmente carboplatina (AUC 1,5) por perfusão intravenosa com a duração de uma hora, num máximo de 7 doses. A radiação foi administrada através de um equipamento de megavoltagem utilizando um fracionamento de uma vez por dia (2 Gy por dia, 5 dias por semana durante 7 semanas, para uma dose total de 70-72 Gy). Após a finalização do CRT, poderá considerar-se em qualquer altura a cirurgia no local primário da doença e/ou pescoço. Todos os doentes do braço do estudo que continha docetaxel receberam antibióticos como terapêutica profilática. O objetivo primário de eficácia deste estudo, a sobrevivência global (OS) foi significativamente mais prolongada (teste de log-rank, p = 0,0058) com o regime terapêutico que continha docetaxel, comparativamente com PF (OS mediana: 70,6 versus 30,1 meses respetivamente), com 30% de redução do risco de mortalidade comparativamente com PF (índice de causalidade (HR) = 0,70, intervalo de confiança a 95% (IC) = 0,54 – 0,90) com uma mediana global de tempo de acompanhamento de 41,9 meses. O objetivo secundário, PFS, demonstrou uma redução do risco de progressão ou morte de 29% e uma melhoria de 22 meses na mediana PFS (35,5 meses para TPF e 13,1 para PF). Foi também estatisticamente significativo com um HR de 0,71; 95% IC 0,56-0,90; teste de log-rank p = 0,004. Os resultados relativos à eficácia encontram-se na tabela abaixo:

Eficácia de docetaxel no tratamento de indução de doentes com carcinoma espinocelular (epidermoide) inoperável de cabeça e pescoço localmente avançado (SCCHN) (Análise da Intenção de Tratar)

Objetivo	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Mediana da sobrevivência global (meses) (IC 95%)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Índice de causalidade: (IC 95%) *valor p	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
PFS mediana (meses) (IC 95%)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Índice de causalidade: (IC 95%) **valor p	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Melhor resposta global (CR + PR) à quimioterapia (%) (IC 95%) ***valor p	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Melhor resposta global (CR + PR) ao tratamento em estudo [quimioterapia +/- quimioradioterapia] (%) (IC 95%) ***valor p	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Um índice de causalidade inferior a 1 é favorável ao regime terapêutico docetaxel + cisplatina + fluorouracilo

*teste de log-rank não ajustado

**teste log-rank não ajustado para comparações múltiplas

***Teste Qui-quadrado, não ajustado para comparações múltiplas

NA – não aplicável

População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento renunciou à obrigação de submissão dos resultados de estudos com Docetaxel Zentiva no carcinoma da mama, carcinoma do pulmão de células não pequenas, carcinoma da próstata, carcinoma gástrico e carcinoma da cabeça e pescoço, não incluindo o carcinoma nasofaríngeo menos diferenciado de Tipo II e III para todos os subgrupos da população pediátrica (ver secção 4.2 para informação sobre o uso em pediatria).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A farmacocinética do docetaxel foi avaliada em doentes com carcinomas incluídos nos estudos da fase I, após administração de 20-115 mg/m². O perfil cinético do docetaxel é independente da dose e corresponde a um modelo de farmacocinética de três compartimentos com semividas para as fases α , β e γ de 4 min, 36 min e 11,1 h, respetivamente. A fase tardia é devida, em parte, a um efluxo relativamente lento do docetaxel do compartimento periférico.

Distribuição

Após a administração de uma dose de 100 mg/m² numa perfusão de uma hora obtém-se uma concentração plasmática máxima de 3,7 µg/ml com uma AUC correspondente a 4,6 h.µg/ml. Os valores médios para a depuração total e para o volume de distribuição no estado de equilíbrio foram de 21 l/h/m² e 113 l, respetivamente. A variação interindividual na depuração total foi cerca de 50%. O docetaxel está ligado às proteínas plasmáticas em mais de 95%.

Eliminação

Realizou-se um estudo com ^{14}C -docetaxel em três doentes com carcinomas. O docetaxel foi eliminado tanto pela urina como pelas fezes, após metabolismo oxidativo do grupo éster ter-butilo mediado pelo citocromo P450; ao fim de sete dias, as excreções urinária e fecal corresponderam a cerca de 6% e 75% da radioatividade administrada, respetivamente. Cerca de 80% da radioatividade recuperada nas fezes foi excretada nas primeiras 48 horas sob a forma de 1 metabolito inativo principal, 3 metabolitos inativos menores e quantidades muito pequenas de medicamento inalterado.

Populações especiais

Idade e género

A análise de farmacocinética populacional foi realizada em 577 doentes que receberam docetaxel. Os parâmetros farmacocinéticos obtidos neste modelo foram muito semelhantes aos obtidos nos estudos da fase I. Os parâmetros farmacocinéticos do docetaxel não sofreram alterações com a idade ou o sexo dos doentes.

Afeção hepática

Num pequeno número de doentes (n=23), com valores bioquímicos indicadores de afeção hepática ligeiro a moderado (ALT, AST $\geq 1,5$ vezes o LSN associado a fosfatase alcalina $\geq 2,5$ vezes o LSN), a depuração total diminuiu em média 27% (ver a secção 4.2).

Retenção de líquidos

A depuração do docetaxel não foi alterada nos doentes com retenção de líquidos ligeira a moderada e não existem dados sobre doentes com retenção de líquidos grave.

Tratamento em associação

Doxorrubicina

Quando administrado em associação, o docetaxel não influencia a depuração da doxorrubicina nem os níveis plasmáticos do doxorrubicinol (um metabolito da doxorrubicina). A farmacocinética de docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida não foi influenciada pela sua coadministração.

Capecitabina

Estudos de fase I, destinados a avaliar o efeito da capecitabina nos parâmetros farmacocinéticos do docetaxel, e vice-versa, não mostrou a existência de qualquer efeito da capecitabina nos parâmetros farmacocinéticos do docetaxel (C_{\max} e AUC) nem de qualquer efeito do docetaxel nos parâmetros farmacocinéticos do principal metabolito da capecitabina, o 5'-DFUR.

Cisplatina

A depuração do docetaxel na terapêutica de associação com cisplatina foi semelhante à observada após monoterapia. O perfil farmacocinético da cisplatina administrada pouco depois da perfusão de docetaxel é semelhante ao observado com cisplatina isolada.

Cisplatina e 5-fluorouracilo

A administração do docetaxel associado com a cisplatina e o 5-fluorouracilo em 12 doentes com tumores sólidos, não influenciou a farmacocinética de cada medicamento.

Prednisona e dexametasona

O efeito da prednisona na farmacocinética do docetaxel administrado com a pré-medicação padrão de dexametasona foi estudado em 42 doentes.

Prednisona

Não se observou qualquer efeito da prednisona na farmacocinética do docetaxel.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foi estudado o potencial carcinogénico do docetaxel.

O docetaxel demonstrou ser mutagénico *in vitro* no teste do micronúcleo e de aberrações cromossómicas em células CHO K1 e *in vivo* no teste do micronúcleo realizado em ratinhos. Contudo, não induziu mutagenicidade no teste de Ames ou no estudo de mutação genética CHO/HGPRT. Estes resultados estão em conformidade com a atividade farmacológica do docetaxel.

Os efeitos indesejáveis observados a nível dos testículos dos roedores nos estudos de toxicidade, sugerem que o docetaxel pode reduzir a fertilidade masculina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Polissorbato 80
Etanol anidro
Ácido cítrico

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado
2 anos

Após abertura do frasco para injetáveis

Cada frasco para injetável destina-se a uma única utilização e deve ser utilizado imediatamente após abertura. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante o período de utilização são da responsabilidade do utilizador.

Após adição ao saco de perfusão

De um ponto de vista microbiológico, a reconstituição/diluição tem de decorrer em condições assépticas e controladas e o medicamento deve ser utilizado imediatamente. No caso de não ser utilizado imediatamente, o tempo e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

Após ter sido efetuada a adição ao saco de perfusão de acordo com as recomendações, no caso de conservação da solução para perfusão de docetaxel a temperatura inferior a 25°C, a sua estabilidade é de 6 horas. A solução deverá ser utilizada dentro de 6 horas (incluindo a hora de administração intravenosa da perfusão).

Adicionalmente, foi demonstrada a estabilidade química e física da solução para perfusão durante a utilização por um período de 48 horas, quando conservada entre 2°C e 8°C, adicionada em sacos não contendo PVC e preparada conforme recomendado.

A solução para perfusão de docetaxel é uma solução supersaturada, pelo que pode cristalizar com o passar do tempo. No caso de aparecimento de cristais, a solução não deve ser utilizada e tem de ser eliminada.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para condições de conservação do medicamento diluído, ver a secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de 7 ml de vidro (tipo I) transparente, com um selo de alumínio verde e uma cápsula verde descartável contendo 1 ml de concentrado.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O Docetaxel Zentiva é um medicamento antineoplásico e, tal como outros compostos potencialmente tóxicos, deverá ser tomada precaução no seu manuseamento preparação das soluções de Docetaxel Zentiva. Recomenda-se, por isso, a utilização de luvas.

Se o Docetaxel Zentiva concentrado, a solução de pré-mistura ou a solução para perfusão entrarem em contacto com a pele, lave-a imediata e cuidadosamente com água e sabão. Se o Docetaxel Zentiva concentrado, a solução de pré-mistura ou a solução para perfusão entrarem em contacto com membranas mucosas, lave-as imediatamente e cuidadosamente com água.

Preparação da solução para administração intravenosa

Preparação da solução para perfusão

NÃO utilize com este medicamento (Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml concentrado para solução para perfusão, que contém apenas 1 frasco para injetáveis) outros medicamentos contendo docetaxel cuja apresentação consista em 2 frascos para injetáveis (concentrado e solvente).

O Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml concentrado para solução para perfusão NÃO necessita de diluição prévia com um solvente e está pronta a adicionar à solução de perfusão.

Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização e deve ser utilizado imediatamente.

Se os frascos para injetáveis forem conservados no frigorífico, deixe permanecer durante 5 minutos abaixo de 25°C o número necessário de embalagens de Docetaxel Zentiva concentrado para solução para perfusão antes de estas serem utilizadas. Poderá ser necessário mais do que um frasco para injetáveis de Docetaxel Zentiva concentrado para solução para perfusão para obter a dose requerida para o doente. Usando uma seringa calibrada com uma agulha 21G, retire assepticamente a quantidade requerida de Docetaxel Zentiva concentrado para solução para perfusão.

No frasco para injetáveis de Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml a concentração de docetaxel é de 20 mg/ml.

O volume requerido de Docetaxel Zentiva concentrado para solução para perfusão terá de ser injetado através de uma injeção única (uma perfuração) num saco ou frasco de perfusão de 250 ml contendo uma solução para injetáveis de glucose a 5% ou de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Se for requerida uma dose superior a 190 mg de docetaxel, utilize um volume superior de veículo de perfusão, de forma a não ultrapassar a concentração de 0,74 mg/ml de docetaxel.

Misture o conteúdo do saco ou frasco de perfusão agitando por rotação manual.

A solução do saco de perfusão deve ser utilizada dentro de 6 horas a uma temperatura inferior a 25°C incluindo durante a hora em que decorre a perfusão ao doente.

Tal como todos os produtos de uso parentérico, a solução para perfusão de Docetaxel Zentiva deve ser inspecionadas visualmente antes do uso, sendo rejeitadas as soluções contendo precipitação.

Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s., U kabelovny 130, 102 37 Prague 10, República Checa

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/384/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de abril de 2007

Data da última renovação: 20 de abril de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contém 20 mg de docetaxel (como trihidrato).

Um frasco para injetáveis de 4 ml de concentrado contém 80 mg de docetaxel.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada frasco para injetáveis de concentrado contém 2 ml de etanol anidro (1,58 g).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

O concentrado é uma solução amarela pálida a amarela-acastanhada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Carcinoma da mama

O Docetaxel Zentiva em associação com a doxorrubicina e ciclofosfamida está indicado no tratamento adjuvante de doentes com:

- carcinoma da mama operável com gânglios positivos
- carcinoma da mama operável com gânglios negativos

O Docetaxel Zentiva em associação com a doxorrubicina está indicado no tratamento de doentes com carcinoma da mama localmente avançado ou metastático, que não receberam terapêutica citotóxica anterior para este estadió da doença.

O Docetaxel Zentiva em monoterapia está indicado no tratamento de doentes com carcinoma da mama localmente avançado ou metastático, que não responderam à terapêutica citotóxica. A quimioterapia anterior deve ter incluído uma antraciclina ou um fármaco alquilante.

O Docetaxel Zentiva em associação com trastuzumab está indicado no tratamento de doentes com carcinoma da mama metastático cujos tumores apresentam sobre-expressão de HER2, e que não receberam quimioterapia anterior para a doença metastática.

O Docetaxel Zentiva em associação com a capecitabina está indicado no tratamento de doentes com carcinoma da mama localmente avançado ou metastático, que não responderam à terapêutica citotóxica. A quimioterapia anterior deve ter incluído uma antraciclina.

Carcinoma do pulmão de células não-pequenas

O Docetaxel Zentiva está indicado no tratamento de doentes com carcinoma do pulmão de células não-pequenas localmente avançado ou metastático, após falha de quimioterapia anterior.

O Docetaxel Zentiva em associação com cisplatina está indicado no tratamento de doentes com carcinoma do pulmão de células não-pequenas localmente avançado não operável ou metastático, que não receberam quimioterapia anterior para este estadio da doença.

Carcinoma da próstata

O Docetaxel Zentiva em associação com a prednisona ou prednisolona está indicado no tratamento de doentes com carcinoma da próstata metastático hormono-resistente.

Adenocarcinoma gástrico

O Docetaxel Zentiva em associação com a cisplatina e 5-fluorouracilo está indicado no tratamento de doentes com adenocarcinoma gástrico metastizado, incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica, que não receberam quimioterapia prévia para a doença metastática.

Carcinoma da cabeça e pescoço

O Docetaxel Zentiva em associação com a cisplatina e 5-fluorouracilo está indicado no tratamento de indução de doentes com carcinoma espinocelular (epidermoide), localmente avançado de cabeça e pescoço.

4.2 Posologia e modo de administração

O uso de docetaxel deve ser restrito a unidades especializadas na administração de quimioterapia citotóxica e só deve ser administrado sob a supervisão dum médico com experiência no uso de quimioterapia antineoplásica (ver secção 6.6).

Posologia

Para o carcinoma da mama, de células não-pequenas do pulmão, gástrico e cabeça e pescoço, uma pré-medicação constituída por um corticosteroide oral, tal como a dexametasona na dose de 16 mg/dia (p.ex. 8 mg 12/12 horas) durante 3 dias, com início no dia anterior à administração do docetaxel, salvo se contraindicada, pode ser utilizada (ver a secção 4.4).

Para o carcinoma da próstata, dado o uso concomitante de prednisona ou prednisolona, o regime de pré-medicação recomendado é 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas e 1 hora antes da perfusão de docetaxel (ver a secção 4.4).

Pode utilizar-se uma administração profilática de G-CSF para diminuir o risco de toxicidade hematológica.

O docetaxel é administrado em perfusão de uma hora de três em três semanas

Carcinoma da mama

No tratamento adjuvante do carcinoma da mama operável com gânglios positivos e gânglios negativos, a dose recomendada de docetaxel é 75 mg/m², administrados 1 hora após doxorrubicina a 50 mg/m² e ciclofosfamida a 500 mg/m² de três em três semanas durante 6 ciclos (regime TAC) (ver também Ajustes da dose durante o tratamento).

Para o tratamento de doentes com carcinoma da mama localmente avançado ou metastático a dose recomendada de docetaxel em monoterapia é de 100 mg/m². No tratamento de primeira linha, administra-se o docetaxel na dose de 75 mg/m² em terapêutica combinada com doxorrubicina (50 mg/m²).

Em associação com trastuzumab, a dose recomendada de docetaxel é 100 mg/m² de três em três semanas, com o trastuzumab administrado semanalmente. No estudo referencial a perfusão inicial de docetaxel foi começada no dia seguinte à primeira administração de trastuzumab. As doses subsequentes de docetaxel foram administradas imediatamente após a conclusão da perfusão de trastuzumab, se a dose anterior de trastuzumab fosse bem tolerada. Para a dose e administração de trastuzumab, consulte o resumo das características do medicamento trastuzumab.

Em associação com a capecitabina, a dose recomendada de docetaxel é 75 mg/m² de três em três semanas, combinada com capecitabina a 1250 mg/m² duas vezes por dia (dentro dos 30- minutos após uma refeição) durante 2 semanas, seguidas dum período de descanso de 1 semana. Para o cálculo da dose de capecitabina de acordo com a superfície corporal, consulte o resumo das características do medicamento da capecitabina.

Carcinoma do pulmão de células não-pequenas

Em doentes sem quimioterapia anterior com carcinoma do pulmão de células não-pequenas, a posologia recomendada é de 75 mg/m² de docetaxel seguidos imediatamente por 75 mg/m² de cisplatina durante 30-60 minutos. Para o tratamento após falha de quimioterapia anterior com base em compostos de platina, a dose recomendada é de 75 mg/m², em monoterapia.

Carcinoma da próstata

A dose recomendada de docetaxel é 75 mg/m². Uma dose de 5 mg de prednisona ou prednisolona é administrada por via oral duas vezes ao dia continuamente (ver secção 5.1).

Adenocarcinoma Gástrico

A dose recomendada de docetaxel é de 75 mg/m² durante 1 hora de perfusão, seguida de 75 mg/m² de cisplatina durante 1 a 3 horas de perfusão (ambos apenas no dia 1), seguidos de 750 mg/m² de 5-fluorouracilo por dia administrado por perfusão contínua de 24 horas durante 5 dias, iniciada após a perfusão de cisplatina. O tratamento é repetido a cada três semanas. Os doentes devem receber pré-medicação com antieméticos e hidratação apropriada para a administração de cisplatina. Deve ser feito tratamento profilático de G-CSF para minimizar o risco de toxicidade hematológica (ver também Ajustes da dose durante o tratamento).

Carcinoma da cabeça e pescoço

Os doentes devem receber pré-medicação com antieméticos e hidratação apropriada (antes e depois da administração de cisplatina). A administração profilática de G-CSF pode ser utilizada para minimizar o risco de toxicidade hematológica. Foi administrada profilaxia antibiótica a todos os doentes do braço contendo docetaxel dos estudos TAX 323 e TAX 324.

- **Indução de quimioterapia seguida de radioterapia (TAX 323)**

Para o tratamento de indução de doentes com carcinoma espinocelular (epidermoide) inoperável, localmente avançado de cabeça e pescoço (SCCHN) a dose recomendada de docetaxel é de 75 mg/m² por perfusão durante 1 hora, seguida de cisplatina 75 mg/m² durante 1 hora, no primeiro dia, seguida de perfusão contínua de 750 mg/m² diários de 5-fluorouracilo durante cinco dias. Este regime terapêutico é administrado a cada 3 semanas durante 4 ciclos. Após a quimioterapia, os doentes devem receber radioterapia.

- **Indução de quimioterapia seguida de radioterapia (TAX 324)**

Para o tratamento de indução de doentes com carcinoma espinocelular epidermoide localmente avançado (tecnicamente não ressecável, com baixa probabilidade de cura cirúrgica e com o objetivo de preservação do órgão) de cabeça e pescoço (SCCHN), a dose recomendada de docetaxel é de 75 mg/m² por perfusão durante 1 hora no primeiro dia, seguida de 100 mg/m² de cisplatina administrada em perfusão com duração de 30 minutos a 3 horas, seguida de 5-fluorouracilo 1.000 mg/m²/dia em perfusão contínua do dia 1 ao dia 4. Este regime é administrado a cada 3 semanas durante 3 ciclos. Após a finalização da quimioterapia, os doentes deverão receber quimioradioterapia.

Para ajustes de posologia de cisplatina e 5-fluorouracilo, consulte os respetivos resumos das características do medicamento.

Ajustes da dose durante o tratamento

Em geral

Docetaxel deve ser administrado quando a contagem de neutrófilos é $\geq 1.500 /\text{mm}^3$.

Nos doentes que tenham experimentado neutropénia febril, contagem de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ durante mais de uma semana, reações cutâneas graves ou cumulativas, ou neuropatia periférica grave

durante o tratamento com docetaxel, a dose de docetaxel deve ser reduzida de 100 mg/m² para 75 mg/m², e/ou de 75 mg/m² para 60 mg/m². Se o doente continuar a apresentar as mesmas reações com a dose de 60 mg/m² o tratamento deverá ser interrompido.

Tratamento adjuvante do carcinoma da mama

Em doentes que receberam tratamento adjuvante para o carcinoma da mama com docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamida (TAC) deve considerar-se a profilaxia primária com G-CSF. Nos doentes que manifestaram neutropenia febril e/ou infeção neutropénica, a dose de docetaxel deverá ser reduzida para 60 mg/m² em todos os ciclos subsequentes (ver secções 4.4. e 4.8). Doentes que experimentam estomatite de Grau 3 ou 4 devem ter a sua dose reduzida para 60 mg / m².

Em associação com cisplatina

Nos doentes que recebem inicialmente 75 mg/m² docetaxel em associação com cisplatina e cujo nadir do número de plaquetas durante o ciclo de terapia anterior foi <25.000 /mm³, ou em doentes que experimentaram neutropénia febril, ou em doentes com toxicidades não hematológica graves, a dose de docetaxel nos ciclos subsequentes deve ser reduzida para 65 mg/m². Para os ajustes da dose de cisplatina, ver o resumo das características do medicamento correspondente.

Em associação com a capecitabina

- Para os ajustes da dose de capecitabina quando associada com docetaxel, consulte o resumo das características do medicamento da capecitabina.
- Para os doentes que desenvolvam pela primeira vez toxicidade de Grau 2 que persista até à altura do tratamento seguinte com docetaxel/capecitabina, deve-se adiar o tratamento até resolução para Grau 0-1, e retomar com 100% da dose original.
- Para os doentes que desenvolvam pela segunda vez toxicidade de Grau 2 ou pela primeira vez toxicidade de Grau 3, em qualquer momento durante o ciclo de tratamento, adiar o tratamento até resolução para Grau 0-1, e então retomar com docetaxel a 55 mg/m².
- Para quaisquer manifestações subsequentes de toxicidade, ou em caso de qualquer toxicidade de Grau 4, deve-se descontinuar a administração de docetaxel.

Para os ajustes da dose de trastuzumab, consulte o resumo das características do medicamento de trastuzumab.

Em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo

Se ocorrer um episódio de neutropénia febril, neutropénia prolongada ou infeção neutropénica, apesar do uso de G-CSF, a dose de docetaxel deve ser reduzida de 75 para 60 mg/m². Se ocorrerem episódios subsequentes de neutropénia complicada, a dose de docetaxel deve ser reduzida de 60 para 45 mg/m². No caso de trombocitopénia de Grau 4 a dose de docetaxel deve ser reduzida de 75 para 60 mg/m². Os doentes não devem ser tratados novamente com ciclos subsequentes de docetaxel até à recuperação do nível de neutrófilos para > 1.500 células/mm³ e de plaquetas para > 100.000 células/mm³. Se a toxicidade persistir o tratamento deve ser suspenso (ver secção 4.4).

Ajustes de posologia recomendados para toxicidades em doentes tratados com docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo (5-FU):

Toxicidade	Ajuste da dose
Diarreia grau 3	Primeiro episódio: reduzir a dose de 5-FU em 20% Segundo episódio: reduzir a dose de docetaxel em 20%
Diarreia grau 4	Primeiro episódio: reduzir a dose de 5-FU e de docetaxel em 20% Segundo episódio: descontinuar o tratamento
Estomatite/mucosite grau 3	Primeiro episódio: reduzir dose de 5-FU em 20% Segundo episódio: parar apenas a administração de 5-FU em todos os ciclos subsequentes Terceiro episódio: reduzir a dose de docetaxel em 20%
Estomatite/mucosite grau 4	Primeiro episódio: parar apenas a administração de 5-FU em todos os ciclos subsequentes Segundo episódio: reduzir a dose de docetaxel em 20%

Para ajustes das doses de cisplatina e 5-fluorouracilo, consulte os respectivos resumos das características do medicamento.

No estudo clínico pivot SCCHN aos doentes que experimentaram neutropénia complicada (incluindo neutropénia prolongada, neutropénia febril, ou infeção), foi recomendado utilizar G-CSF para se obter cobertura profilática (p.ex. dia 6-15) em todos os ciclos subsequentes.

Populações especiais:

Doentes com afeção hepática

Com base nos dados de farmacocinética de docetaxel 100 mg/m² em monoterapia, em doentes que apresentem simultaneamente aumentos das transaminases (ALT e/ou AST) maiores que 1,5 vezes o limite superior do intervalo normal (LSN) e da fosfatase alcalina maiores que 2,5 vezes o LSN, a dose recomendada de docetaxel é de 75 mg/m² (ver as secções 4.4 e 5.2). Nos doentes com bilirrubina sérica >LSN e/ou ALT e AST >3,5 vezes o LSN associado a fosfatase alcalina >6 vezes o LSN, não é possível recomendar uma redução da dose, e o docetaxel não deverá ser utilizado, salvo se estritamente indicado.

Em associação com a cisplatina e o 5-fluorouracilo para o tratamento de doentes com adenocarcinoma gástrico, o estudo clínico determinante excluiu doentes com ALT e/ou AST >1,5 x LSN, associado a fosfatase alcalina >2,5 x LSN e bilirrubina >1 x LSN. Nestes doentes não é recomendada a redução de dose e o docetaxel só deve ser administrado quando estritamente indicado. Não se dispõe de dados em doentes com afeção hepática tratados com docetaxel em terapêutica de associação nas outras indicações.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Docetaxel Zentiva no carcinoma nasofaríngeo em crianças com idade entre 1 mês e menos de 18 anos ainda não foi estabelecida.

Não existe utilização relevante de L Docetaxel Zentiva na população pediátrica na indicação carcinoma da mama, carcinoma do pulmão de células não pequenas, carcinoma da próstata, carcinoma gástrico e carcinoma da cabeça e pescoço, não incluindo o carcinoma nasofaríngeo menos diferenciado de tipo II e III.

População idosa

Com base nos resultados de farmacocinética obtidos, não há quaisquer instruções especiais para a utilização do docetaxel na população idosa.

Em associação com a capecitabina, em doentes com 60 anos de idade ou mais, recomenda-se uma redução da dose de capecitabina para 75% (ver o resumo das características do medicamento da capecitabina).

Modo de administração

Para instruções acerca da preparação ou administração do medicamento, ver secção 6.6

4.3 Contraindicações

Reações de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com contagens basais de neutrófilos <1.500 células/mm³.

Doentes com afeção hepática grave (ver as secções 4.2 e 4.4).

Também são aplicáveis as contraindicações de outros medicamentos, quando associados ao docetaxel.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Para o carcinoma da mama ou do pulmão de células não-pequenas uma pré-medicação constituída por um corticosteroide oral, tal como a dexametasona na dose de 16 mg/dia (p.ex. 8 mg 12/12 horas)

durante 3 dias, com início no dia anterior à administração do docetaxel, salvo se contraindicada, pode reduzir a incidência e a gravidade da retenção de líquidos, bem como a gravidade das reações de hipersensibilidade. Para o carcinoma da próstata, o regime de pré-medicação recomendado é 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas e 1 hora antes da perfusão de docetaxel (ver a secção 4.2).

Hematologia

A neutropenia é o efeito secundário mais frequentemente observado com o docetaxel. Os valores mínimos de neutrófilos ocorrem, em mediana, ao fim de 7 dias, mas este intervalo pode ser mais curto em doentes já sujeitos a terapêuticas anteriores intensas. Deve realizar-se uma monitorização frequente de hemogramas completos em todos os doentes tratados com docetaxel. Os doentes não deverão voltar a receber docetaxel até que os neutrófilos recuperem para um nível $\geq 1.500 /\text{mm}^3$ (ver a secção 4.2).

Em caso de ocorrência duma neutropenia grave ($<500 /\text{mm}^3$ durante sete ou mais dias) no decurso do tratamento com docetaxel, recomenda-se uma redução da dose nos ciclos subsequentes ou a utilização de medidas de suporte adequadas (ver a secção 4.2).

Em doentes tratados com docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo (TCF), a taxa de ocorrência de neutropénia febril e infeção neutropénica foi mais baixa em doentes que receberam profilaxia com G-CSF. Doentes tratados com TCF devem receber tratamento profilático de G-CSF para minimizar o risco de neutropénia complicada (neutropénia febril, neutropénia prolongada ou infeção neutropénica). Os doentes a receberem TCF devem ser cuidadosamente vigiados (ver secções 4.2 e 4.8).

Em doentes tratados com docetaxel em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida (TAC), a taxa de ocorrência de neutropénia febril e infeção neutropénica foi mais baixa em doentes que receberam profilaxia com G-CSF. Deverá considerar-se a profilaxia primária com G-CSF em doentes a receber tratamento adjuvante com TAC para o carcinoma da mama para mitigar o risco de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada ou infeção neutropénica). Os doentes a receberem TAC devem ser cuidadosamente vigiados (ver secção 4.2 e 4.8).

Reações gastrointestinais

Recomenda-se precaução em doentes com neutropenia, particularmente em risco de desenvolver complicações gastrointestinais. Embora a maioria dos casos tenham ocorrido durante o primeiro ou segundo ciclo de regime contendo docetaxel, a enterocolite pode desenvolver-se a qualquer momento e pode conduzir à morte desde o início da reação. Os doentes devem ser monitorados de perto para manifestações precoces de toxicidade gastrointestinal grave (ver secções 4.2, 4.4 Hematologia e 4.8).

Reações de hipersensibilidade

Os doentes devem ser vigiados cuidadosamente quanto a reações de hipersensibilidade, em especial durante a primeira e segunda perfusões. Poderão ocorrer reações de hipersensibilidade alguns minutos após o início da perfusão de docetaxel, devendo portanto estar disponíveis recursos para o tratamento de hipotensão e broncospasmo. Caso ocorram reações de hipersensibilidade, sintomas ligeiros tais como rubor ou reações cutâneas localizadas, não será necessário interromper o tratamento. No entanto, em caso de reações graves, tais como hipotensão grave, broncospasmo, ou erupção/eritema generalizado, deverá interromper-se imediatamente a administração de docetaxel, instituindo-se uma terapêutica adequada. O docetaxel não deverá ser novamente administrado a doentes que desenvolveram reações de hipersensibilidade graves. Os doentes que tenham desenvolvido anteriormente reações de hipersensibilidade ao paclitaxel podem correr o risco de desenvolver reações de hipersensibilidade ao docetaxel, podendo estas ser mais exacerbadas. Estes doentes deverão ser monitorizados durante o início da terapêutica com docetaxel.

Reações cutâneas

Têm sido observados eritemas cutâneos localizados nas extremidades (palma das mãos e planta dos pés), com edema seguido de descamação. Foram notificados sintomas graves, tais como erupção seguida de descamação que levaram à interrupção ou suspensão do tratamento com docetaxel (ver a secção 4.2).

Retenção de líquidos

Doentes com retenção de líquidos grave, tal como derrame pleural, derrame pericárdico e ascite devem ser vigiados cuidadosamente.

Doenças Respiratórias

Síndrome de dificuldade respiratória aguda, pneumonia intersticial/pneumonite, doença pulmonar intersticial, fibrose pulmonar e insuficiência respiratória têm sido notificados e podem ser associados a morte. Foram notificados casos de pneumonite por radiação em doentes a fazer radioterapia concomitante.

Em caso de desenvolvimento de novos sintomas pulmonares ou agravamento, os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente, avaliados de imediato e tratados apropriadamente. É recomendada a interrupção da terapêutica com docetaxel até ao diagnóstico ser conhecido. O início precoce dos cuidados paliativos podem ajudar a melhorar o estado do doente. O benefício de reiniciar o tratamento com docetaxel deve ser cuidadosamente avaliado.

Doentes com afeção hepática

Nos doentes tratados com docetaxel em monoterapia na dose de 100 mg/m² que apresentem transaminases séricas (ALT e/ou AST) superiores a 1,5 vezes o LSN em simultâneo com níveis de fosfatase alcalina superiores a 2,5 vezes o LSN, existe um risco aumentado de ocorrência de reações adversas graves tais como morte tóxica incluindo sépsis e hemorragias gastrointestinais que podem ser fatais, neutropenia febril, infeções, trombocitopenia, estomatites e astenia. Portanto a dose recomendada de docetaxel nos doentes com testes da função hepática (TFH) elevados é de 75 mg/m² e os TFH devem-se efetuar no início da terapêutica e antes de cada ciclo (ver a secção 4.2).

Nos doentes com níveis de bilirrubina sérica >LSN e/ou ALT e AST >3,5 vezes o LSN em simultâneo com fosfatase alcalina >6 vezes o LSN, não é possível recomendar uma redução da dose, e o docetaxel não deverá ser utilizado, salvo se estritamente indicado.

Em associação com a cisplatina e o 5-fluorouracilo para o tratamento de doentes com adenocarcinoma gástrico, o estudo clínico determinante excluiu doentes com ALT e/ou AST >1,5 x LSN, associado a fosfatase alcalina >2,5 x LSN e bilirrubina >1xLSN. Nestes doentes não é recomendada a redução de dose e o docetaxel só deve ser administrado quando estritamente indicado. Não se dispõe de dados em doentes com afeção hepática tratados com docetaxel em terapêutica de associação nas outras indicações.

Doentes com afeção renal

Não existem dados disponíveis em doentes com afeção renal grave tratados com docetaxel.

Sistema nervoso

O aparecimento de neurotoxicidade periférica grave requer uma redução da dose (ver a secção 4.2).

Toxicidade cardíaca

Foi observada insuficiência cardíaca em doentes que receberam docetaxel em associação com trastuzumab, em particular na sequência de quimioterapia contendo antraciclinas (doxorubicina e epirubicina). Esta pode ser moderada a grave e tem sido associada a morte (ver secção 4.8).

Quando os doentes são candidatos para tratamento com docetaxel em associação com trastuzumab, devem ser sujeitos a uma avaliação cardíaca inicial. A função cardíaca deve ser também monitorizada durante o tratamento (p.ex. de três em três meses) para ajudar a identificar doentes que possam desenvolver disfunções cardíacas. Para mais detalhes consulte o resumo das características do medicamento de trastuzumab.

Nos doentes em tratamento com docetaxel em regimes de combinação incluindo doxorubicina, 5-fluorouracilo e/ou ciclofosfamida foram notificadas arritmias ventriculares incluindo taquicardia ventricular (por vezes fatal).

(Ver secção 4.8.).

Recomenda-se monitorização adicional da função cardíaca.

Afeções oculares

O edema macular cistóide (EMC) tem sido notificado em doentes sob terapêutica com docetaxel. Os doentes com insuficiência visual devem ser submetidos imediatamente a um exame oftalmológico completo. Caso seja diagnosticado EMC, o tratamento com docetaxel deve ser descontinuado e deve-se iniciar um novo tratamento apropriado (ver secção 4.8).

Segundo tumor primário

Foram notificados segundos tumores primários quando o docetaxel foi administrado em associação com tratamentos anticancerígenos que se sabe estarem associados a segundos tumores primários. Os segundos tumores primários (incluindo leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásica e linfoma não-Hodgkin) podem ocorrer vários meses ou anos após o tratamento com docetaxel. Os doentes devem ser monitorizados quanto a segundos tumores primários (ver secção 4.8).

Outros

Devem ser tomadas medidas contraceptivas tanto por homens como por mulheres durante o tratamento e, no caso dos homens até pelo menos 6 meses após o fim da terapêutica (ver secção 4.6).

O uso concomitante de docetaxel com inibidores fortes do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina e voriconazol) deve ser evitado (ver secção 4.5).

Precauções adicionais para uso no tratamento adjuvante do carcinoma da mama

Neutropénia complicada

Para os doentes que experimentam neutropénia complicada (neutropénia prolongada, neutropénia febril, ou infeção), deve considerar-se o uso de G-CSF e uma redução da dose (ver secção 4.2).

Reações gastrointestinais

Sintomas tais como dor e sensibilidade abdominal precoce, febre, diarreia, com ou sem neutropénia, podem ser manifestações precoces de toxicidade gastrointestinal grave e devem ser avaliados e tratados prontamente.

Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas de insuficiência cardíaca congestiva durante o tratamento e o período de acompanhamento. Em doentes tratados com o regime TAC para o carcinoma da mama com gânglios positivos, o risco de ICC demonstrou ser superior durante o primeiro ano após o tratamento (ver secções 4.8 e 5.1).

Doentes com 4+ gânglios

Como o benefício observado em doentes com 4+ gânglios não foi estatisticamente significativo na sobrevivência livre de doença (SLD) e na sobrevivência global (SG), a relação positiva risco/benefício do TAC para os doentes com 4+ gânglios não foi completamente demonstrada na análise final (ver secção 5.1).

População idosa

Não há dados disponíveis em doentes com idade >70 anos sobre o uso de docetaxel em associação com doxorubicina e ciclofosfamida.

Dos 333 doentes tratados com docetaxel de três em três semanas num estudo no carcinoma da próstata, 209 doentes tinham idade igual ou superior a 65 anos e 68 doentes tinham mais de 75 anos. Nos doentes tratados com docetaxel de 3 em 3 semanas, a incidência de consequências alterações nas unhas ocorreu com uma frequência $\geq 10\%$ mais elevada em doentes com idade igual ou superior a 65 anos em comparação com os doentes mais novos. A incidência de febre, diarreia, anorexia e edema periférico ocorreu com uma frequência $\geq 10\%$ mais elevada em doentes com idade igual ou superior a 75 anos face aos doentes com menos de 65 anos.

Entre os 300 doentes (221 doentes na fase III do estudo e 79 doentes na fase II) tratados com docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo, no estudo do carcinoma gástrico, 74 tinham 65 anos de idade ou mais e 4 doentes tinham 75 anos de idade ou mais. A frequência de incidência dos seguintes acontecimentos adversos (todos os graus) foi mais elevada em $\geq 10\%$ nos doentes com 65 ou mais anos do que nos doentes mais novos: letargia, estomatite, infeção neutropénica. A incidência de efeitos indesejáveis graves foi mais elevada na população idosa em comparação com os mais novos. As populações idosas tratadas com TCF devem ser cuidadosamente vigiadas.

Excipientes

Este medicamento contém 50% vol em etanol anidro (álcool), i.e. até 1,58 g etanol anidro por frasco para injetáveis, o que equivale a 40 ml de cerveja ou a 17 ml de vinho.

É nocivo para indivíduos que sofram de alcoolismo.

Este facto deve ser tido em consideração no caso de mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e grupos de risco elevado, tais como doentes com afeção hepática, ou com epilepsia.

Deve ter-se em consideração possíveis efeitos no sistema nervoso central.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A quantidade de álcool neste medicamento poderá causar alterações no efeito de outros medicamentos.

Estudos *in vitro* mostraram que o metabolismo do docetaxel pode ser modificado pela administração concomitante de compostos que induzam, inibam ou sejam metabolizados pela citocromo P450-3A (e assim possam inibir a enzima competitivamente), tais como ciclosporina, cetoconazol e, eritromicina. Por conseguinte, deverão tomar-se precauções no tratamento de doentes com esta terapêutica concomitante, visto haver um potencial para uma interação significativa.

Em caso de combinação com inibidores do CYP3A4, a ocorrência de reacções adversas ao docetaxel pode aumentar, como resultado do metabolismo reduzido. Se a utilização concomitante de um inibidor forte do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina e voriconazol) não puder ser evitada, é recomendada uma monitorização clínica e um ajuste da dose de docetaxel durante o tratamento com o inibidor forte do CYP3A4 (ver secção 4.4). Num estudo farmacocinético com 7 doentes, a co-administração de docetaxel com o inibidor forte CYP3A4 cetoconazol leva a uma diminuição significativa da depuração do docetaxel de 49%.

A farmacocinética do docetaxel na presença de prednisona foi estudada em doentes com carcinoma da próstata metastásico. O docetaxel é metabolizado pelo CYP3A4 e a prednisona é conhecida como indutor do CYP3A4. Não se observou qualquer efeito estatisticamente significativo da prednisona sobre a farmacocinética do docetaxel.

O docetaxel tem uma extensa ligação às proteínas (> 95%). Embora a possível interação *in vivo* do docetaxel com medicamentos administrados concomitantemente não tenha sido investigada formalmente, as interações *in vitro* com agentes fortemente ligados às proteínas tais como eritromicina, difenidramina, propranolol, propafenona, fenitoína, salicilato, sulfametoxazol e valproato de sódio não afetou a ligação proteica do docetaxel. Além disso, a dexametasona não afetou a ligação proteica de docetaxel. O docetaxel não afetou a ligação da digitoxina.

A farmacocinética de docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida não foi influenciada pela sua co-administração. Dados limitados dum único estudo não controlado sugeriram uma interação entre o docetaxel e a carboplatina. Quando associada ao docetaxel, a depuração da carboplatina foi cerca de 50% superior aos valores previamente reportados para a carboplatina em monoterapia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existe informação sobre o uso de docetaxel em mulheres grávidas. O docetaxel demonstrou ser embriotóxico e fetotóxico em coelhos e ratos, e reduziu a fertilidade em ratos. Tal como outros medicamentos citotóxicos, o docetaxel pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. Portanto, o docetaxel não deve ser administrado durante a gravidez a menos que tal seja claramente indicado.

As mulheres em idade fértil tratadas com docetaxel devem ser aconselhadas para não engravidar, e a avisarem o médico assistente imediatamente caso isso aconteça.

Amamentação

Docetaxel é uma substância lipofílica, no entanto desconhece-se se é excretado no leite materno. Consequentemente, devido ao potencial para reações adversas nos lactentes, a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com docetaxel.

Contraceção em homens e mulheres

Deverá ser utilizado um método contraceptivo eficaz durante o tratamento.

Fertilidade

Nos estudos não clínicos, o docetaxel demonstrou efeitos genotóxicos, podendo alterar a fertilidade masculina (ver secção 5.3).

Consequentemente, os homens a ser tratados com docetaxel são aconselhados a não conceber uma criança durante o tratamento e até pelo menos 6 meses após o fim da terapêutica, bem como a aconselhar-se sobre a conservação de esperma antes de iniciar o tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efetuados estudos relativos aos efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. A quantidade de álcool neste medicamento e os efeitos secundários do medicamento podem afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas (ver secções 4.4 e 4.8). Neste sentido, os doentes devem ser alertados do impacto potencial da quantidade de álcool e os efeitos secundários deste medicamento sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas e ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas se sentirem esses efeitos secundários durante o tratamento.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança para todas as indicações

As reações adversas consideradas como possível ou provavelmente relacionadas com a administração de docetaxel têm sido obtidas em:

- 1.312 e 121 doentes tratados com 100 mg/m² e 75 mg/m² de docetaxel em monoterapia.
- 258 doentes tratados com docetaxel em associação com doxorrubicina .
- 406 doentes que receberam 75 mg/m² de docetaxel em associação com cisplatina.
- 92 doentes tratados com docetaxel em associação com trastuzumab.
- 255 doentes que receberam docetaxel em associação com capecitabina.
- 332 doentes que receberam docetaxel em associação com prednisona ou prednisolona (apresentam-se os efeitos adversos clinicamente importantes relacionados com o tratamento).
- 1276 doentes (744 e 532 no TAX 316 e no GEICAM 9805, respetivamente) que receberam docetaxel em combinação com doxorrubicina e ciclofosfamida (apresentam-se os efeitos adversos clinicamente importantes relacionados com o tratamento).
- 300 doentes com adenocarcinoma gástrico (221 doentes na fase III do estudo e 79 doentes na fase II) que receberam docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo (apresentam-se os efeitos adversos clinicamente importantes relacionados com o tratamento).
- 174 e 251 doentes com carcinoma de cabeça e pescoço que receberam docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo (apresentam-se os efeitos adversos clinicamente importantes relacionados com o tratamento).

Estas reações foram descritas usando o Critério Comum de Toxicidade do NCI (grau 3 = G3; grau 3-4 = G3-4; grau 4 = G4) e os termos COSTART e os termos MedDRA. A frequência é definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As reações adversas mais frequentes com docetaxel em monoterapia foram: neutropénia (que se revelou reversível e não cumulativa tendo o valor mínimo sido atingido, em mediana, ao fim de 7 dias e a duração mediana da neutropénia grave (< 500 células/mm³) ter sido de 7 dias), anemia, náuseas, vômitos, estomatite, diarreia e astenia. A intensidade dos efeitos adversos do docetaxel pode ser aumentada quando o Docetaxel Zentiva é administrado em associação com outros agentes quimioterapêuticos.

Na associação com trastuzumab, são apresentados os efeitos adversos (todos os graus) notificados em $\geq 10\%$. Observou-se uma incidência acrescida de EAs graves (40% vs. 31%) e EAs de Grau 4 (34% vs. 23%) no braço da associação com trastuzumab em comparação com o docetaxel em monoterapia.

Na associação com capecitabina, são apresentados os efeitos indesejáveis mais frequentes relacionados com o tratamento ($\geq 5\%$) notificados num estudo de fase III em doentes com carcinoma da mama que não responderam ao tratamento com antraciclina (ver o resumo das características do medicamento da capecitabina).

As reações adversas seguintes são frequentemente observadas com docetaxel:

Doenças do sistema imunitário:

Reações de hipersensibilidade ocorreram geralmente alguns minutos após o início da perfusão de docetaxel e foram normalmente ligeiras a moderadas. Os sintomas observados mais frequentemente foram rubor, erupção com e sem prurido, sensação de aperto no peito, dor nas costas, dispneia e febre medicamentosa ou arrepios. Reações graves caracterizaram-se por hipotensão e/ou broncospasma ou

erupção/eritema generalizado (ver secção 4.4).

Doenças do sistema nervoso

O desenvolvimento de neurotoxicidade periférica grave requer a redução da dose (ver secções 4.2 e 4.4). Sinais neuro-sensitivos ligeiros a moderados, caracterizam-se por parestesia, distesia ou dor incluindo sensação de queimadura. Os acontecimentos neuromotores são principalmente caracterizados por fraqueza.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Reações cutâneas reversíveis foram observadas e foram geralmente consideradas ligeiras a moderadas. As reações foram caracterizadas por uma erupção, incluindo erupções localizadas principalmente nas mãos e pés (incluindo síndrome grave da mão e do pé), mas também nos braços, face ou tórax, e frequentemente associadas a prurido. Ocorreram geralmente erupções uma semana após a perfusão de docetaxel. Foram notificados, com uma frequência inferior, sintomas graves tais como erupções seguidas de descamação, que raramente levaram à interrupção ou suspensão do tratamento com docetaxel (ver as secções 4.2 e 4.4). Perturbações graves das unhas são caracterizadas por hipo ou hiperpigmentação e por vezes dor e onicólise.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

As reações no local de perfusão foram geralmente ligeiras e consistiram em hiperpigmentação, inflamação, rubor ou secura da pele, flebite ou extravasamento e engorgitação venosa. A retenção de líquidos inclui acontecimentos tais como edema periférico, e menos frequentemente efusão pleural, efusão pericárdica, ascite e aumento do peso. O edema periférico normalmente tem início nas extremidades inferiores e pode generalizar-se com um aumento de peso igual ou superior a 3 kg. A retenção de líquidos é cumulativa em incidência e gravidade (ver a secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas no cancro da mama para Docetaxel Zentiva 100 mg/m² em monoterapia

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Infeções e infestações	Infeções (G3/4: 5,7%; incluindo sépsis e pneumonia, fatais em 1,7%)	Infeções associadas com neutropenia G4 (G3/4: 4,6%)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G4: 76,4%); Anemia (G3/4: 8,9%); Neutropenia febril	Trombocitopenia (G4: 0,2%)	
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade (G3/4: 5,3%)		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia		
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3: 4,1%); Neuropatia motora periférica (G3/4: 4%) Disgeusia (grave: 0,07%)		
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Insuficiência cardíaca
Vasculopatias		Hipotensão;	

		Hipertensão; Hemorragia	
Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia (grave: 2,7%)		
Doenças gastrointestinais	Estomatite (G3/4: 5,3%); Diarreia (G3/4: 4%); Náuseas (G3/4: 4%); Vômitos (G3/4: 3%)	Obstipação (grave: 0,2%); Dor abdominal (grave: 1%); Hemorragia gastrointestinal (grave: 0,3%)	Esofagite (grave: 0,4%)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia; Reações cutâneas (G3/4: 5,9%); Alterações das unhas (grave: 2,6%)		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (grave: 1,4%)	Artralgia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Retenção de líquidos (grave: 6,5%); Astenia (grave: 11,2%); Dor	Reação no local de perfusão; Dor no peito sem qualquer envolvimento cardíaco (grave: 0,4%)	
Exames complementares de diagnóstico		G3/4 Aumento da bilirrubina sérica (<5%); G3/4 Aumento da fosfatase alcalina sérica (<4%); G3/4 Aumento da AST (<3%); G3/4 Aumento da ALT (<2%)	

Descrição das reações adversas selecionadas no cancro da mama com Docetaxel Zentiva 100 mg /m² em monoterapia

Doenças do sangue e do sistema linfático

Raros: episódios hemorrágicos associados a trombocitopénia de grau 3/4

Doenças do sistema nervoso

Quanto à reversibilidade existem dados disponíveis em 35,3% dos doentes que desenvolveram neurotoxicidade após o tratamento com Docetaxel Zentiva a 100 mg/m² em monoterapia. Estes efeitos foram reversíveis espontaneamente dentro de 3 meses.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito raros: um caso de alopecia não-reversível no final do estudo. 73% das reações cutâneas foram reversíveis dentro de 21 dias.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

A dose cumulativa mediana de descontinuação do tratamento foi superior a 1.000 mg/m² e o tempo mediano para a reversibilidade do efeito de retenção de líquidos foi de 16,4 semanas (variando de 0 a

42 semanas). O início de uma retenção moderada a grave de líquidos é mais lenta (dose cumulativa mediana: 818,9 mg/m²) em doentes com pré-medicação comparativamente com doentes sem pré-medicação (dose mediana cumulativa: 489,7 mg/m²) foi no entanto notificado em alguns doentes durante os estadios iniciais da terapêutica.

Lista tabelada de reações adversas no carcinoma do pulmão de células não pequenas para Docetaxel Zentiva 75 mg/m² em monoterapia

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes
Infeções e infestações	Infeções (G3/4: 5%)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G4: 54,2%); Anemia (G3/4: 10,8%); Trombocitopenia (G4: 1,7%)	Neutropenia febril
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (não grave)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 0,8%)	Neuropatia motora periférica (G3/4: 2,5%)
Cardiopatias		Arritmia (não grave)
Vasculopatias		Hipotensão
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 3,3%); Estomatite (G3/4: 1,7%); Vómitos (G3/4: 0,8%); Diarreia (G3/4: 1,7%)	Obstipação
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Reação cutânea (G3/4: 0,8%)	Alterações das unhas (grave: 0,8%)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos		Mialgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (grave: 12,4%); Retenção de líquidos (grave: 0,8%); Dor	
Exames complementares de diagnóstico		G3/4 Aumento da bilirrubina sérica G3/4 (<2%)

Lista tabelada de reações adversas no cancro da mama para Docetaxel Zentiva 75 mg/m² em associação com doxorubicina

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Infeções e infestações	Infeção (G3/4: 7,8%)		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G4: 91,7%); Anemia (G3/4: 9,4%); Neutropenia febril; Trombocitopenia (G4: 0,8%)		
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (G3/4: 1,2%)	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Anorexia	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3: 0,4%)	Neuropatia motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Cardiopatias		Insuficiência cardíaca; Arritmia (não grave)	
Vasculopatias			Hipotensão
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 5%); Estomatite (G3/4: 7,8%); Diarreia (G3/4: 6,2%); Vômitos (G3/4: 5%); Obstipação		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Alterações das unhas (grave: 0,4%); Reação cutânea (não grave)		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos		Mialgia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (grave: 8,1%); Retenção de líquidos (grave: 1,2%); Dor	Reação no local de perfusão	
Exames complementares de diagnóstico		G3/4 Aumento da bilirrubina sanguínea (<2,5%); G3/4 Aumento da fosfatase alcalina (<2,5%)	G3/4 Aumento da AST (<1%); G3/4 Aumento da ALT (<1%)

Lista tabelada de reações adversas no carcinoma do pulmão de células não pequenas para Docetaxel Zentiva 75 mg/m² em associação com cisplatina

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Infeções e infestações	Infeção (G3/4: 5,7%)		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G4: 51,5%); Anemia (G3/4: 6,9%); Trombocitopenia (G4:0,5%)	Neutropenia febril	
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade (G3/4: 2,5%)		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia		
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3: 3,7%); Neuropatia motora periférica (G3/4: 2%)		
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Insuficiência cardíaca
Vasculopatias		Hipotensão (G3/4: 0,7%)	
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 9,6%); Vômitos (G3/4: 7,6%); Diarreia (G3/4: 6,4%); Estomatite (G3/4: 2%)	Obstipação	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Alterações das unhas (grave 0,7%); Reação cutânea (G3/4: 0,2%)		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (grave: 0,5%)		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (grave: 9,9%); Retenção de líquidos (grave: 0,7%); Febre (G3/4: 1,2%)	Reação no local de perfusão; Dor	
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da bilirrubina sanguínea G3/4 (2,1%); Aumento da ALT G3/4 (1,3%)	Aumento da AST G3/4 (0,5%); Aumento da fosfatase alcalina sanguínea G3/4 (0,3%)

Lista tabelada de reações adversas no cancro da mama para Docetaxel Zentiva 100mg/m² em associação com trastuzumab

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); Neutropenia febril (inclui neutropenia associada a febre e a uso de antibióticos) ou sépsis neutropénica	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia	
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	
Doenças do sistema nervoso	Parestesia; Cefaleias; Disgeusia; Hipoestesia	
Afeções oculares	Aumento do lacrimejo; Conjuntivite	
Cardiopatias		Insuficiência cardíaca
Vasculopatias	Linfoedema	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Epistaxis; Dor faringolaríngea; Nasofaringite; Dispneia; Tosse; Rinorreia	
Doenças gastrointestinais	Náuseas; Diarreia; Vômitos; Obstipação; Estomatite; Dispepsia; Dor abdominal	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Eritema; Erupção cutânea; Alterações das unhas	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia; Edema periférico; Pirexia; Fadiga; Inflamação das mucosas; Dor; Sintomas gripais; Dor torácica; Arrepios	Letargia
Exames complementares de diagnóstico	Aumento de peso	

Descrição das reações adversas selecionadas no cancro da mama para Docetaxel Zentiva 100 mg/m² em associação com trastuzumab

Doenças do sangue e do sistema linfático

Muito frequentes: A toxicidade hematológica foi aumentada em doentes que receberam trastuzumab e docetaxel, em comparação com o docetaxel isoladamente (32% de neutropénia grau 3/4 versus 22%, usando o critério NCI-CTC). De salientar que é provável que se trate de uma subestimativa, uma vez que se sabe que o docetaxel em monoterapia na dose de 100 mg/m² induz neutropénia em 97% dos doentes, 76% de grau 4, com base nas contagens hematológicas de nadir. A incidência de neutropénia febril/sépsis neutropénica foi aumentada em doentes tratados com Herceptin em associação com docetaxel (23% versus 17% em doentes tratados com docetaxel em monoterapia).

Cardiopatias

Foi notificada insuficiência cardíaca sintomática em 2,2% dos doentes que receberam docetaxel em associação com trastuzumab, comparativamente com 0% dos doentes que receberam docetaxel em monoterapia. No braço de docetaxel mais trastuzumab, 64% tinham recebido terapêutica adjuvante prévia com antraciclinas em comparação com 55% no braço de docetaxel em monoterapia.

Lista tabelada de reações adversas no cancro da mama para Docetaxel Zentiva 75 mg/m² em associação com capecitabina

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes
Infeções e infestações		Candidíase oral (G3/4: <1%)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 63%); Anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopenia (G3/4: 3%)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 1%); Diminuição do apetite	Desidratação (G3/4: 2%);
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: <1%); Parestesia (G3/4: <1%)	Tonturas; Cefaleias (G3/4: <1%); Neuropatia periférica
Afeções oculares	Aumento da lacrimação	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dor faringolaríngea (G3/4: 2%)	(5) Dispneia (G3/4: 1%); (6) Tosse (G3/4: <1%); (7) Epistaxis (G3/4: <1%)
Doenças gastrointestinais	Estomatite (G3/4: 18%); Diarreia (G3/4: 14%); Náuseas (G3/4: 6%); Vómitos (G3/4: 4%); Obstipação (G3/4: 1%); Dor abdominal (G3/4: 2%); Dispepsia	Dor abdominal superior; Boca seca
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Síndrome mão-pé (G3/4: 24%) Alopécia (G3/4: 6%); Alterações das unhas (G3/4: 2%)	Dermatite; Erupção cutânea eritematosa (G3/4: <1%); Descoloração das unhas; Onicólise (G3/4: 1%)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (G3/4: 2%); Artralgia (G3/4: 1%)	Dor nas extremidades (G3/4: <1%); Lombalgia (G3/4: 1%);
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (G3/4: 3%); Febre (G3/4: 1%); Fadiga/fraqueza (G3/4: 5%); Edema periférico (G3/4: 1%);	Letargia; Dor
Exames complementares de diagnóstico		Diminuição de peso; Aumento da bilirrubina sanguínea G3/4 (9%)

Lista tabelada de reações adversas no cancro da próstata para Docetaxel Zentiva 75 mg/m² em associação com prednisona ou prednisolona

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes
Infeções e infestações	Infeção (G3/4: 3,3%)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); Anemia (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenia; (G3/4: 0,6%); Neutropenia febril
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (G3/4: 0,6%)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 1,2%); Disgeusia (G3/4: 0%)	Neuropatia motora periférica (G3/4: 0%)
Afeções oculares		Aumento do lacrimejo (G3/4: 0,6%)
Cardiopatias		Diminuição da função ventricular esquerda cardíaca (G3/4: 0,3%)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Epistaxis (G3/4: 0%); Dispneia (G3/4: 0,6%); Tosse (G3/4: 0%)
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 2,4%); Diarreia (G3/4: 1,2%); Estomatite/Faringite (G3/4: 0,9%); Vómitos (G3/4: 1,2%)	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Alterações das unhas (não grave)	Erupção cutânea exfoliativa (G3/4: 0,3%)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos		Artralgia (G3/4: 0,3%); Mialgia (G3/4: 0,3%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga (G3/4: 3,9%); Retenção de líquidos (grave: 0,6%)	

Lista tabelada de reações adversas para tratamento adjuvante com Docetaxel Zentiva 75 mg/m² em associação com doxorubicina e ciclofosfamida em doentes com carcinoma da mama com gânglios positivos (TAX 316) e com gânglios negativos (GEICAM 9805) – dados recolhidos

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Infeções e infestações	Infeção (G3/4:2,4%) Infeção neutropénica. (G3/4: 2,6%)		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Trombocitopenia (G3/4: 1,6%); Neutropenia febril (G3/4. NA)		
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (G3/4: 0,6%)	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: 0,6%); Neuropatia sensorial periférica (G3/4: <0,1%)	Neuropatia motora periférica (G3/4: 0%);	Síncope (G3/4: 0%); Neurotoxicidade (G3/4: 0%); Sonolência (G3/4: 0%)
Afeções oculares	Conjuntivite (G3/4: <0,1%)	Distúrbios do lacrimejo (G3/4: <0,1%);	
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 0,2%);	
Vasculopatias	Vasodilatação (G3/4: 0,5%)	Hipotensão (G3/4: 0%); Flebite (G3/4: 0%)	Linfedema (G3/4: 0%)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		(8) Tosse (G3/4: 0%)	
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 5,0%); Estomatite (G3/4: 6,0%); Vómitos (G3/4: 4,2%); Diarreia (G3/4: 3,4%); Obstipação (G3/4: 0,5%)	Dor abdominal (G3/4: 0,4%)	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia (persistente <3%); Toxicidade cutânea (G3/4: 0,6%); Alterações das unhas (G3/4: 0,4%)		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (G3/4: 0,7%); Artralgia (G3/4: 0,2%)		
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Amenorreia (G3/4: NA)		

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (G3/4: 10,0%); Febre (G3/4: NA); Edema periférico (G3/4: 0,2%)		
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso (G3/4: 0%); Diminuição de peso (G3/4: 0,2%)	

Descrição das reações adversas selecionadas para tratamento adjuvante com TAXOTERE 75 mg/m² em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida em doentes com cancro da mama gânglios positivos (TAX 316) e gânglios negativos (GEICAM 9805).

Doenças do sistema nervoso

No estudo TAX316, a neuropatia sensorial periférica teve início durante o período de tratamento prolongando-se no período de acompanhamento em 84 doentes (11,3%) do braço TAC e 15 doentes (2%) do braço FAC. No final do período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 8 anos), a neuropatia sensorial periférica foi contínua em 10 doentes (1,3%) no braço TAC e em 2 doentes (0,3%) no braço FAC.

No estudo GEICAM 9805, a neuropatia sensorial periférica que teve início no período de tratamento manteve-se contínua no período de acompanhamento em 10 doentes (1,9%) no braço TAC e em 4 doentes (0,8%) no braço FAC. No final do período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses), a neuropatia sensorial periférica ainda se observava em 3 doentes (0,6%) no braço TAC e 1 doente (0,2%) no braço FAC.

Cardiopatias

No estudo TAX 316, 26 doentes (3,5%) no braço TAC e 17 doentes (2,3%) no braço FAC sofreram de insuficiência cardíaca congestiva. A todos os doentes, exceto a um em cada braço, foi-lhes diagnosticada ICC mais de 30 dias após o período de tratamento. Dois doentes no braço TAC e 4 doentes no braço FAC morreram devido a insuficiência cardíaca.

No estudo GEICAM 9805, 3 doentes (0,6%) no braço TAC e 3 doentes (0,6%) no braço FAC desenvolveram insuficiência cardíaca congestiva durante o período de acompanhamento. No final do período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses), nenhum dos doentes registou insuficiência cardíaca no braço TAC e 1 doente no braço TAC morreu devido a cardiomiopatia dilatada tendo sido diagnosticada insuficiência cardíaca em 1 doente (0,2%) no braço FAC.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

No estudo TAX316, foi notificada alopecia persistindo durante o período de acompanhamento após o final da quimioterapia, em 687 de 744 doentes (92,3%) TAC e em 645 de 736 doentes (87,6%) FAC. No final do período de acompanhamento (mediana actual do tempo de seguimento de 8 anos), foi observada alopecia contínua em 29 doentes TAC (3,9%) e 16 doentes FAC (2,2%).

No estudo GEICAM 9805, a alopecia que teve início durante o período de tratamento e persistiu durante o período de acompanhamento foi observada continuamente em 49 doentes (9,2%) no braço TAC e 35 doentes (6,7%) no braço FAC. A alopecia relacionada com o medicamento em estudo, começou ou piorou em 42 doentes (7,9%) no braço TAC e 30 doentes (5,8%) no braço FAC durante o período de acompanhamento. No final do período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses), verificou-se que a alopecia foi contínua em 3 doentes (0,6%) no braço TAC e 1 doente (0,2%) no braço FAC.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

No estudo TAX316, a amenorreia que teve início durante o período de tratamento e permaneceu no período de acompanhamento após a quimioterapia, foi observada em 202 dos 744 doentes (27,2%) do braço TAC e 125 dos 736 doentes (17,0%) do braço FAC. A amenorreia foi contínua no final do

período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 8 anos) em 121 dos 744 doentes (16,3%) do braço TAC e 86 doentes (11,7%) do braço FAC.

No estudo GEICAM 9805, a amenorreia que teve início durante o período de tratamento e persistiu durante o período de acompanhamento foi observada continuamente em 18 doentes (3,4%) no braço TAC e 5 doentes (1,0%) no braço FAC. No final do período de seguimento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses), observou-se amenorreia em 7 doentes (1,3%) no braço TAC e em 4 doentes (0,8%) no braço FAC.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

No estudo TAX316, observou-se o aparecimento de edema periférico que teve início durante o período de tratamento e permaneceu no período de acompanhamento após a quimioterapia, foi observado em 119 dos 744 doentes (16,0%) TAC e 23 dos 736 doentes (3,1%) FAC. No final do período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 8 anos) observou-se edema periférico contínuo em 19 doentes (2,6%) TAC e em 4 doentes (0,5%) FAC.

No estudo TAX316, o linfedema que teve início durante o período de tratamento e que foi contínuo durante o período de acompanhamento após a quimioterapia, observou-se em 11 dos 744 doentes (1,5%) TAC e 1 dos 736 doentes (0,1%) FAC. No final do período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 8 anos), o linfedema foi contínuo em 6 doentes (0,8%) TAC e 1 doente (0,1%) FAC.

No estudo TAX316, a astenia que teve início durante o período de tratamento e que foi contínua no período de acompanhamento após a quimioterapia foi notificada em 236 dos 744 doentes (31,7%) TAC e em 180 dos 736 doentes (24,5%) FAC. No final do período de acompanhamento (mediana do tempo de seguimento de 8 anos), observou-se astenia contínua em 29 doentes (3,9%) TAC e em 16 doentes (2,2%) FAC.

No estudo GEICAM 9805, o edema periférico que teve início durante o tratamento foi contínuo durante o período de acompanhamento em 4 doentes (0,8%) do braço TAC e em 2 doentes (0,4%) do braço FAC. No final do período de acompanhamento (mediana de tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses), não se observou edema periférico no braço TAC (0%) e no braço FAC apenas se observou este efeito em 1 doente (0,2%). O linfedema observado no início do tratamento foi contínuo no período de acompanhamento em 5 doentes (0,9%) no braço TAC e 2 doentes (0,4%) no braço FAC. No final do período de acompanhamento, o linfedema foi contínuo em 4 doentes (0,8%) no braço TAC e 1 doente (0,2%) no braço FAC. A astenia que teve início durante o período de tratamento e persistiu durante o período de acompanhamento foi observada continuamente em 12 doentes (2,3%) no braço TAC e 4 doentes (0,8%) no braço FAC. No final do período de acompanhamento, observou-se astenia contínua em 2 doentes (0,4%) no braço TAC e em 2 doentes (0,4%) no braço FAC.

Leucemia aguda / Síndrome de mielodisplasia

Ao fim de 10 anos de acompanhamento no estudo TAX316, foi notificada leucemia aguda em 3 dos 744 doentes (0,4%) TAC e em 1 dos 736 doentes (0,1%) FAC. Um doente (0,1%) TAC e 1 doente (0,1%) FAC morreram devido a uma Leucemia Mielóide Aguda (LMA) durante o período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 8 anos). Síndrome de mielodisplasia foi notificada em 2 dos 744 doentes TAC e em 1 dos 736 doentes (0,1%) FAC.

Ao fim de 10 anos de acompanhamento no estudo GEICAM 9805, observou-se ocorrência de leucemia aguda em 1 dos 532 (0,2%) doentes no braço TAC. Não houve notificação de casos em doentes no braço FAC. Não houve doentes diagnosticados com síndrome de mielodisplasia em qualquer grupo de tratamento.

Complicações neutropénicas

A tabela seguinte mostra que a incidência de neutropenia de Grau 4, neutropenia febril e infeção neutropénica foi reduzida em doentes que recebem profilaxia primária com G-CSF após tal ter sido obrigatório no braço TAC do estudo GEICAM.

Complicações neutropénicas em doentes a receber TAC com ou sem profilaxia primária com G-CSF (GEICAM 9805)

	Sem profilaxia primária com G-CSF (n=111) n (%)	Com profilaxia primária com G-CSF (n=421) n (%)
Neutropenia (Grau 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Neutropenia febril	28 (25,2)	23 (5,5)
Infeção neutropénica	14 (12,6)	21 (5,0)
Infeção neutropénica (Grau 3-4)	2(1,8)	5 (1,2)

Lista tabelada de reações adversas no adenocarcinoma gástrico para Docetaxel Zentiva 75 mg/m² em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes
Infeções e infestações	Infeção neutropénica; Infeção (G3/4: 11,7%).	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia (G3/4: 20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Trombocitopenia (G3/4: 8,8%); Neutropenia febril.	
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade (G3/4: 1,7%)	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 11,7%).	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 8,7%)	Tonturas (G3/4: 2,3%); Neuropatia motora periférica (G3/4: 1,3%)
Afeções oculares		Aumento do lacrimejo (G3/4: 0%)
Afeções do ouvido e do labirinto		Alteração da audição (G3/4: 0%)
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 1,0%)
Doenças gastrointestinais	Diarreia (G3/4: 19,7%); Náuseas (G3/4: 16%); Estomatite (G3/4: 23,7%); Vómitos (G3/4: 14,3%).	Obstipação (G3/4: 1,0 %); Dor gastrointestinal (G3/4: 1,0%); Esofagite/disfagia/o dinofagia (G3/4: 0,7%)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia (G3/4: 4,0%).	Erupção cutânea / prurido (G3/4: 0,7%); Alterações das unhas (G3/4: 0,7%); Descamação cutânea (G3/4: 0%).
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Letargia (G3/4: 19,0%); Febre (G3/4: 2,3%); Retenção de líquidos (grave/com risco de vida: 1%).	

Descrição das reações adversas selecionadas para o adenocarcinoma gástrico para o Docetaxel Zentiva 75 mg/m² em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo

Doenças do sangue e sistema linfático

A neutropénia febril e a infeção neutropénica ocorreram em 17,2% e 13,5% dos doentes respetivamente, independentemente da utilização de G-CSF. O G-CSF foi utilizado como profilaxia secundária em 19,3% dos doentes (10,7% dos ciclos). A neutropénia febril e a infeção neutropénica ocorreram, respetivamente, em 12,1% e 3,4% dos doentes, que receberam profilaxia com G-CSF e em 15,6% e 12,9% dos doentes sem tratamento profilático de G-CSF (ver secção 4.2).

Lista tabelada de reações adversas para o carcinoma da Cabeça e do Pescoço para Docetaxel Zentiva 75mg/m² em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo

- Indução quimioterapêutica seguida de radioterapia (TAX 323)

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Infeções e infestações	Infeção (G3/4: 6,3%); Infeção neutropénica		
Neoplasias benignas e malignas (incluindo quistos e polipos)		Dor oncológica (G3/4: 0,6%)	
Doenças do sangue e sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 76,3%); Anemia (G3/4: 9,2%) Trombocitopenia (G3/4: 5,2%)	Neutropenia febril	
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (não grave)	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia/Parosmia; Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 0,6%)	Tonturas	
Afeções oculares		Aumento do lacrimejo; Conjuntivite	
Afeções do ouvido e do labirinto		Alteração da audição	
Cardiopatias		Isquemia miocárdica (G3/4: 1,7%)	Arritmia (G3/4: 0,6%)
Vasculopatias		Alterações venosas (G3/4: 0,6%)	
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 0,6%); Estomatite (G3/4: 4,0%); Diarreia (G3/4: 2,9%); Vómitos (G3/4: 0,6%)	Obstipação; Esofagite/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,6%); Dor abdominal; Dispepsia; Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,6%)	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia (G3/4: 10,9%)	Erupção cutânea com prurido; Pele seca; Descamação cutânea (G3/4: 0,6%)	
Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e ósseos		Mialgia (G3/4: 0,6%)	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Letargia (G3/4: 3,4%); Febre (G3/4: 0,6%); Retenção de líquidos; Edema		

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso	

- Indução quimioterapêutica seguida de quimiorradioterapia (TAX 324)

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Infeções e infestações	Infeção (G3/4: 3,6%);	Infeção neutropénica	
Neoplasias benignas e malignas (incluindo quistos e polipos)		Dor oncológica (G3/4: 1,2%)	
Doenças do sangue e sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anemia (G3/4: 12,4%); Trombocitopenia (G3/4: 4,0%); Neutropenia febril		
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia/Parosmia (G3/4: 0,4%); Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 1,2%)	Tonturas (G3/4: 2,0%); Neuropatia motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Afeções oculares		Aumento do lacrimejo	Conjuntivite
Afeções do ouvido e do labirinto	Alteração da audição (G3/4: 1,2%)		
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 2,0%)	Isquémia miocárdica
Vasculopatias			Alterações venosas
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 13,9%); Estomatite (G3/4: 20,7%); Vómitos (G3/4: 8,4%); Diarreia (G3/4: 6,8%); Esofagite/disfagia/odinofagia (G3/4: 12,0%); Obstipação (G3/4: 0,4%)	Dispepsia (G3/4: 0,8%); Dor gastrointestinal (G3/4: 1,2%); Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,4%)	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia (G3/4: 4,0%); Erupção cutânea com prurido	Pele seca; Descamação	
Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e ósseos		Mialgia (G3/4: 0,4%)	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Letargia (G3/4: 4,0%); Febre (G3/4: 3,6%); Retenção de líquidos (G3/4: 1,2%); Edema (G3/4: 1,2%)		

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição de peso		Aumento de peso

Experiência pós-comercialização:

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluindo quistos e pólipos)

Segundos tumores primários (frequência desconhecida), incluindo linfoma não-Hodgkin foram notificados em associação com o docetaxel quando administrado em combinação com outros tratamentos anticancerígenos conhecidos por estarem associados a segundos tumores primários.

Leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásica (frequência desconhecida) foram reportados em estudos clínicos principais no cancro da mama com o regime TAC.

Doenças do sangue e sistema linfático

Foram notificadas supressão da medula óssea e outras reações adversas hematológicas. Foi notificada coagulação intravascular disseminada (DIC), associada por diversas vezes a sépsis ou falência de múltiplos órgãos.

Doenças do sistema imunitário

Foram notificados alguns casos de choque anafilático, por vezes fatal.

Foram notificadas reações de hipersensibilidade (frequência desconhecida) com o docetaxel em doentes que já tinham desenvolvido reações de hipersensibilidade com o paclitaxel.

Doenças do sistema nervoso

Foram observados casos raros de convulsões ou perda de consciência momentânea com a administração de docetaxel. Estas reações aparecem por vezes durante a perfusão do medicamento.

Afeções oculares

Foram notificados casos muito raros de perturbações visuais transitórias (clarões, luzes intermitentes, escotoma) ocorrendo normalmente durante a perfusão do medicamento e associados a reações de hipersensibilidade. Estes foram reversíveis após descontinuação da perfusão. Foram notificados raramente casos de lacrimação com ou sem conjuntivite, e casos de obstrução do canal lacrimal que resultaram em excesso de lágrimas. Foram notificados casos de edema macular cistóide (EMC) em doentes sob terapêutica com docetaxel.

Afeções do ouvido e do labirinto

Foram notificados raramente casos de ototoxicidade, afeções de audição e/ou perda de audição.

Cardiopatias

Foram notificados casos raros de enfarte do miocárdio.

Nos doentes em tratamento com docetaxel em regimes de combinação com doxorubicina, 5-fluorouracilo e/ou ciclofosfamida foi notificada arritmia ventricular incluindo taquicardia ventricular (frequência desconhecida), por vezes fatal.

Vasculopatias

Foram notificados raramente episódios de tromboembolismo venoso.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastíno

Síndrome de dificuldade respiratória aguda e casos de pneumonia intersticial/pneumonite, doença pulmonar intersticial, fibrose pulmonar e insuficiência respiratória por vezes fatal foram raramente notificados. Casos raros de pneumonite por radiação foram notificados em doentes a fazer radioterapia concomitante.

Doenças gastrointestinais

Foram notificados casos raros de enterocolite, incluindo colite, colite isquêmica e enterocolite neutropênica, com potencial desfecho fatal (frequência desconhecida).

Foram notificados episódios raros de desidratação em consequência de acontecimentos gastrointestinais, incluindo enterocolite e perfurações gastrointestinais. Foram notificados casos raros de íleus e obstrução intestinal.

Afeções hepatobiliares

Foram notificados casos muito raros de hepatite, por vezes fatal principalmente em doentes com distúrbios hepáticos pré-existentes.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Casos muito raros de lúpus eritematoso cutâneo e erupções bolhosas, tais como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica foram notificados com docetaxel. Em alguns casos outros fatores concomitantes podem ter contribuído para o aparecimento destes efeitos. Foram notificadas alterações semelhantes a esclerodermia geralmente precedidas de linfedema periférico com a utilização do docetaxel. Têm sido notificados casos de alopecia permanente (frequência desconhecida).

Doenças renais e urinárias

Insuficiência renal e falência renal foram notificadas. Em cerca de 20% destes casos não houve fatores de risco para a falência renal aguda tais como medicação nefrotóxica concomitante e doenças gastrointestinais.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Fenómenos de reaparecimento dos efeitos da radiação foram notificados raramente.

Foi observado uma reação de reaparecimento no local de administração (reação cutânea recorrente no local de extravasamento anterior seguido de administração de docetaxel num local diferente) no local anterior de extravasamento (frequência desconhecida).

A retenção de líquidos não foi acompanhada de episódios agudos de oligúria ou hipotensão. Edema pulmonar e desidratação foram notificados raramente.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Foram notificados casos de desequilíbrio electrolítico. Foram notificados casos de hiponatremia, principalmente associados a desidratação, vômitos e pneumonia. Foram observados hipocaliémia, hipomagnesemia e hipocalcemia, geralmente em associação com doenças gastrointestinais e, em particular, com diarreia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Estas permitem a monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Os profissionais de saúde são convidados a notificar quaisquer suspeitas de reações adversas por meio do sistema de comunicação nacional listado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Foram notificados alguns casos de sobredosagem. Não existe antídoto conhecido para a sobredosagem com docetaxel. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser mantido numa unidade especializada, com monitorização regular das funções vitais. Em caso de sobredosagem, é previsível a exacerbação dos efeitos adversos. Prevê-se que as principais complicações da sobredosagem sejam uma supressão da medula óssea, neurotoxicidade periférica e mucosite. Os doentes devem receber terapêutica com G-CSF logo que possível após a deteção da sobredosagem. Outras medidas sintomáticas apropriadas devem ser tomadas, quando necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: Citotóxicos que interferem com a tubulina, Código ATC: L01CD02

Mecanismo de ação

O docetaxel é um agente antineoplásico que atua promovendo a agregação da tubulina nos microtúbulos estáveis e inibindo a sua dissociação, o que conduz a uma marcada redução de tubulina livre. A ligação do docetaxel aos microtúbulos não altera o número de protofilamentos.

Efeitos farmacodinâmicos

Ficou demonstrado *in vitro* que o docetaxel interrompe a rede microtubular nas células, essencial para as funções celulares, mitose e interfase, vitais.

O docetaxel demonstrou ser citotóxico *in vitro* relativamente a uma série de linhagens de células tumorais humanas e murinas e ainda em estudos clonogênicos com células tumorais humanas de remoção recente. O docetaxel atinge elevadas concentrações intracelulares, com um longo tempo de permanência nas células. Além disso, verificou-se que o docetaxel era ativo em algumas mas não em todas as linhagens de células com sobre-expressão da glicoproteína p codificada pelo gene de resistência a múltiplos fármacos. *In vivo* o docetaxel revelou ser independente do regime terapêutico e possuir um vasto espectro de atividade antitumoral experimental contra tumores humanos e murinos em estadios avançados.

Eficácia e segurança clínicas

Carcinoma da mama

Docetaxel Zentiva em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida: terapêutica adjuvante

Doentes com carcinoma da mama operável com gânglios positivos (TAX 316)

Dados dum estudo multicêntrico aberto randomizado suportam o uso do docetaxel no tratamento adjuvante de doentes com carcinoma da mama operável com nódulos positivos e KPS \geq 80%, entre 18 e 70 anos de idade. Após estratificação segundo o número de nódulos linfáticos positivos (1-3, 4+), 1.491 doentes foram distribuídos aleatoriamente para receberem ou docetaxel 75 mg/m² administrado 1 hora após doxorrubicina 50 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m² (braço TAC), ou doxorrubicina 50 mg/m² seguida por fluorouracilo 500 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m² (braço FAC). Ambos os regimes foram administrados de 3 em 3 semanas durante 6 ciclos. O Docetaxel Zentiva foi administrado em perfusão de 1 hora, e todos os outros medicamentos foram administrados em bolus intravenoso no dia um. O G-CSF foi administrado como profilaxia secundária a doentes que experimentaram neutropénia complicada (neutropénia febril, neutropénia prolongada, ou infeção). Os doentes no braço TAC receberam profilaxia antibiótica com ciprofloxacina oral 500 mg duas vezes por dia durante 10 dias, começando no dia 5 de cada ciclo, ou equivalente. Em ambos os braços, após o último ciclo de quimioterapia, os doentes com recetores positivos de estrogénios e/ou progesterona receberam tamoxifeno 20 mg por dia durante até 5 anos. Radioterapia adjuvante foi prescrita segundo os procedimentos em vigor nas instituições participantes e foi aplicada a 69% dos doentes que receberam TAC e 72 % dos doentes que receberam FAC. Foram realizadas duas análises interinas e uma análise final. A primeira análise interina foi planeada 3 anos após a data em que metade do recrutamento para o estudo foi feita. A segunda análise interina foi realizada após 400 eventos SLD terem sido registados na globalidade, o que levou a um tempo mediano de acompanhamento de 55 meses. A análise final foi realizada quando todos os doentes concluíram os 10 anos de visita de acompanhamento (caso não tenham tido um evento SLD ou tenham anteriormente deixado de ser acompanhados). A sobrevivência livre de doença (SLD) foi o objetivo de eficácia primário e a sobrevivência global (SG) foi o objetivo de eficácia secundário.

Foi realizada uma análise interina com um tempo mediano de acompanhamento de 96 meses. Foi demonstrada uma sobrevivência livre de doença significativamente mais longa para o braço TAC em comparação com o braço FAC. A incidência de recaídas aos 10 anos foi reduzida em doentes que receberam TAC em comparação com os que receberam FAC (39% versus 45%, respetivamente) i.e. uma redução absoluta de risco de 6% ($p = 0,0043$). A sobrevivência global aos 10 anos foi também significativamente aumentada com TAC em comparação com FAC (76% versus 69%, respetivamente) i.e. uma redução absoluta do risco de morte de 7% ($p = 0,002$). Como o benefício observado em doentes com 4+ gânglios não foi estatisticamente significativo na SLD e na SG, a relação positiva de benefício/risco para os doentes TAC com 4+ gânglios não foi completamente demonstrada na análise final.

No geral, os resultados do estudo demonstraram uma relação benefício risco positiva para TAC em comparação com FAC.

Foram analisados sub-grupos de doentes tratados com TAC segundo os principais fatores de prognóstico definidos prospectivamente:

Sub-grupos de doentes	Número de doentes	Sobrevivência livre de doença			Sobrevivência global		
		Índice de causalidade *	IC 95%	p=	Índice de causalidad e*	IC 95%	p=
Nº de nódulos positivos							
Global	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

*um índice de causalidade inferior a 1 indica que o TAC está associado a uma sobrevivência livre de doença e sobrevivência global mais longa em comparação com o FAC.

Doentes com carcinoma da mama operável com gânglios negativos elegíveis para receber quimioterapia (GEICAM 9805)

Os dados de um estudo aberto, multicêntrico e randomizado suporta o uso de Docetaxel Zentiva no tratamento adjuvante de doentes com carcinoma da mama operável com gânglios negativos elegíveis para receber quimioterapia.

Foram randomizados 1060 doentes para receber Docetaxel Zentiva $75\text{mg}/\text{m}^2$ administrado uma hora após doxorubicina $50\text{mg}/\text{m}^2$ e ciclofosfamida $50\text{mg}/\text{m}^2$ (539 doentes no braço TAC) ou doxorubicina $50\text{mg}/\text{m}^2$ seguido de fluorouracilo $500\text{mg}/\text{m}^2$ e ciclofosfamida $50\text{mg}/\text{m}^2$ (521 doentes no braço FAC), como tratamento adjuvante em doentes com carcinoma da mama operável com gânglios negativos em risco elevado de recidiva de acordo com os critérios de St. Gallen datados de 1998 (dimensão do tumor $>2\text{cm}$ e/ou ER ou PR negativo e/ou grau elevado histológico / nuclear (grau 2 a 3) e/ou idade <35 anos. Ambos os regimes foram administrados uma vez de 3 em 3 semanas durante 6 ciclos. Docetaxel Zentiva foi administrado em perfusão durante 1 hora, todos os outros medicamentos foram administrados por via intravenosa no dia 1, de 3 em 3 semanas. Após a randomização de 230 doentes no braço TAC, foi tornada obrigatório a profilaxia primária com G-CSF. A incidência de neutropenia de grau 4, neutropenia febril e infeção neutropénica sofreu redução nos doentes que receberam profilaxia primária com G-CSF (ver secção 4.8). Em ambos os braços, após o último ciclo de quimioterapia, os doentes com carcinomas ER+ e/ou PgR+ receberam Tamoxifeno 20mg por dia durante 5 anos. De acordo com as Guidelines em vigor nas instituições participantes, foi administrado tratamento de radiação adjuvante que foi dado a 57,3% dos doentes que receberam TAC e a 51,2% dos doentes que receberam FAC.

Foi realizada uma análise primária e uma análise atualizada. A análise primária foi realizada quando todos os doentes apresentaram mais de 5 anos de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 77 meses). A análise atualizada foi realizada quando todos os doentes concluíram os 10 anos (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses) de visita de acompanhamento (caso não tenham tido um evento SLD ou tenham anteriormente deixado de ser acompanhados). A sobrevivência livre de doença (SLD) foi o objetivo de eficácia primário e a sobrevivência global (SG) foi o objetivo de eficácia secundário.

No tempo mediano de acompanhamento de 77 meses, ficou demonstrada a sobrevivência livre de doença, significativamente mais longa, nos doentes do braço TAC em comparação com os do braço FAC. Os doentes tratados com TAC tiveram uma redução de 32% do risco de recidiva quando comparados com os tratados com FAC (índice de causalidade = 0,68, 95% CI (0,49-0,93) p=0,01). No tempo mediano de acompanhamento de 10 anos e 5 meses, doentes tratados com TAC tiveram uma redução de 16,5% do risco de recidiva quando comparados com os tratados com FAC (índice de causalidade = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), p=0,1646). Os dados de SLD não foram estatisticamente significativos mas ainda foram associados a uma tendência positiva a favor do TAC.

No tempo mediano de acompanhamento de 77 meses, a sobrevivência global (SG) foi mais longa no braço TAC em doentes tratados com TAC havendo uma redução de 24% do risco de morte comparado com a FAC (índice de causalidade = 0,76, 95% CI (0,46-1,26) p=0,29). No entanto, a distribuição da SG não foi significativamente diferente entre os dois grupos.

No tempo mediano de acompanhamento de 10 anos e 5 meses, doentes tratados com TAC tiveram uma redução de 9% do risco de morte quando comparados com os doentes tratados com FAC (índice de causalidade = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)).

A taxa de sobrevivência foi de 93,7% no braço TAC e 91,4% no braço FAC, à data de 8 anos de acompanhamento, e 91,3% no braço TAC e 89% no braço FAC, à data de 10 anos de acompanhamento.

A relação benefício risco positiva para TAC em comparação com FAC manteve-se inalterada.

Análise dos subgrupos de doentes tratados com TAC, na análise primária, de acordo com fatores de prognóstico *major* definidos de forma prospetiva (no tempo mediano de acompanhamento de 77 meses) (ver tabela seguinte):

Análise de subgrupo – Tratamento adjuvante em doentes com carcinoma da mama com gânglios negativos (Análise Intenção de Tratar)

Subgrupo de doentes	Nº de doentes no grupo TAC	Sobrevivência livre de doença	
		Índice de causalidade*	95% CI
Global	539	0,68	0,49-0,93
Categoria Idade 1			
<50 anos	260	0,67	0,43-1,05
<50 anos	279	0,67	0,43-1,05
Categoria Idade 2			
<35 anos	42	0,31	0,11-0,89
<35 anos	497	0,73	0,52-1,01
Estado do recetor hormonal			
Negativo	195	0,7	0,45-1,1
Positivo	344	0,62	0,4-0,97
Dimensão do carcinoma			
<2cm	285	0,69	0,43-1,1
>2cm	254	0,68	0,45-1,04
Grau histológico			
Grau 1 (inclue grau não avaliado)	64	0,79	0,24-0,26
Grau 2	216	0,77	0,46-1,3
Grau 3	259	0,59	0,39-0,9
Estado menopausico			
Pré-menopausa	285	0,64	0,40-1
Post-menopausa	254	0,72	0,47-1,12

*Um índice da causalidade (TAC/FAC) inferior a 1 indica que a TAC está associada a uma sobrevivência livre de doença mais longa em comparação com FAC

Realizaram-se análises exploratórias de subgrupos para sobrevivência livre de doença em doentes que preenchem os critérios de St. Gallen 2009 para quimioterapia (população IDT) que se apresentam a seguir

	TAC (n=359)	FAC (n=521)	Índice causalidade (TAC/FAC) (95% CI)	Valor p
Subgrupos				
Preencher indicação relativa para quimioterapia ^a				
Não	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 - 1,459)	0,4593
Sim	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida

FAC = 5-fluorouracilo, doxorrubicina e ciclofosfamida

CI – intervalo de confiança, ER, recetor de estrogénio

^a ER/PR negativo ou Grau 3 ou dimensão de tumor >5cm

O índice de causalidade foi previsto usando o modelo de causalidade proporcional COX e usando o grupo de tratamento como fator.

Docetaxel Zentiva em monoterapia

Foram realizados dois estudos comparativos de fase III randomizados com docetaxel em doentes com carcinoma da mama metastásico, envolvendo um total de 326 casos resistentes aos alquilantes e 392 casos resistentes às antraciclinas, na dose e regime recomendados de 100 mg/m² administrado de 3 em 3 semanas.

Nos casos resistentes aos alquilantes, o docetaxel foi comparado com a doxorrubicina (75 mg/m² de 3 em 3 semanas). Sem afetar o tempo de sobrevivência global (docetaxel 15 meses vs. doxorrubicina 14 meses, p = 0,38), ou o tempo até à progressão (docetaxel 27 semanas vs. doxorrubicina 23 semanas, p = 0,54), o docetaxel aumentou a taxa de resposta (52% vs. 37%, p = 0,01) e abreviou o tempo até à resposta (12 semanas vs. 23 semanas, p = 0,007). Três doentes com docetaxel (2%) suspenderam o tratamento devido a retenção de líquidos, enquanto que 15 doentes com doxorrubicina (9%) suspenderam o tratamento devido a toxicidade cardíaca (três casos fatais de insuficiência cardíaca congestiva).

Nos casos resistentes às antraciclinas, o docetaxel foi comparado com a associação de mitomicina C e vinblastina (12 mg/m² de 6 em 6 semanas e 6 mg/m² de 3 em 3 semanas). O docetaxel aumentou a taxa de resposta (33% vs. 12%, p < 0,0001), prolongou o tempo até à progressão (19 semanas vs. 11 semanas, p = 0,0004) e prolongou a sobrevivência global (11 meses vs. 9 meses, p = 0,01).

Durante estes dois estudos de fase- III, o perfil de segurança do docetaxel foi consistente com o perfil de segurança observado nos estudos de fase II (ver a secção 4.8).

Foi realizado um estudo de fase III aberto, multicêntrico e randomizado, para comparar docetaxel em monoterapia e paclitaxel no tratamento de carcinoma da mama avançado em doentes cujo tratamento prévio incluiu uma antraciclina. Um total de 449 doentes foram randomizados para receber tratamento com docetaxel em monoterapia 100 mg/m² em perfusão intravenosa durante 1 hora ou paclitaxel 175 mg/m² em perfusão intravenosa durante 3 horas. Ambos os regimes foram administrados de 3 em 3 semanas.

Sem alterar o objetivo primário, taxa de resposta global (32% vs 25%, p = 0,10), o docetaxel prolongou o tempo mediano até à progressão (24,6 semanas vs 15,6 semanas; p < 0,01) e a sobrevivência mediana (15,3 meses vs 12,7 meses; p = 0,03).

Observou-se um acréscimo de 3/4 de efeitos adversos com docetaxel em monoterapia (55,4%) quando comparado com paclitaxel (23,0%).

Docetaxel Zentiva em associação com doxorrubicina

Um grande estudo randomizado de fase III, envolvendo 429 doentes sem tratamento prévio com doença metastásica, foi realizado com doxorrubicina (50 mg/m²) em associação com docetaxel (75 mg/m²) (braço AT) versus doxorrubicina (60 mg/m²) em associação com ciclofosfamida (600 mg/m²) (braço AC). Ambos os regimes foram administrados no dia 1 de 3 em 3 semanas.

- O tempo até à progressão (TTP) foi significativamente mais longo no braço AT versus o braço AC, p=0,0138. O TTP mediano foi de 37,3 semanas (IC 95%: 33,4 - 42,1) no braço AT e de 31,9 semanas (IC 95%: 27,4 - 36,0) no braço AC.
- A taxa de resposta global (TGR) foi significativamente superior no braço AT versus o braço AC, p=0,009. A TGR foi de 59,3% (IC 95%: 52,8 - 65,9) no braço AT versus 46,5% (IC 95%: 39,8 - 53,2) no braço AC.

Neste estudo o braço AT revelou uma incidência superior de neutropénia grave (90% versus 68,6%), neutropénia febril (33,3% versus 10%), infeção (8% versus 2,4%), diarreia (7,5% versus 1,4%), astenia (8,5% versus 2,4%) e dor (2,8% versus 0%) em relação ao braço AC. Por outro lado, o braço AC revelou uma incidência superior de anemia grave (15,8% versus 8,5%) em relação ao braço AT, e, adicionalmente, revelou uma incidência superior de toxicidade cardíaca grave: insuficiência cardíaca congestiva (3,8% versus 2,8%), diminuição $\geq 20\%$ do LVEF absoluto (13,1% versus 6,1%),

diminuição $\geq 30\%$ do LVEF absoluto (6,2% versus 1,1%). Morte tóxica ocorreu num doente no braço AT (insuficiência cardíaca congestiva), e em 4 doentes no braço AC (1 devido a choque séptico e 3 devido a insuficiência cardíaca congestiva).

Em ambos os braços, a qualidade de vida medida pelo questionário EORTC foi comparável e estável durante o tratamento e período de seguimento.

Docetaxel Zentiva em associação com trastuzumab

Docetaxel em associação com trastuzumab foi estudado para o tratamento de doentes com carcinoma da mama metastásico cujos tumores apresentavam sobre-expressão de HER2, e que não tinham recebido quimioterapia anterior para a doença metastásica. Cento e oitenta e seis doentes foram distribuídos aleatoriamente para receberem docetaxel (100 mg/m²) com ou sem trastuzumab; 60 % dos doentes tinham recebido quimioterapia adjuvante anterior com base em antraciclina. Docetaxel mais trastuzumab foi eficaz nos doentes quer tenham ou não recebido terapia adjuvante anterior com antraciclina. O principal método analítico usado para determinar a expressão de HER2 neste estudo referencial foi a imunohistoquímica (IHC). Uma minoria de doentes foram testados usando a hibridização por fluorescência in-situ (FISH). Neste estudo, 87% dos doentes tinham doença que era IHC 3+, e 95% dos doentes incluídos tinham doença que era IHC 3+ e/ou FISH positiva. Os resultados de eficácia estão resumidos no quadro a seguir:

Parâmetro	Docetaxel mais trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
Taxa de resposta (IC 95%)	61% (50-71)	34% (25-45)
Duração mediana da resposta (meses) (IC 95%)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
TTP mediano (meses) (IC 95%)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Sobrevivência mediana (meses) (IC 95%)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP = tempo até progressão; “ne” indica que não pode ser estimado ou que não foi ainda alcançado.

¹ Grupo total de análise (intenção de tratar)

² Sobrevivência mediana estimada

Docetaxel Zentiva em associação com capecitabina

Os dados provenientes de um estudo clínico de fase III, multicêntrico, aleatorizado, controlado, apoiam a utilização de docetaxel em associação com capecitabina, no tratamento de doentes com neoplasia da mama localmente avançada, ou metastizada, após falência da quimioterapia citotóxica incluindo uma antraciclina. Neste estudo, 255 doentes foram aleatorizados para receber tratamento com docetaxel (75 mg/m² de sob a forma de uma perfusão intravenosa com duração de 1 hora, de 3 em 3 semanas) e capecitabina (1.250 mg/m² duas vezes por dia durante 2 semanas, seguidas de um período de descanso de 1 semana). 256 doentes foram aleatorizados para receber tratamento apenas com docetaxel (100 mg/m² sob a forma de uma perfusão intravenosa com duração de 1 hora, de 3 em 3 semanas). A sobrevivência foi superior no braço tratado com docetaxel + capecitabina (p = 0,0126). O valor mediano da sobrevivência foi de 442 dias (docetaxel + capecitabina) versus 352 dias (apenas docetaxel). As taxas de resposta objetiva globais, na população totalmente aleatorizada (avaliação do investigador) foram de 41,6% (docetaxel + capecitabina) vs. 29,7% (apenas docetaxel); p = 0,0058. O tempo até à progressão da doença foi superior no braço tratado com a associação docetaxel + capecitabina (p < 0,0001). O tempo mediano à progressão foi de 186 dias (docetaxel + capecitabina) vs. 128 dias (apenas docetaxel).

Carcinoma do pulmão de células não-pequenas

Doentes previamente tratados com quimioterapia com ou sem radioterapia

Num estudo de fase III, em doentes previamente tratados, o tempo até à progressão (12,3 semanas versus 7 semanas) e a sobrevivência global foram significativamente superiores para o docetaxel a 75mg/m² em comparação com a Melhor Terapêutica de Suporte. A taxa de sobrevivência ao fim de 1 ano foi também significativamente superior com o docetaxel (40%) versus a MTS (16%).

Observou-se menor uso de analgésicos morfínicos ($p < 0,01$), analgésicos não-morfínicos ($p < 0,01$), outros medicamentos relacionados com a doença ($p = 0,06$) e radioterapia ($p < 0,01$) nos doentes tratados com docetaxel a 75 mg/m² em comparação com a MTS.

A taxa de resposta global foi de 6,8% nos doentes avaliáveis, e a duração mediana da resposta foi de 26,1 semanas.

Docetaxel Zentiva em associação com compostos de platina em doentes sem quimioterapia anterior

Num estudo de fase III, 1.218 doentes com NSCLC em estadio IIIB ou IV não operável, com KPS de 70% ou superior, e que não receberam quimioterapia anterior para esta situação, foram randomizados para receberem 75 mg/m² de docetaxel (T) em perfusão de 1 hora seguido imediatamente por 75 mg/m² de cisplatina (Cis) durante 30-60 minutos, de 3 em 3 semanas (TCis), ou 75 mg/m² de docetaxel (T) em perfusão de 1 hora em associação com carboplatina (AUC 6 mg/ml·min) durante 30-60 minutos, de 3 em 3 semanas, ou 25 mg/m² de vinorelbina (V) administrada durante 6 a 10 minutos nos dias 1, 8, 15 e 22 seguido por 100 mg/m² de cisplatina administrada no dia 1 dos ciclos repetidos de 4 em 4 semanas (VCis).

Os dados da sobrevivência, tempo mediano até progressão e taxas de resposta para os dois braços do estudo estão descritos no quadro seguinte:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Análise Estatística
Sobrevivência global (parâmetro primário): Sobrevivência mediana (meses)	11,3	10,1	Índice de Causalidade: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
Sobrevivência a 1 ano (%)	46	41	Diferença do tratamento: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
Sobrevivência a 2 anos (%)	21	14	Diferença do tratamento: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Tempo mediano até progressão (semanas):	22,0	23,0	Índice de Causalidade: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Taxa de resposta global (%)	31,6	24,5	Diferença do tratamento: 7.1% [95% CI: 0,7; 13,5]

* Corrigido para comparações múltiplas e ajustado para fatores de estratificação (estadio da doença e região do tratamento), com base na população de doentes avaliáveis.

Os objetivos secundários incluíram a alteração na dor, avaliação global da qualidade de vida pela EuroQoL-5D, escala de sintomas do cancro do pulmão (LCSS), e alterações no nível de desempenho de Karnofsky. Os resultados nestes objetivos reforçam os resultados obtidos no objetivo primário.

Para a associação docetaxel/carboplatina não foi possível demonstrar uma eficácia nem equivalente, nem não inferior ao tratamento de referência da associação VCis.

Carcinoma da Próstata

A segurança e eficácia do docetaxel em associação com prednisona ou prednisolona em doentes com carcinoma da próstata metastásico hormono-resistente foram avaliadas num estudo multicêntrico

randomizado de fase III. Um total de 1.006 doentes com KPS \geq 60 foram distribuídos aleatoriamente para os seguintes grupos de tratamento:

- Docetaxel 75 mg/m² de 3 em 3 semanas durante 10 ciclos.
- Docetaxel 30 mg/m² administrados semanalmente durante as primeiras 5 semanas num ciclo de 6 semanas durante 5 ciclos.
- Mitoxantrona 12 mg/m² de 3 em 3 semanas durante 10 ciclos.

Todos os 3 regimes foram administrados em associação com 5 mg de prednisona ou prednisolona duas vezes por dia, continuamente.

Os doentes que receberam docetaxel de três em três semanas demonstraram uma sobrevivência global significativamente mais longa em comparação com os doentes tratados com mitoxantrona. O aumento em sobrevivência observado no braço de docetaxel semanal não foi estatisticamente significativo em comparação com o braço de controlo de mitoxantrona. Os resultados de eficácia para os braços do Docetaxel versus o braço de controlo estão resumidos no quadro seguinte:

Objetivo	Docetaxel 3 em 3 semanas	Docetaxel semanal	Mitoxantrona 3 em 3 semanas
Número de doentes	335	334	337
Sobrevivência mediana (meses)	18,9 (17,0-21,2)	17,4 (15,7-19,0)	16,5 (14,4-18,6)
95% CI	0,761	0,912	--
Índice de causalidade	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
95% CI	0,0094	0,3624	--
valor p [†] *			
Número de doentes	291	282	300
Taxa de resposta PSA** (%)	45,4 (39,5-51,3)	47,9 (41,9-53,9)	31,7 (26,4-37,3)
95% CI			
valor p*	0,0005	<0,0001	--
Número de doentes	153	154	157
Taxa de resposta da dor (%)	34,6 (27,1-42,7)	31,2 (24,0-39,1)	21,7 (15,5-28,9)
95% CI			
valor p*	0,0107	0,0798	--
Número de doentes	141	134	137
Taxa de resposta do tumor (%)	12,1 (7,2-18,6)	8,2 (4,2-14,2)	6,6 (3,0-12,1)
95% CI			
valor p*	0,1112	0,5853	--

[†] Teste de ordenação logarítmica estratificada

*Limiar para significado estatístico=0,0175

**PSA: Antígeno Específico da Próstata

Dado que o docetaxel semanal apresentou um perfil de segurança ligeiramente melhor do que o docetaxel de 3 em 3 semanas, é possível que alguns doentes possam beneficiar do regime semanal.

Não se observaram diferenças estatísticas entre os diferentes grupos de tratamento para a Qualidade de Vida Global.

Adenocarcinoma gástrico

Um estudo clínico multicêntrico, aberto e randomizado foi realizado para avaliar a segurança e eficácia de docetaxel no tratamento de doentes com adenocarcinoma gástrico metastizado, incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica, que não tinham recebido quimioterapia prévia para a doença metastásica. Um total de 445 doentes com KPS > 70 foi tratado com docetaxel (T) (75 mg/m² no dia 1) em associação com cisplatina (75 mg/m² no dia 1) e 5-fluorouracilo (750 mg/m² por dia durante 5 dias) ou em associação com cisplatina (100 mg/m² no dia 1) e 5-fluorouracilo (1000 mg/m² por dia durante 5 dias). A duração de um ciclo de tratamento foi de 3 semanas para o braço TCF e de 4

semanas para o braço CF. A mediana do número de ciclos administrados por doente foi de 6 (com um intervalo de 1 a 16) para o braço TCF comparada com 4 (com um intervalo de 1 a 12) para o braço CF. O Tempo até à progressão (TTP) foi o objetivo primário. A redução do risco de progressão foi de 32,1% e foi associado com um TTP significamente maior ($p = 0,0004$) no braço TCF. A sobrevivência global foi também significamente maior ($p = 0,0201$) no braço TCF com um risco de redução de mortalidade de 22,7%. Os resultados de eficácia estão resumidos no quadro seguinte:

Eficácia de Docetaxel Zentiva no tratamento de doentes com adenocarcinoma gástrico

Objetivo	TCF n=221	CF N=224
TTP mediano (meses) (95%IC)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Taxa de perigosidade (95%IC) *valor p	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Sobrevivência mediana (meses) (95%IC)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
Estimativa 2 anos- (%)	18,4	8,8
Taxa de perigosidade (95%IC) *valor p	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Taxa de resposta global (CR+PR) (%)	36,7	25,4
valor p	0,0106	
Progressão de doença como melhor resposta (%)	16,7	25,9

* *Teste de ordenação logarítmica não estratificada*

Análises de subgrupos de acordo com idade, raça e sexo favoreceram consistentemente o braço TCF em comparação com o braço CF.

Uma análise atualizada da sobrevivência, realizada com um tempo mediano de acompanhamento de 41,6 meses, não demonstrou uma diferença estatisticamente significativa apesar de sempre a favor do regime TCF e mostrou que o benefício do TCF sobre o CF é nitidamente observado entre os meses 18 e 30 de seguimento.

Os resultados de qualidade de vida global (QoL) e de benefícios clínicos indicaram de forma consistente uma melhoria a favor do braço TCF. Os doentes tratados com TCF atingiram mais tardiamente os 5% de deterioração definitiva do estado global de saúde, no questionário QLQ-30 ($p=0,0121$) e num maior período de tempo até ao agravamento definitivo do nível de desempenho de Karnofsky ($p=0,0088$) em comparação com os doentes tratados com CF.

Carcinoma de cabeça e do pescoço

- Indução quimioterapêutica seguida de radioterapia (TAX323)
A segurança e eficácia do docetaxel no tratamento de indução de doentes com carcinoma espinocelular (epidermoide) de cabeça e pescoço (SCCHN) foi avaliada no decorrer de um estudo clínico de fase III, multicêntrico, aberto, randomizado (TAX323). Neste estudo, 358 doentes com SCCHN localmente avançado não operável, e um “*performance status*” segundo a Organização Mundial de Saúde 0 ou 1, foram randomizados para um ou dois braços de tratamento. Os doentes do braço do docetaxel (T) receberam 75- mg/m² seguido por cisplatina (P) 75 mg/m² seguida de 5-fluorouracilo (F) 750 mg/m² por dia em perfusão contínua durante 5 dias. Este regime foi administradoa cada três semanas durante 4 ciclos no caso de ocorrência de pelo menos uma resposta *minor* ($\geq 25\%$ de redução do tamanho bidimensional mensurável do tumor) após 2 ciclos. No final da quimioterapia, com um intervalo mínimo de 4 semanas e um intervalo máximo de 7 semanas, os doentes nos quais não se verificou progressão da doença receberam radioterapia (RT) de acordo com os protocolos institucionais durante 7 semanas (TPF/RT). Os doentes do braço comparador receberam cisplatina (P) 100 mg/m² seguida de

5-fluorouracilo 1.000 mg/m² (F) por dia durante 5 dias. Este regime terapêutico foi administrado a cada três semanas durante 4 ciclos no caso de se observar pelo menos uma resposta *minor* ($\geq 25\%$ de redução na quantificação bidimensional do tamanho do tumor) após 2 ciclos. No final da quimioterapia, com um intervalo, mínimo de 4 semanas e um intervalo máximo de 7- semanas, os doentes cuja doença não progrediu receberam radioterapia (RT) durante 7 semanas (PF/RT), de acordo com os protocolos institucionais. Foi administrada terapêutica loco-regional com radiação tanto com o fracionamento convencional (1,8 Gy-2,0 Gy uma vez por dia, 5 dias por semana para uma dose total de 66 a 70 Gy), ou regimes terapêuticos acelerados/hiperfraccionados de terapia de radioterapia (duas vezes por dia, com um intervalo mínimo inter frações de 6 horas, 5 dias por semana). Foi recomendado um total de 7 Gy no caso de regimes acelerados e de 74 Gy para os esquemas hiperfraccionados. Foi permitida a ressecção cirúrgica após quimioterapia, antes ou depois da radioterapia. Os doentes no braço TPF receberam profilaxia antibiótica com 500 mg de ciprofloxacina administrada duas vezes por dia por via oral durante 10 dias, iniciando-se ao dia 5 de cada ciclo, ou equivalente. O objetivo primário neste estudo, a sobrevivência livre de doença (PFS) foi significativamente mais prolongada no braço TPF comparativamente com o braço PF, $p = 0,0042$ (PFS mediana: 11,4 vs 8,3 meses respetivamente) com um tempo total mediano de acompanhamento de 33,7 meses. A sobrevivência mediana global foi também significativamente maior no braço TPF comparativamente com o braço PF (OS mediana 18,6 vs 14,5 meses respetivamente) com uma redução de 28% do risco de mortalidade, $p = 0,0128$. Os resultados de eficácia estão resumidos no quadro seguinte:

Eficácia do docetaxel no tratamento de indução de doentes com carcinoma espinocelular (epidermoide) inoperável de cabeça e pescoço localmente avançado (SCCHN) (Análise da Intenção de Tratar)

Objetivo	Docetaxel+ Cis + 5-FU n = 177	Cis +5-FU n = 181
Mediana da progressão da sobrevivência livre de doença (meses) (IC 95%)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Taxa de Perigosidade Ajustada (IC 95%) *valor p	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Sobrevivência mediana (meses) (IC 95%)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Taxa de risco (IC 95%) **valor p	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Melhor resposta global à quimioterapia (%) (IC 95%) ***valor p	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Melhor resposta global ao tratamento em estudo [quimioterapia +/- radioterapia] (%) (IC 95%) ***valor p	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Duração mediana da resposta à quimioterapia ± radioterapia (meses) (IC 95%)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
Taxa de perigosidade (IC 95%) **valor p	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Um índice de causalidade inferior a 1 é favorável ao regime terapêutico docetaxel + cisplatina+5-FU

*Modelo Cox (ajustamento para a localização primária do tumor, estadios clínicos T e N e PSOMS)

**Teste Logrank

***Teste Qui-quadrado

Parâmetros de qualidade de vida

Os doentes tratados com TPF experienciaram uma deterioração significativamente inferior do seu estado de saúde global comparativamente com os que foram tratados com PF (p=0,01, utilizando a escala EORTC QLQ- C30).

Parâmetros de benefício clínico

A escala de desempenho, subescala para a cabeça e pescoço (PSS HN) destinados a avaliar a percutibilidade do discurso, a capacidade de se alimentar em público, e a normalidade da dieta, foi significativamente favorável ao TPF quando comparado com o PF.

O tempo mediano da primeira deterioração do desempenho segundo critérios da OMS foi significativamente mais prolongado no braço TPF comparativamente com o braço PF. A pontuação de intensidade algica melhorou em ambos os grupos durante o tratamento, indicando uma gestão adequada da dor.

- Indução quimioterapêutica seguida de radioterapia (TAX324)

A segurança e eficácia do docetaxel no tratamento de indução de doentes com carcinoma espinocelular (epidermoide) de cabeça e pescoço (SCCHN) foi avaliada no decorrer de um estudo clínico, de fase III, multicêntrico, aberto, randomizado (TAX324). Neste estudo, foram randomizados para um dos dois braços, 501 doentes, com SCCHN localmente avançado, e um “*performance status*” segundo a Organização Mundial de Saúde de 0 ou 1. A população do estudo compreende doentes com impossibilidade de ressecção da doença, doentes com baixa probabilidade de cura cirúrgica e doentes com possibilidade de preservação do órgão. A avaliação da segurança e eficácia centrou-se apenas nos objetivos de sobrevida, uma vez que o sucesso da preservação do órgão não foi formalmente referido. Os doentes no braço de docetaxel receberam docetaxel (T) 75 mg/m² em perfusão intravenosa ao dia 1 seguida de cisplatina (P) 100 mg/m² administrada por perfusão intravenosa durante 30 minutos a três horas, seguida de perfusão intravenosa contínua de 5-fluorouracilo (F) 1000 mg/m²/dia desde o dia 1 ao dia 4. Os ciclos são repetidos a cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos os doentes que não manifestaram progressão da doença deveriam receber quimioterapia (CRT) de acordo com o protocolo (TPF/CRT). Os doentes no braço comparador receberam cisplatina (P) 100 mg/m² numa perfusão intravenosa com duração de 30 minutos a três horas no dia 1, seguido de perfusão intravenosa contínua de 5-fluorouracilo (F) 1.000 mg/m²/dia do dia 1 ao dia 5. Os ciclos foram repetidos a cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos os doentes que não manifestaram progressão da doença deveriam receber CRT de acordo com o protocolo (PF/CRT). Os doentes em ambos os braços de tratamento seriam sujeitos a 7 semanas de CRT seguida de indução quimioterapêutica com um intervalo mínimo de 3 semanas, nunca excedendo 8 semanas após o início do último ciclo (dia 22 a dia 56 do último ciclo). Durante a radioterapia, foi administrada semanalmente carboplatina (AUC 1,5) por perfusão intravenosa com a duração de uma hora, num máximo de 7 doses. A radiação foi administrada através de um equipamento de megavoltagem utilizando um fracionamento de uma vez por dia (2 Gy por dia, 5 dias por semana durante 7 semanas, para uma dose total de 70-72 Gy). Após a finalização do CRT, poderá considerar-se em qualquer altura a cirurgia no local primário da doença e/ou pescoço. Todos os doentes do braço do estudo que continha docetaxel receberam antibióticos como terapêutica profilática. O objetivo primário de eficácia deste estudo, a sobrevivência global (OS) foi significativamente mais prolongada (teste de log-rank, $p = 0,0058$) com o regime terapêutico que continha docetaxel, comparativamente com PF (OS mediana: 70,6 versus 30,1 meses respetivamente), com 30% de redução do risco de mortalidade comparativamente com PF (taxa de perigosidade (HR) = 0,70, intervalo de confiança a 95% (IC) = 0,54 – 0,90) com uma mediana global de tempo de acompanhamento de 41,9 meses. O objetivo secundário, PFS, demonstrou uma redução do risco de progressão ou morte de 29% e uma melhoria de 22 meses na mediana PFS (35,5 meses para TPF e 13,1 para PF). Foi também estatisticamente significativo com um HR de 0,71; 95% IC 0,56-0,90; teste de log-rank $p = 0,004$. Os resultados relativos á eficácia encontram-se na tabela abaixo:

Eficácia do docetaxel no tratamento de indução de doentes com carcinoma espinocelular (epidermoide) inoperável de cabeça e pescoço localmente avançado (SCCHN) (Análise da Intenção de Tratar)

Objetivo	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Mediana da sobrevivência global (meses) (IC 95%)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Taxa de Perigosidade: (IC 95%) *valor p	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
PFS mediana (meses) (IC 95%)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Taxa de perigosidade: (IC 95%) **valor p	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Melhor resposta global (CR + PR) à quimioterapia (%) (IC 95%) ***valor p	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Melhor resposta global (CR + PR) ao tratamento em estudo [quimioterapia +/- quimioradioterapia] (%) (IC 95%) ***valor p	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Um índice de causalidade inferior a 1 é favorável ao regime terapêutico docetaxel + cisplatina + fluorouracilo

*teste de log-rank não ajustado

**teste log-rank não ajustado para comparações múltiplas

***Teste Qui-quadrado, não ajustado para comparações múltiplas

NA – não aplicável

População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento renunciou à obrigação de submissão dos resultados de estudos com Docetaxel Zentiva no carcinoma da mama, carcinoma do pulmão de células não pequenas, carcinoma da próstata, carcinoma gástrico e carcinoma da cabeça e pescoço, não incluindo o carcinoma nasofaríngeo menos diferenciado de Tipo II e III para todos os subgrupos da população pediátrica (ver secção 4.2 para informação sobre o uso em pediatria).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A farmacocinética do docetaxel foi avaliada em doentes com carcinomas incluídos nos estudos da fase- I, após administração de 20-115 mg/m². O perfil cinético do docetaxel é independente da dose e corresponde a um modelo de farmacocinética de três compartimentos com semividas para as fases α , β e γ de 4 min, 36 min e 11,1 h, respetivamente. A fase tardia é devida, em parte, a um efluxo relativamente lento do docetaxel do compartimento periférico.

Distribuição

Após a administração de uma dose de 100 mg/m² numa perfusão de uma hora obtém-se uma concentração plasmática máxima de 3,7 µg/ml com uma AUC correspondente a 4,6 h·µg/ml. Os valores medianos para a depuração total e para o volume de distribuição no estado de equilíbrio foram de 21 l/h/m² e 113 l, respetivamente. A variação interindividual na depuração total foi cerca de 50%. O docetaxel está ligado às proteínas plasmáticas em mais de 95%.

Eliminação

Realizou-se um estudo com ^{14}C -docetaxel em três doentes com carcinomas. O docetaxel foi eliminado tanto pela urina como pelas fezes, após metabolismo oxidativo do grupo éster ter-butilo mediado pelo citocromo P450; ao fim de sete dias, as excreções urinária e fecal corresponderam a cerca de 6% e 75% da radioatividade administrada, respetivamente. Cerca de 80% da radioatividade recuperada nas fezes foi excretada nas primeiras 48 horas sob a forma de 1 metabolito inativo principal, 3 metabolitos inativos menores e quantidades muito pequenas de medicamento inalterado.

Populações especiais

Idade e género

A análise de farmacocinética populacional foi realizada em 577 doentes que receberam docetaxel. Os parâmetros farmacocinéticos obtidos neste modelo foram muito semelhantes aos obtidos nos estudos da fase I. Os parâmetros farmacocinéticos do docetaxel não sofreram alterações com a idade ou o sexo dos doentes.

Afeção hepática

Num pequeno número de doentes (n=23), com valores bioquímicos indicadores de afeção hepática ligeiro a moderado (ALT, AST $\geq 1,5$ vezes o LSN associado a fosfatase alcalina $\geq 2,5$ vezes o LSN), a depuração total diminuiu em média 27% (ver a secção 4.2).

Retenção de líquidos

A depuração do docetaxel não foi alterada nos doentes com retenção de líquidos ligeira a moderada e não existem dados sobre doentes com retenção de líquidos grave.

Terapêutica de associação

Doxorrubicina

Quando administrado em associação, o docetaxel não influencia a depuração da doxorrubicina nem os níveis plasmáticos do doxorrubicinol (um metabolito da doxorrubicina). A farmacocinética de docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida não foi influenciada pela sua coadministração.

Capecitabina

Estudos de fase I, destinados a avaliar o efeito da capecitabina nos parâmetros farmacocinéticos do docetaxel, e vice-versa, não mostrou a existência de qualquer efeito da capecitabina nos parâmetros farmacocinéticos do docetaxel (C_{\max} e AUC) nem de qualquer efeito do docetaxel nos parâmetros farmacocinéticos do principal metabolito da capecitabina, o 5-DFUR.

Cisplatina

A depuração do docetaxel na terapêutica de associação com cisplatina foi semelhante à observada após monoterapia. O perfil farmacocinético da cisplatina administrada pouco depois da perfusão de docetaxel é semelhante ao observado com cisplatina isolada.

Cisplatina e 5-fluorouracilo

A administração do docetaxel associado com a cisplatina e o 5-fluorouracilo em 12 doentes com tumores sólidos, não influenciou a farmacocinética de cada medicamento.

Prednisona e dexametasona

O efeito da prednisona na farmacocinética do docetaxel administrado com a pré-medicação padrão de dexametasona foi estudado em 42 doentes.

Prednisona

Não se observou qualquer efeito da prednisona na farmacocinética do docetaxel.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foi estudado o potencial carcinogénico do docetaxel.

O docetaxel demonstrou ser mutagénico *in vitro* no teste dos micronúcleos e de aberrações cromossómicas em células CHO K1 e *in vivo* no teste dos micronúcleos realizado em ratinhos. Contudo, não induziu mutagenicidade no teste de Ames ou no estudo de mutação genética CHO/HGPRT. Estes resultados estão em conformidade com a atividade farmacológica do docetaxel.

Os efeitos indesejáveis observados a nível dos testículos dos roedores nos estudos de toxicidade, sugerem que o docetaxel pode reduzir a fertilidade masculina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Polissorbato 80
Etanol anidro
Ácido cítrico

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

3 anos

Após abertura do frasco para injetáveis

Cada frasco para injetável destina-se a uma única utilização e deve ser utilizado imediatamente após abertura. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante o período de utilização são da responsabilidade do utilizador.

Após adição ao saco de perfusão

De um ponto de vista microbiológico, a reconstituição/diluição tem de decorrer em condições assépticas e controladas e o medicamento deve ser utilizado imediatamente. No caso de não ser utilizado imediatamente, o tempo e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

Após ter sido efetuada a adição ao saco de perfusão de acordo com as recomendações, no caso de conservação da solução para perfusão de docetaxel a temperatura inferior a 25°C, a sua estabilidade é de 6 horas. A solução deverá ser utilizada dentro de 6 horas (incluindo a hora de administração intravenosa da perfusão).

Adicionalmente, foi demonstrada a estabilidade química e física da solução para perfusão durante a utilização por um período de 48 horas, quando conservada entre 2°C e 8°C, adicionada em sacos não contendo PVC e preparada conforme recomendado.

A solução para perfusão de docetaxel é uma solução supersaturada, pelo que pode cristalizar com o passar do tempo. No caso de aparecimento de cristais, a solução não deve ser utilizada e tem de ser eliminada.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para condições de conservação do medicamento diluído, ver a secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de 7 ml de vidro (tipo I) transparente, com um selo de alumínio magenta e uma cápsula magenta descartável contendo 4 ml de concentrado.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O Docetaxel Zentiva é um medicamento antineoplásico e, tal como outros compostos potencialmente tóxicos, deverá ser tomada precaução no seu manuseamento preparação das soluções de Docetaxel Zentiva. Recomenda-se, por isso, a utilização de luvas.

Se o Docetaxel Zentiva concentrado, a solução de pré-mistura ou a solução para perfusão entrarem em contacto com a pele, lave-a imediata e cuidadosamente com água e sabão. Se o Docetaxel Zentiva concentrado, a solução de pré-mistura ou a solução para perfusão entrarem em contacto com membranas mucosas, lave-as imediatamente e cuidadosamente com água.

Preparação da solução para administração intravenosa

Preparação da solução para perfusão

NÃO utilize com este medicamento (Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml concentrado para solução para perfusão, que contém apenas 1 frasco para injetáveis) outros medicamentos contendo docetaxel cuja apresentação consista em 2 frascos para injetáveis (concentrado e solvente).

O Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml concentrado para solução para perfusão NÃO necessita de diluição prévia com um solvente e está pronta a adicionar à solução de perfusão.

Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização e deve ser utilizado imediatamente.

Se os frascos para injetáveis forem conservados no frigorífico, deixe permanecer durante 5 minutos abaixo de 25°C o número necessário de embalagens de Docetaxel Zentiva concentrado para solução para perfusão antes de estas serem utilizadas. Poderá ser necessário mais do que um frasco para injetáveis de Docetaxel Zentiva concentrado para solução para perfusão para obter a dose requerida para o doente. Usando uma seringa calibrada, retire assepticamente a quantidade requerida de Docetaxel Zentiva concentrado para solução para perfusão com uma agulha 21G.

No frasco para injetáveis de Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml a concentração de docetaxel é de 20 mg/ml.

O volume requerido de Docetaxel Zentiva concentrado para solução para perfusão terá de ser injetado através de uma injeção única (uma perfuração) num saco ou frasco de perfusão de 250 ml contendo uma solução para injetáveis de glucose a 5% ou de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Se for requerida uma dose superior a 190 mg de docetaxel, utilize um volume superior de veículo de perfusão, de forma a não ultrapassar a concentração de 0,74 mg/ml de docetaxel.

Misture o conteúdo do saco ou frasco de perfusão agitando por rotação manual.

A solução do saco de perfusão deve ser utilizada dentro de 4 horas a uma temperatura inferior a 25°C incluindo durante a hora em que decorre a perfusão ao doente.
Tal como todos os produtos de uso parentérico, a solução para perfusão de Docetaxel Zentiva deve ser inspecionadas visualmente antes do uso, sendo rejeitadas as soluções contendo precipitação.

Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s., U kabelovny 130, 102 37 Prague 10, República Checa

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/384/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de abril de 2007

Data da última renovação: 20 de abril de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contém 20 mg de docetaxel (como trihidrato).

Um frasco para injetáveis de 8 ml de concentrado contém 160 mg de docetaxel.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada frasco para injetáveis de concentrado contém 4 ml de etanol anidro (3,16 g).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

O concentrado é uma solução amarela pálida a amarela-acastanhada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Carcinoma da mama

O Docetaxel Zentiva em associação com a doxorrubicina e ciclofosfamida está indicado no tratamento adjuvante de doentes com:

- carcinoma da mama operável com gânglios positivos
- carcinoma da mama operável com gânglios negativos

Em doentes com carcinoma da mama operável com gânglios negativos, o tratamento adjuvante deverá ser restrito a doentes elegíveis para receber quimioterapia de acordo com os critérios estabelecidos a nível internacional para a tratamento primário do carcinoma da mama precoce (ver secção 5.1)

O Docetaxel Zentiva em associação com a doxorrubicina está indicado no tratamento de doentes com carcinoma da mama localmente avançado ou metastático, que não receberam terapêutica citotóxica anterior para este estadio da doença.

O Docetaxel Zentiva em monoterapia está indicado no tratamento de doentes com carcinoma da mama localmente avançado ou metastático, que não responderam à terapêutica citotóxica. A quimioterapia anterior deve ter incluído uma antraciclina ou um fármaco alquilante.

O Docetaxel Zentiva em associação com trastuzumab está indicado no tratamento de doentes com carcinoma da mama metastático cujos tumores apresentam sobre-expressão de HER2, e que não receberam quimioterapia anterior para a doença metastática.

O Docetaxel Zentiva em associação com a capecitabina está indicado no tratamento de doentes com carcinoma da mama localmente avançado ou metastático, que não responderam à terapêutica citotóxica. A quimioterapia anterior deve ter incluído uma antraciclina.

Carcinoma do pulmão de células não-pequenas

O Docetaxel Zentiva está indicado no tratamento de doentes com carcinoma do pulmão de células não-pequenas localmente avançado ou metastático, após falha de quimioterapia anterior.

O Docetaxel Zentiva em associação com cisplatina está indicado no tratamento de doentes com carcinoma do pulmão de células não-pequenas localmente avançado não operável ou metastático, que não receberam quimioterapia anterior para este estadio da doença.

Carcinoma da próstata

O Docetaxel Zentiva em associação com a prednisona ou prednisolona está indicado no tratamento de doentes com carcinoma da próstata metastático hormono-resistente.

Adenocarcinoma gástrico

O Docetaxel Zentiva em associação com a cisplatina e 5-fluorouracilo está indicado no tratamento de doentes com adenocarcinoma gástrico metastizado, incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica, que não receberam quimioterapia prévia para a doença metastática.

Carcinoma da cabeça e pescoço

O Docetaxel Zentiva em associação com a cisplatina e 5-fluorouracilo está indicado no tratamento de indução de doentes com carcinoma espinocelular (epidermoide), localmente avançado de cabeça e pescoço.

4.2 Posologia e modo de administração

O uso de docetaxel deve ser restrito a unidades especializadas na administração de quimioterapia citotóxica e só deve ser administrado sob a supervisão dum médico com experiência no uso de quimioterapia antineoplásica (ver secção 6.6).

Posologia:

Para o carcinoma da mama, de células não-pequenas do pulmão, gástrico e cabeça e pescoço, uma pré-medicação constituída por um corticosteroide oral, tal como a dexametasona na dose de 16 mg/dia (p.ex. 8 mg 12/12 horas) durante 3 dias, com início no dia anterior à administração do docetaxel, salvo se contraindicada, pode ser utilizada (ver a secção 4.4). Para o carcinoma da próstata, dado o uso concomitante de prednisona ou prednisolona, o regime de pré-medicação recomendado é 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas e 1 hora antes da perfusão de docetaxel (ver a secção 4.4).

Pode utilizar-se administração profilática de G-CSF para diminuir o risco de toxicidade hematológica.

O docetaxel é administrado em perfusão de uma hora de três em três semanas

Carcinoma da mama

No tratamento adjuvante do carcinoma da mama operável com gânglios positivos e gânglios negativos, a dose recomendada de docetaxel é 75 mg/m², administrados 1 hora após doxorrubicina a 50 mg/m² e ciclofosfamida a 500 mg/m² de três em três semanas durante 6 ciclos (regime TAC) (ver também Ajustes da dose durante o tratamento).

Para o tratamento de doentes com carcinoma da mama localmente avançado ou metastático a dose recomendada de docetaxel em monoterapia é de 100 mg/m². No tratamento de primeira linha, administra-se o docetaxel na dose de 75 mg/m² em terapêutica combinada com doxorrubicina (50 mg/m²).

Em associação com trastuzumab, a dose recomendada de docetaxel é 100 mg/m² de três em três semanas, com o trastuzumab administrado semanalmente. No estudo referencial a perfusão inicial de docetaxel foi começada no dia seguinte à primeira administração de trastuzumab. As doses

subsequentes de docetaxel foram administradas imediatamente após a conclusão da perfusão de trastuzumab, se a dose anterior de trastuzumab fosse bem tolerada. Para a dose e administração de trastuzumab, consulte o resumo das características do medicamento trastuzumab.

Em associação com a capecitabina, a dose recomendada de docetaxel é 75 mg/m² de três em três semanas, combinada com capecitabina a 1250 mg/m² duas vezes por dia (dentro dos 30- minutos após uma refeição) durante 2 semanas, seguidas dum período de descanso de 1 semana. Para o cálculo da dose de capecitabina de acordo com a superfície corporal, consulte o resumo das características do medicamento da capecitabina.

Carcinoma do pulmão de células não-pequenas

Em doentes sem quimioterapia anterior com carcinoma do pulmão de células não-pequenas, a posologia recomendada é de 75 mg/m² de docetaxel seguidos imediatamente por 75 mg/m² de cisplatina durante 30-60 minutos. Para o tratamento após falha de quimioterapia anterior com base em compostos de platina, a dose recomendada é de 75 mg/m², em monoterapia.

Carcinoma da próstata

A dose recomendada de docetaxel é 75 mg/m². Uma dose de 5 mg de prednisona ou prednisolona é administrada por via oral duas vezes ao dia continuamente (ver secção 5.1).

Adenocarcinoma Gástrico

A dose recomendada de docetaxel é de 75 mg/m² durante 1 hora de perfusão, seguida de 75 mg/m² de cisplatina durante 1 a 3 horas de perfusão (ambos apenas no dia 1), seguidos de 750 mg/m² de 5-fluorouracilo por dia administrado por perfusão contínua de 24 horas durante 5 dias, iniciada após a perfusão de cisplatina. O tratamento é repetido a cada três semanas. Os doentes devem receber pré-medicação com antieméticos e hidratação apropriada para a administração de cisplatina. Deve ser feito tratamento profilático de G-CSF para minimizar o risco de toxicidade hematológica (ver também Ajustes da dose durante o tratamento).

Carcinoma da cabeça e pescoço

Os doentes devem receber pré-medicação com antieméticos e hidratação apropriada (antes e depois da administração de cisplatina). A administração profilática de G-CSF pode ser utilizada para minimizar o risco de toxicidade hematológica. Foi administrada profilaxia antibiótica a todos os doentes do braço contendo docetaxel dos estudos TAX 323 e TAX 324.

- Indução de quimioterapia seguida de radioterapia (TAX 323)
Para o tratamento de indução de doentes com carcinoma espinocelular (epidermoide) inoperável, localmente avançado de cabeça e pescoço (SCCHN) a dose recomendada de docetaxel é de 75 mg/m² por perfusão durante 1 hora, seguida de cisplatina 75 mg/m² durante 1 hora, no primeiro dia, seguida de perfusão contínua de 750 mg/m² diários de 5-fluorouracilo durante cinco dias. Este regime terapêutico é administrado a cada 3 semanas durante 4 ciclos. Após a quimioterapia, os doentes devem receber radioterapia.
- Indução de quimioterapia seguida de radioterapia (TAX 324)
Para o tratamento de indução de doentes com carcinoma espinocelular epidermoide localmente avançado (tecnicamente não ressecável, com baixa probabilidade de cura cirúrgica e com o objetivo de preservação do órgão) de cabeça e pescoço (SCCHN), a dose recomendada de docetaxel é de 75 mg/m² por perfusão durante 1 hora no primeiro dia, seguida de 100 mg/m² de cisplatina administrada em perfusão com duração de 30 minutos a 3 horas, seguida de 5-fluorouracilo 1.000 mg/m²/dia em perfusão contínua do dia 1 ao dia 4. Este regime é administrado a cada 3 semanas durante 3 ciclos. Após a finalização da quimioterapia, os doentes deverão receber quimioradioterapia.

Para ajustes de posologia de cisplatina e 5-fluorouracilo, consulte os respetivos resumos das características do medicamento.

Ajustes da dose durante o tratamento

Em geral

Docetaxel deve ser administrado quando a contagem de neutrófilos é $\geq 1.500 /\text{mm}^3$.

Nos doentes que tenham experimentado neutropénia febril, contagem de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ durante mais de uma semana, reações cutâneas graves ou cumulativas, ou neuropatia periférica grave durante o tratamento com docetaxel, a dose de docetaxel deve ser reduzida de $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ para $75 \text{ mg}/\text{m}^2$, e/ou de $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ para $60 \text{ mg}/\text{m}^2$. Se o doente continuar a apresentar as mesmas reações com a dose de $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ o tratamento deverá ser interrompido.

Tratamento adjuvante do carcinoma da mama

Em doentes que receberam tratamento adjuvante para o carcinoma da mama com docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamida deve considerar-se a profilaxia primária com G-CSF. Nos doentes que manifestaram neutropenia febril e/ou infeção neutropénica, a dose de docetaxel deverá ser reduzida para $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ em todos os ciclos subsequentes (ver secções 4.4. e 4.8). Doentes que experimentam estomatite de Grau 3 ou 4 devem ter a sua dose reduzida para $60 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Em associação com cisplatina

Nos doentes que recebem inicialmente $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ docetaxel em associação com cisplatina e cujo nadir do número de plaquetas durante o ciclo de terapia anterior foi $< 25.000 /\text{mm}^3$, ou em doentes que experimentaram neutropénia febril, ou em doentes com toxicidades não hematológica graves, a dose de docetaxel nos ciclos subsequentes deve ser reduzida para $65 \text{ mg}/\text{m}^2$. Para os ajustes da dose de cisplatina, ver o resumo das características do medicamento correspondente.

Em associação com a capecitabina

- Para os ajustes da dose de capecitabina quando associada com docetaxel, consulte o resumo das características do medicamento da capecitabina.
- Para os doentes que desenvolvam pela primeira vez toxicidade de Grau 2 que persista até à altura do tratamento seguinte com docetaxel/capecitabina, deve-se adiar o tratamento até resolução para Grau 0-1, e retomar com 100% da dose original.
- Para os doentes que desenvolvam pela segunda vez toxicidade de Grau 2 ou pela primeira vez toxicidade de Grau 3, em qualquer momento durante o ciclo de tratamento, adiar o tratamento até resolução para Grau 0-1, e então retomar com docetaxel a $55 \text{ mg}/\text{m}^2$.
- Para quaisquer manifestações subsequentes de toxicidade, ou em caso de qualquer toxicidade de Grau 4, deve-se descontinuar a administração de docetaxel.

Para os ajustes da dose de trastuzumab, consulte o resumo das características do medicamento de trastuzumab.

Em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo

Se ocorrer um episódio de neutropénia febril, neutropénia prolongada ou infeção neutropénica, apesar do uso de G-CSF, a dose de docetaxel deve ser reduzida de 75 para $60 \text{ mg}/\text{m}^2$. Se ocorrerem episódios subsequentes de neutropénia complicada, a dose de docetaxel deve ser reduzida de 60 para $45 \text{ mg}/\text{m}^2$. No caso de trombocitopenia de Grau 4 a dose de docetaxel deve ser reduzida de 75 para $60 \text{ mg}/\text{m}^2$. Os doentes não devem ser tratados novamente com ciclos subsequentes de docetaxel até à recuperação do nível de neutrófilos para > 1.500 células/ mm^3 e de plaquetas para > 100.000 células/ mm^3 . Se a toxicidade persistir o tratamento deve ser suspenso (ver secção 4.4).

Ajustes de posologia recomendados para toxicidades em doentes tratados com docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo (5-FU):

Toxicidade	Ajuste da dose
Diarreia grau 3	Primeiro episódio: reduzir a dose de 5-FU em 20% Segundo episódio: reduzir a dose de docetaxel em 20%
Diarreia grau 4	Primeiro episódio: reduzir a dose de 5-FU e de docetaxel em 20% Segundo episódio: descontinuar o tratamento
Estomatite/mucosite grau 3	Primeiro episódio: reduzir dose de 5-FU em 20% Segundo episódio: parar apenas a administração de 5-FU em todos

	os ciclos subsequentes Terceiro episódio: reduzir a dose de docetaxel em 20%
Estomatite/mucosite grau 4	Primeiro episódio: parar apenas a administração de 5-FU em todos os ciclos subsequentes Segundo episódio: reduzir a dose de docetaxel em 20%

Para ajustes das doses de cisplatina e 5-fluorouracilo, consulte os respetivos resumos das características do medicamento.

No estudo clínico pivot SCCHN aos doentes que experimentaram neutropénia complicada (incluindo neutropénia prolongada, neutropénia febril, ou infeção), foi recomendado utilizar G-CSF para se obter cobertura profilática (p.ex. dia 6-15) em todos os ciclos subsequentes.

Populações especiais:

Doentes com afeção hepática

Com base nos dados de farmacocinética de docetaxel 100 mg/m² em monoterapia, em doentes que apresentem simultaneamente aumentos das transaminases (ALT e/ou AST) maiores que 1,5 vezes o limite superior do intervalo normal (LSN) e da fosfatase alcalina maiores que 2,5 vezes o LSN, a dose recomendada de docetaxel é de 75 mg/m² (ver as secções 4.4 e 5.2). Nos doentes com bilirrubina sérica >LSN e/ou ALT e AST >3,5 vezes o LSN associado a fosfatase alcalina >6 vezes o LSN, não é possível recomendar uma redução da dose, e o docetaxel não deverá ser utilizado, salvo se estritamente indicado.

Em associação com a cisplatina e o 5-fluorouracilo para o tratamento de doentes com adenocarcinoma gástrico, o estudo clínico determinante excluiu doentes com ALT e/ou AST >1,5 x LSN, associado a fosfatase alcalina >2,5 x LSN e bilirrubina >1 x LSN. Nestes doentes não é recomendada a redução de dose e o docetaxel só deve ser administrado quando estritamente indicado. Não se dispõe de dados em doentes com afeção hepática tratados com docetaxel em terapêutica de associação nas outras indicações.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Docetaxel Zentiva no carcinoma nasofaríngeo em crianças com idade entre 1 mês e menos de 18 anos ainda não foi estabelecida.

Não existe utilização relevante de Docetaxel Zentiva na população pediátrica na indicação carcinoma da mama, carcinoma do pulmão de células não pequenas, carcinoma da próstata, carcinoma gástrico e carcinoma da cabeça e pescoço, não incluindo o carcinoma nasofaríngeo menos diferenciado de tipo II e III.

Populações idosas

Com base nos resultados de farmacocinética obtidos, não há quaisquer instruções especiais para a utilização do docetaxel na população idosa.

Em associação com a capecitabina, em doentes com 60 anos de idade ou mais, recomenda-se uma redução da dose de capecitabina para 75% (ver o resumo das características do medicamento da capecitabina).

Modo de administração

Para instruções acerca da preparação ou administração do medicamento, ver secção 6.6

4.3 Contraindicações

Reações de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com contagens basais de neutrófilos <1.500 células/mm³.

Doentes com afeção hepática grave (ver as secções 4.2 e 4.4).

Também são aplicáveis as contraindicações de outros medicamentos, quando associados ao docetaxel.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Para o carcinoma da mama ou do pulmão de células não-pequenas uma pré-medicação constituída por um corticosteroide oral, tal como a dexametasona na dose de 16 mg/dia (p.ex. 8 mg 12/12 horas) durante 3 dias, com início no dia anterior à administração do docetaxel, salvo se contraindicada, pode reduzir a incidência e a gravidade da retenção de líquidos, bem como a gravidade das reações de hipersensibilidade. Para o carcinoma da próstata, o regime de pré-medicação recomendado é 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas e 1 hora antes da perfusão de docetaxel (ver a secção 4.2).

Hematologia

A neutropenia é o efeito secundário mais frequentemente observado com o docetaxel. Os valores mínimos de neutrófilos ocorrem, em mediana, ao fim de 7 dias, mas este intervalo pode ser mais curto em doentes já sujeitos a terapêuticas anteriores intensas. Deve realizar-se uma monitorização frequente de hemogramas completos em todos os doentes tratados com docetaxel. Os doentes não deverão voltar a receber docetaxel até que os neutrófilos recuperem para um nível $\geq 1.500 /\text{mm}^3$ (ver a secção 4.2).

Em caso de ocorrência duma neutropenia grave ($<500 /\text{mm}^3$ durante sete ou mais dias) no decurso do tratamento com docetaxel, recomenda-se uma redução da dose nos ciclos subsequentes ou a utilização de medidas de suporte adequadas (ver a secção 4.2).

Em doentes tratados com docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo (TCF), a taxa de ocorrência de neutropenia febril e infeção neutropénica foi mais baixa em doentes que receberam profilaxia com G-CSF. Doentes tratados com TCF devem receber tratamento profilático de G-CSF para minimizar o risco de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada ou infeção neutropénica). Os doentes a receberem TCF devem ser cuidadosamente vigiados (ver secções 4.2 e 4.8).

Em doentes tratados com docetaxel em associação com doxorubicina e ciclofosfamida (TAC), a taxa de ocorrência de neutropenia febril e infeção neutropénica foi mais baixa em doentes que receberam profilaxia com G-CSF. Deverá considerar-se a profilaxia primária com G-CSF em doentes a receber tratamento adjuvante com TAC para o carcinoma da mama para mitigar o risco de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada ou infeção neutropénica). Os doentes a receberem TAC devem ser cuidadosamente vigiados (ver secção 4.2 e 4.8).

Reações gastrointestinais

Recomenda-se precaução em doentes com neutropenia, particularmente em risco de desenvolver complicações gastrointestinais. Embora a maioria dos casos tenham ocorrido durante o primeiro ou segundo ciclo de regime contendo docetaxel, a enterocolite pode desenvolver-se a qualquer momento e pode conduzir à morte desde o início da reação. Os doentes devem ser monitorados de perto para manifestações precoces de toxicidade gastrointestinal grave (ver secções 4.2, 4.4 Hematologia e 4.8).

Reações de hipersensibilidade

Os doentes devem ser vigiados cuidadosamente quanto a reações de hipersensibilidade, em especial durante a primeira e segunda perfusões. Poderão ocorrer reações de hipersensibilidade alguns minutos após o início da perfusão de docetaxel, devendo portanto estar disponíveis recursos para o tratamento de hipotensão e broncospasmo. Caso ocorram reações de hipersensibilidade, sintomas ligeiros tais como rubor ou reações cutâneas localizadas, não será necessário interromper o tratamento. No entanto, em caso de reações graves, tais como hipotensão grave, broncospasmo, ou erupção/eritema generalizado, deverá interromper-se imediatamente a administração de docetaxel, instituindo-se uma terapêutica adequada. O docetaxel não deverá ser novamente administrado a doentes que desenvolveram reações de hipersensibilidade graves. Os doentes que tenham desenvolvido anteriormente reações de hipersensibilidade ao paclitaxel podem correr o risco de desenvolver reações de hipersensibilidade ao

docetaxel, podendo estas ser mais exacerbadas. Estes doentes deverão ser monitorizados durante o início da terapêutica com docetaxel.

Reações cutâneas

Têm sido observados eritemas cutâneos localizados nas extremidades (palma das mãos e planta dos pés), com edema seguido de descamação. Foram notificados sintomas graves, tais como erupção seguida de descamação que levaram à interrupção ou suspensão do tratamento com docetaxel (ver a secção 4.2).

Retenção de líquidos

Doentes com retenção de líquidos grave, tal como derrame pleural, derrame pericárdico e ascite devem ser vigiados cuidadosamente.

Doenças Respiratórias

Síndrome de dificuldade respiratória aguda, pneumonia intersticial/pneumonite, doença pulmonar intersticial, fibrose pulmonar e insuficiência respiratória têm sido notificados e podem ser associados a morte. Foram notificados casos de pneumonite por radiação em doentes a fazer radioterapia concomitante.

Em caso de desenvolvimento de novos sintomas pulmonares ou agravamento, os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente, avaliados de imediato e tratados apropriadamente. É recomendada a interrupção da terapêutica com docetaxel até ao diagnóstico ser conhecido. O início precoce dos cuidados paliativos podem ajudar a melhorar o estado do doente. O benefício de reiniciar o tratamento com docetaxel deve ser cuidadosamente avaliado.

Doentes com afeção hepática

Nos doentes tratados com docetaxel em monoterapia na dose de 100 mg/m^2 que apresentem transaminases séricas (ALT e/ou AST) superiores a 1,5 vezes o LSN em simultâneo com níveis de fosfatase alcalina superiores a 2,5 vezes o LSN, existe um risco aumentado de ocorrência de reações adversas graves tais como morte tóxica incluindo sépsis e hemorragias gastrointestinais que podem ser fatais, neutropenia febril, infeções, trombocitopenia, estomatites e astenia. Portanto a dose recomendada de docetaxel nos doentes com testes da função hepática (TFH) elevados é de 75 mg/m^2 e os TFH devem-se efetuar no início da terapêutica e antes de cada ciclo (ver a secção 4.2).

Nos doentes com níveis de bilirrubina sérica $>\text{LSN}$ e/ou ALT e AST $>3,5$ vezes o LSN em simultâneo com fosfatase alcalina >6 vezes o LSN, não é possível recomendar uma redução da dose, e o docetaxel não deverá ser utilizado, salvo se estritamente indicado.

Em associação com a cisplatina e o 5-fluorouracilo para o tratamento de doentes com adenocarcinoma gástrico, o estudo clínico determinante excluiu doentes com ALT e/ou AST $>1,5 \times \text{LSN}$, associado a fosfatase alcalina $>2,5 \times \text{LSN}$ e bilirrubina $>1 \times \text{LSN}$. Nestes doentes não é recomendada a redução de dose e o docetaxel só deve ser administrado quando estritamente indicado. Não se dispõe de dados em doentes com afeção hepática tratados com docetaxel em terapêutica de associação nas outras indicações.

Doentes com afeção renal

Não existem dados disponíveis em doentes com afeção renal grave tratados com docetaxel.

Sistema nervoso

O aparecimento de neurotoxicidade periférica grave requer uma redução da dose (ver a secção 4.2).

Toxicidade cardíaca

Foi observada insuficiência cardíaca em doentes que receberam docetaxel em associação com trastuzumab, em particular na sequência de quimioterapia contendo antraciclina (doxorubicina e epirrubina). Esta pode ser moderada a grave e tem sido associada a morte (ver secção 4.8).

Quando os doentes são candidatos para tratamento com docetaxel em associação com trastuzumab, devem ser sujeitos a uma avaliação cardíaca inicial. A função cardíaca deve ser também monitorizada durante o tratamento (p.ex. de três em três meses) para ajudar a identificar doentes que possam desenvolver disfunções cardíacas. Para mais detalhes consulte o resumo das características do medicamento de trastuzumab.

Nos doentes em tratamento com docetaxel em regimes de combinação incluindo doxorubicina, 5-fluorouracilo e/ou ciclofosfamida foram notificadas arritmias ventriculares incluindo taquicardia ventricular (por vezes fatal).

(Ver secção 4.8.).

Recomenda-se monitorização adicional da função cardíaca.

Afeções oculares

O edema macular cistóide (EMC) tem sido notificado em doentes sob terapêutica com docetaxel. Os doentes com insuficiência visual devem ser submetidos imediatamente a um exame oftalmológico completo. Caso seja diagnosticado EMC, o tratamento com docetaxel deve ser descontinuado e deve-se iniciar um novo tratamento apropriado (ver secção 4.8).

Segundo tumor primário

Foram notificados segundos tumores primários quando o docetaxel foi administrado em associação com tratamentos anticancerígenos que se sabe estarem associados a segundos tumores primários. Os segundos tumores primários (incluindo leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásica e linfoma não-Hodgkin) podem ocorrer vários meses ou anos após o tratamento com docetaxel. Os doentes devem ser monitorizados quanto a segundos tumores primários (ver secção 4.8).

Outros

Devem ser tomadas medidas contraceptivas tanto por homens como por mulheres durante o tratamento e, no caso dos homens até pelo menos 6 meses após o fim da terapêutica (ver secção 4.6).

O uso concomitante de docetaxel com inibidores fortes do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina e voriconazol) deve ser evitado (ver secção 4.5).

Precauções adicionais para uso no tratamento adjuvante do carcinoma da mama

Neutropénia complicada

Para os doentes que experimentam neutropénia complicada (neutropénia prolongada, neutropénia febril, ou infeção), deve considerar-se o uso de G-CSF e uma redução da dose (ver secção 4.2).

Reações gastrointestinais

Sintomas tais como dor e sensibilidade abdominal precoce, febre, diarreia, com ou sem neutropénia, podem ser manifestações precoces de toxicidade gastrointestinal grave e devem ser avaliados e tratados prontamente.

Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas de insuficiência cardíaca congestiva durante o tratamento e o período de acompanhamento. Em doentes tratados com o regime TAC para o

carcinoma da mama com gânglios positivos, o risco de ICC demonstrou ser superior durante o primeiro ano após o tratamento (ver secções 4.8 e 5.1).

Doentes com 4+ gânglios

Como o benefício observado em doentes com 4+ gânglios não foi estatisticamente significativo na sobrevivência livre de doença (SLD) e na sobrevivência global (SG), a relação positiva risco/benefício do TAC para os doentes com 4+ gânglios não foi completamente demonstrada na análise final (ver secção 5.1).

População idosa

Não há dados disponíveis em doentes com idade >70 anos sobre o uso de docetaxel em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida.

Dos 333 doentes tratados com docetaxel de três em três semanas num estudo no carcinoma da próstata, 209 doentes tinham idade igual ou superior a 65 anos e 68 doentes tinham mais de 75 anos. Nos doentes tratados com docetaxel de 3 em 3 semanas, a incidência de conseqüentes alterações nas unhas ocorreu com uma frequência $\geq 10\%$ mais elevada em doentes com idade igual ou superior a 65 anos em comparação com os doentes mais novos. A incidência de febre, diarreia, anorexia e edema periférico ocorreu com uma frequência $\geq 10\%$ mais elevada em doentes com idade igual ou superior a 75 anos face aos doentes com menos de 65 anos.

Entre os 300 doentes (221 doentes na fase III do estudo e 79 doentes na fase II) tratados com docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo, no estudo do carcinoma gástrico, 74 tinham 65 anos de idade ou mais e 4 doentes tinham 75 anos de idade ou mais. A frequência de incidência dos seguintes acontecimentos adversos (todos os graus) foi mais elevada em $\geq 10\%$ nos doentes com 65 ou mais anos do que nos doentes mais novos: letargia, estomatite, infeção neutropénica. A incidência de efeitos indesejáveis graves foi mais elevada nas populações idosas em comparação com os mais novos.

As populações idosas tratadas com TCF devem ser cuidadosamente vigiadas.

Excipientes

Este medicamento contém 50% vol em etanol anidro (álcool), i.e. até 3,16 g de etanol anidro por frasco para injetáveis, o que equivale a 80 ml de cerveja ou a 33 ml de vinho.

É nocivo para indivíduos que sofram de alcoolismo.

Este facto deve ser tido em consideração no caso de mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e grupos de risco elevado, tais como doentes com afeção hepática, ou com epilepsia.

Deve ter-se em consideração possíveis efeitos no sistema nervoso central.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A quantidade de álcool neste medicamento poderá causar alterações no efeito de outros medicamentos.

Estudos *in vitro* mostraram que o metabolismo do docetaxel pode ser modificado pela administração concomitante de compostos que induzam, inibam ou sejam metabolizados pela citocromo P450-3A (e assim possam inibir a enzima competitivamente), tais como ciclosporina, cetoconazol e eritromicina. Por conseguinte, deverão tomar-se precauções no tratamento de doentes com esta terapêutica concomitante, visto haver um potencial para uma interação significativa.

Em caso de combinação com inibidores do CYP3A4, a ocorrência de reacções adversas ao docetaxel pode aumentar, como resultado do metabolismo reduzido. Se a utilização concomitante de um inibidor forte do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina e voriconazol) não puder ser evitada, é recomendada uma monitorização clínica e um ajuste da dose de docetaxel durante o tratamento com o inibidor forte do CYP3A4 (ver secção 4.4). Num estudo farmacocinético com 7 doentes, a co-administração de

docetaxel com o inibidor forte do CYP3A4 cetoconazol leva a uma diminuição significativa da depuração do docetaxel de 49%.

A farmacocinética do docetaxel na presença de prednisona foi estudada em doentes com carcinoma da próstata metastático. O docetaxel é metabolizado pelo CYP3A4 e a prednisona é conhecida como indutor do CYP3A4. Não se observou qualquer efeito estatisticamente significativo da prednisona sobre a farmacocinética do docetaxel.

O docetaxel tem uma extensa ligação às proteínas (> 95%). Embora a possível interação *in vivo* do docetaxel com medicamentos administrados concomitantemente não tenha sido investigada formalmente, as interações *in vitro* com agentes fortemente ligados às proteínas tais como eritromicina, difenidramina, propranolol, propafenona, fenitoína, salicilato, sulfametoxazol e valproato de sódio não afetou a ligação proteica do docetaxel. Além disso, a dexametasona não afetou a ligação proteica de docetaxel. O docetaxel não afetou a ligação da digitoxina.

A farmacocinética de docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida não foi influenciada pela sua co-administração. Dados limitados dum único estudo não controlado sugeriram uma interação entre o docetaxel e a carboplatina. Quando associada ao docetaxel, a depuração da carboplatina foi cerca de 50% superior aos valores previamente reportados para a carboplatina em monoterapia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existe informação sobre o uso de docetaxel em mulheres grávidas. O docetaxel demonstrou ser embriotóxico e fetotóxico em coelhos e ratos, e reduziu a fertilidade em ratos. Tal como outros medicamentos citotóxicos, o docetaxel pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. Portanto, o docetaxel não deve ser administrado durante a gravidez a menos que tal seja claramente indicado.

As mulheres em idade fértil tratadas com docetaxel devem ser aconselhadas para não engravidar, e a avisarem o médico assistente imediatamente caso isso aconteça.

Amamentação

O docetaxel é uma substância lipofílica, mas desconhece-se se é excretado no leite materno. Deste modo, devido ao potencial de efeitos adversos nos lactentes, o aleitamento deve ser interrompido durante o tratamento com docetaxel.

Contraceção em homens e mulheres

Deverá ser utilizado um método contraceptivo eficaz durante o tratamento.

Fertilidade

Nos estudos não clínicos, o docetaxel demonstrou efeitos genotóxicos, podendo alterar a fertilidade masculina (ver secção 5.3).

Consequentemente, os homens a ser tratados com docetaxel são aconselhados a não conceber uma criança durante o tratamento e até pelo menos 6 meses após o fim da terapêutica, bem como a aconselhar-se sobre a conservação de esperma antes de iniciar o tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efetuados estudos relativos aos efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. A quantidade de álcool neste medicamento e os efeitos secundários do medicamento podem afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas (ver secções 4.4 e 4.8). Neste sentido, os doentes devem ser alertados do impacto potencial da quantidade de álcool e os efeitos secundários deste medicamento

sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas e ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas se sentirem esses efeitos secundários durante o tratamento.

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança para todas as indicações

As reações adversas consideradas como possível ou provavelmente relacionadas com a administração de docetaxel têm sido obtidas em:

- 1.312 e 121 doentes tratados com 100 mg/m² e 75 mg/m² de docetaxel em monoterapia.
- 258 doentes tratados com docetaxel em associação com doxorubicina .
- 406 doentes que receberam 75 mg/m² de docetaxel em associação com cisplatina.
- 92 doentes tratados com docetaxel em associação com trastuzumab.
- 255 doentes que receberam docetaxel em associação com capecitabina.
- 332 doentes que receberam docetaxel em associação com prednisona ou prednisolona (apresentam-se os efeitos adversos clinicamente importantes relacionados com o tratamento).
- 1276 doentes (744 e 532 no TAX 316 e no GEICAM 9805, respetivamente) que receberam docetaxel em combinação com doxorubicina e ciclofosfamida (apresentam-se os efeitos adversos clinicamente importantes relacionados com o tratamento).
- 300 doentes com adenocarcinoma gástrico (221 doentes na fase III do estudo e 79 doentes na fase II) que receberam docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo (apresentam-se os efeitos adversos clinicamente importantes relacionados com o tratamento).
- 174 e 251 doentes com carcinoma de cabeça e pescoço que receberam docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo (apresentam-se os efeitos adversos clinicamente importantes relacionados com o tratamento).

Estas reações foram descritas usando o Critério Comum de Toxicidade do NCI (grau 3 = G3; grau 3-4 = G3-4; grau 4 = G4) e os termos COSTART e os termos MedDRA. A frequência é definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As reações adversas mais frequentes com docetaxel em monoterapia foram: neutropénia (que se revelou reversível e não cumulativa tendo o valor mínimo sido atingido, em mediana, ao fim de 7 dias e a duração mediana da neutropénia grave (< 500 células/mm³) ter sido de 7 dias), anemia, náuseas, vômitos, estomatite, diarreia e astenia. A intensidade dos efeitos adversos do docetaxel pode ser aumentada quando o Docetaxel Zentiva é administrado em associação com outros agentes quimioterapêuticos.

Na associação com trastuzumab, são apresentados os efeitos adversos (todos os graus) notificados em $\geq 10\%$. Observou-se uma incidência acrescida de EAs graves (40% vs. 31%) e EAs de Grau 4 (34% vs. 23%) no braço da associação com trastuzumab em comparação com o docetaxel em monoterapia.

Na associação com capecitabina, são apresentados os efeitos indesejáveis mais frequentes relacionados com o tratamento ($\geq 5\%$) notificados num estudo de fase III em doentes com carcinoma da mama que não responderam ao tratamento com antraciclina (ver o resumo das características do medicamento da capecitabina).

As reações adversas seguintes são frequentemente observadas com docetaxel:

Doenças do sistema imunitário:

Reações de hipersensibilidade ocorreram geralmente alguns minutos após o início da perfusão de docetaxel e foram normalmente ligeiras a moderadas. Os sintomas observados mais frequentemente foram rubor, erupção com e sem prurido, sensação de aperto no peito, dor nas costas, dispneia e febre medicamentosa ou arrepios. Reações graves caracterizaram-se por hipotensão e/ou broncospasmo ou erupção/eritema generalizado (ver secção 4.4).

Doenças do sistema nervoso

O desenvolvimento de neurotoxicidade periférica grave requer a redução da dose (ver secções 4.2 e 4.4). Sinais neuro-sensitivos ligeiros a moderados, caracterizam-se por parestesia, distesia ou dor incluindo sensação de queimadura. Os acontecimentos neuromotores são principalmente caracterizados por fraqueza.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Reações cutâneas reversíveis foram observadas e foram geralmente consideradas ligeiras a moderadas. As reações foram caracterizadas por uma erupção, incluindo erupções localizadas principalmente nas mãos e pés (incluindo síndrome grave da mão e do pé), mas também nos braços, face ou tórax, e frequentemente associadas a prurido. Ocorreram geralmente erupções uma semana após a perfusão de docetaxel. Foram notificados, com uma frequência inferior, sintomas graves tais como erupções seguidas de descamação, que raramente levaram à interrupção ou suspensão do tratamento com docetaxel (ver as secções 4.2 e 4.4). Perturbações graves das unhas são caracterizadas por hipo ou hiperpigmentação e por vezes dor e onicólise.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

As reações no local de perfusão foram geralmente ligeiras e consistiram em hiperpigmentação, inflamação, rubor ou secura da pele, flebite ou extravasamento e engorgitação venosa. A retenção de líquidos inclui acontecimentos tais como edema periférico, e menos frequentemente efusão pleural, efusão pericárdica, ascite e aumento do peso. O edema periférico normalmente tem início nas extremidades inferiores e pode generalizar-se com um aumento de peso igual ou superior a 3 kg. A retenção de líquidos é cumulativa em incidência e gravidade (ver a secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas no cancro da mama para Docetaxel Zentiva 100 mg/m² em monoterapia

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Infeções e infestações	Infeções (G3/4: 5,7%; incluindo sépsis e pneumonia, fatais em 1,7%)	Infeções associadas com neutropenia G4 (G3/4: 4,6%)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G4: 76,4%); Anemia (G3/4: 8,9%); Neutropenia febril	Trombocitopenia (G4: 0,2%)	
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade (G3/4: 5,3%)		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia		
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3: 4,1%);		

	Neuropatia motora periférica (G3/4: 4%) Disgeusia (grave: 0,07%)		
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Insuficiência cardíaca
Vasculopatias		Hipotensão; Hipertensão; Hemorragia	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia (grave: 2,7%)		
Doenças gastrointestinais	Estomatite (G3/4: 5,3%); Diarreia (G3/4: 4%); Náuseas (G3/4: 4%); Vómitos (G3/4: 3%)	Obstipação (grave: 0,2%); Dor abdominal (grave: 1%); Hemorragia gastrointestinal (grave: 0,3%)	Esofagite (grave: 0,4%)
Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia; Reações cutâneas (G3/4: 5,9%); Alterações das unhas (grave: 2,6%)		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (grave: 1,4%)	Artralgia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Retenção de líquidos (grave: 6,5%); Astenia (grave: 11,2%); Dor	Reação no local de perfusão; Dor no peito sem qualquer envolvimento cardíaco (grave: 0,4%)	
Exames complementares de diagnóstico		G3/4 Aumento da bilirrubina sérica (<5%); G3/4 Aumento da fosfatase alcalina sérica (<4%); G3/4 Aumento da AST (<3%); G3/4 Aumento da ALT (<2%)	

Descrição das reações adversas seleccionadas no cancro da mama com Docetaxel Zentiva 100 mg /m² em monoterapia

Doenças do sangue e do sistema linfático

Raros: episódios hemorrágicos associados a trombocitopenia de grau 3/4

Doenças do sistema nervoso

Quanto à reversibilidade existem dados disponíveis em 35,3% dos doentes que desenvolveram neurotoxicidade após o tratamento com Docetaxel Zentiva a 100 mg/m² em monoterapia. Estes efeitos foram reversíveis espontaneamente dentro de 3 meses.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito raros: um caso de alopecia não-reversível no final do estudo. 73% das reações cutâneas foram reversíveis dentro de 21 dias.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

A dose cumulativa mediana de descontinuação do tratamento foi superior a 1.000 mg/m² e o tempo mediano para a reversibilidade do efeito de retenção de líquidos foi de 16,4 semanas (variando de 0 a 42 semanas). O início de uma retenção moderada a grave de líquidos é mais lenta (dose cumulativa mediana: 818,9 mg/m²) em doentes com pré-medicação comparativamente com doentes sem pré-medicação (dose mediana cumulativa: 489,7 mg/m²) foi no entanto notificado em alguns doentes durante os estadios iniciais da terapêutica.

Lista tabelada de reações adversas no carcinoma do pulmão de células não pequenas para Docetaxel Zentiva 75 mg/m² em monoterapia

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes
Infeções e infestações	Infeções (G3/4: 5%)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G4: 54,2%); Anemia (G3/4: 10,8%); Trombocitopenia (G4: 1,7%)	Neutropenia febril
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (não grave)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 0,8%)	Neuropatia motora periférica (G3/4: 2,5%)
Cardiopatias		Arritmia (não grave)
Vasculopatias		Hipotensão
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 3,3%); Estomatite (G3/4: 1,7%); Vómitos (G3/4: 0,8%); Diarreia (G3/4: 1,7%)	Obstipação
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Reação cutânea (G3/4: 0,8%)	Alterações das unhas (grave: 0,8%)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos		Mialgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (grave: 12,4%); Retenção de líquidos (grave: 0,8%); Dor	
Exames complementares de diagnóstico		G3/4 Aumento da bilirrubina sérica G3/4 (<2%)

Lista tabelada de reações adversas no cancro da mama para Docetaxel Zentiva 75mg/m² em associação com doxorubicina

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Infeções e infestações	Infeção (G3/4: 7,8%)		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G4: 91,7%); Anemia (G3/4: 9,4%); Neutropenia febril; Trombocitopenia (G4: 0,8%)		
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (G3/4: 1,2%)	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Anorexia	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3: 0,4%)	Neuropatia motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Cardiopatias		Insuficiência cardíaca; Arritmia (não grave)	
Vasculopatias			Hipotensão
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 5%); Estomatite (G3/4: 7,8%); Diarreia (G3/4: 6,2%); Vômitos (G3/4: 5%); Obstipação		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Alterações das unhas (grave: 0,4%); Reação cutânea (não grave)		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos		Mialgia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (grave: 8,1%); Retenção de líquidos (grave: 1,2%); Dor	Reação no local de perfusão	
Exames complementares de diagnóstico		G3/4 Aumento da bilirrubina sanguínea (<2,5%); G3/4 Aumento da fosfatase alcalina (<2,5%)	G3/4 Aumento da AST (<1%); G3/4 Aumento da ALT (<1%)

Lista tabelada de reações adversas no carcinoma do pulmão de células não pequenas para Docetaxel Zentiva 75 mg/m² em associação com cisplatina

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Infeções e infestações	Infeção (G3/4: 5,7%)		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G4: 51,5%); Anemia (G3/4: 6,9%); Trombocitopenia (G4:0,5%)	Neutropenia febril	
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade (G3/4: 2,5%)		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia		
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3: 3,7%); Neuropatia motora periférica (G3/4: 2%)		
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Insuficiência cardíaca
Vasculopatias		Hipotensão (G3/4: 0,7%)	
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 9,6%); Vômitos (G3/4: 7,6%); Diarreia (G3/4: 6,4%); Estomatite (G3/4: 2%)	Obstipação	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Alterações das unhas (grave 0,7%); Reação cutânea (G3/4: 0,2%)		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (grave: 0,5%)		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (grave: 9,9%); Retenção de líquidos (grave: 0,7%); Febre (G3/4: 1,2%)	Reação no local de perfusão; Dor	
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da bilirrubina sanguínea G3/4 (2,1%); Aumento da ALT G3/4 (1,3%)	Aumento da AST G3/4 (0,5%); Aumento da fosfatase alcalina sanguínea G3/4 (0,3%)

Lista tabelada de reações adversas no cancro da mama para Docetaxel Zentiva 100mg/m² em associação com trastuzumab

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); Neutropenia febril (inclui neutropenia associada a febre e a uso de antibióticos) ou sépsis neutropénica	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia	
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	
Doenças do sistema nervoso	Parestesia; Cefaleias; Disgeusia; Hipoestesia	
Afeções oculares	Aumento do lacrimejo; Conjuntivite	
Cardiopatias		Insuficiência cardíaca
Vasculopatias	Linfoedema	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Epistaxis; Dor faringolaríngea; Nasofaringite; Dispneia; Tosse; Rinorreia	
Doenças gastrointestinais	Náuseas; Diarreia; Vômitos; Obstipação; Estomatite; Dispepsia; Dor abdominal	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Eritema; Erupção cutânea; Alterações das unhas	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia; Edema periférico; Pirexia; Fadiga; Inflamação das mucosas; Dor; Sintomas gripais; Dor torácica; Arrepios	Letargia
Exames complementares de diagnóstico	Aumento de peso	

Descrição das reações adversas selecionadas no cancro da mama para Docetaxel Zentiva 100 mg/m² em associação com trastuzumab

Doenças do sangue e do sistema linfático

Muito frequentes: A toxicidade hematológica foi aumentada em doentes que receberam trastuzumab e docetaxel, em comparação com o docetaxel isoladamente (32% de neutropénia grau 3/4 versus 22%, usando o critério NCI-CTC). De salientar que é provável que se trate de uma subestimativa, uma vez que se sabe que o docetaxel em monoterapia na dose de 100 mg/m² induz neutropénia em 97% dos doentes, 76% de grau 4, com base nas contagens hematológicas de nadir. A incidência de neutropénia febril/sépsis neutropénica foi aumentada em doentes tratados com Herceptin em associação com docetaxel (23% versus 17% em doentes tratados com docetaxel em monoterapia).

Cardiopatias

Foi notificada insuficiência cardíaca sintomática em 2,2% dos doentes que receberam docetaxel em associação com trastuzumab, comparativamente com 0% dos doentes que receberam docetaxel em monoterapia. No braço de docetaxel mais trastuzumab, 64% tinham recebido terapêutica adjuvante prévia com antraciclinas em comparação com 55% no braço de docetaxel em monoterapia.

Lista tabelada de reações adversas no cancro da mama para Docetaxel Zentiva 75 mg/m² em associação com capecitabina

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes
Infeções e infestações		Candidíase oral (G3/4: <1%)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 63%); Anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopenia (G3/4: 3%)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 1%); Diminuição do apetite	Desidratação (G3/4: 2%);
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: <1%); Parestesia (G3/4: <1%)	Tonturas; Cefaleias (G3/4: <1%); Neuropatia periférica
Afeções oculares	Aumento da lacrimação	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dor faringolaríngea (G3/4: 2%)	(9) Dispneia (G3/4: 1%); (10) Tosse (G3/4: <1%); (11) Epistaxis (G3/4: <1%)
Doenças gastrointestinais	Estomatite (G3/4: 18%); Diarreia (G3/4: 14%); Náuseas (G3/4: 6%); Vómitos (G3/4: 4%); Obstipação (G3/4: 1%); Dor abdominal (G3/4: 2%); Dispepsia	Dor abdominal superior; Boca seca
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Síndrome mão-pé (G3/4: 24%) Alopécia (G3/4: 6%); Alterações das unhas (G3/4: 2%)	Dermatite; Erupção cutânea eritematosa (G3/4: <1%); Descoloração das unhas; Onicólise (G3/4: 1%)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (G3/4: 2%); Artralgia (G3/4: 1%)	Dor nas extremidades (G3/4: <1%); Lombalgia (G3/4: 1%);
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (G3/4: 3%); Febre (G3/4: 1%); Fadiga/fraqueza (G3/4: 5%); Edema periférico (G3/4: 1%);	Letargia; Dor
Exames complementares de diagnóstico		Diminuição de peso; Aumento da bilirrubina sanguínea G3/4 (9%)

Lista tabelada de reações adversas no cancro da próstata para Docetaxel Zentiva 75 mg/m² em associação com prednisona ou prednisolona

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes
Infeções e infestações	Infeção (G3/4: 3,3%)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); Anemia (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenia; (G3/4: 0,6%); Neutropenia febril
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (G3/4: 0,6%)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 1,2%); Disgeusia (G3/4: 0%)	Neuropatia motora periférica (G3/4: 0%)
Afeções oculares		Aumento do lacrimejo (G3/4: 0,6%)
Cardiopatias		Diminuição da função ventricular esquerda cardíaca (G3/4: 0,3%)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Epistaxis (G3/4: 0%); Dispneia (G3/4: 0,6%); Tosse (G3/4: 0%)
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 2,4%); Diarreia (G3/4: 1,2%); Estomatite/Faringite (G3/4: 0,9%); Vómitos (G3/4: 1,2%)	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Alterações das unhas (não grave)	Erupção cutânea exfoliativa (G3/4: 0,3%)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos		Artralgia (G3/4: 0,3%); Mialgia (G3/4: 0,3%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga (G3/4: 3,9%); Retenção de líquidos (grave: 0,6%)	

Lista tabelada de reações adversas para tratamento adjuvante com Docetaxel Zentiva 75 mg/m² em associação com doxorubicina e ciclofosfamida em doentes com carcinoma da mama com gânglios positivos (TAX 316) e com gânglios negativos (GEICAM 9805) – dados recolhidos

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Infeções e infestações	Infeção (G3/4:2,4%) Infeção neutropénica. (G3/4: 2,6%)		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Trombocitopenia (G3/4: 1,6%); Neutropenia febril (G3/4. NA)		
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (G3/4: 0,6%)	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: 0,6%); Neuropatia sensorial periférica (G3/4: <0,1%)	Neuropatia motora periférica (G3/4: 0%);	Síncope (G3/4: 0%); Neurotoxicidade (G3/4: 0%); Sonolência (G3/4: 0%)
Afeções oculares	Conjuntivite (G3/4: <0,1%)	Distúrbios do lacrimejo (G3/4: <0,1%);	
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 0,2%);	
Vasculopatias	Vasodilatação (G3/4: 0,5%)	Hipotensão (G3/4: 0%); Flebite (G3/4: 0%)	Linfedema (G3/4: 0%)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse (G3/4: 0%)	
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 5,0%); Estomatite (G3/4: 6,0%); Vómitos (G3/4: 4,2%); Diarreia (G3/4: 3,4%); Obstipação (G3/4: 0,5%)	Dor abdominal (G3/4: 0,4%)	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia (persistente: <3%); Toxicidade cutânea (G3/4: 0,6%); Alterações das unhas (G3/4: 0,4%)		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (G3/4: 0,7%); Artralgia (G3/4: 0,2%)		
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Amenorreia (G3/4: NA)		

Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (G3/4: 10,0%); Febre (G3/4: NA); Edema periférico (G3/4: 0,2%)		
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso (G3/4: 0%); Diminuição de peso (G3/4: 0,2%)	

Descrição das reações adversas seleccionadas para tratamento adjuvante com Docetaxel Zentiva 75 mg/m² em associação com doxorubicina e ciclofosfamida em doentes com cancro da mama gânglios positivos (TAX 316) e gânglios negativos (GEICAM 9805).

Doenças do sistema nervoso

No estudo TAX316, a neuropatia sensorial periférica teve início durante o período de tratamento prolongando-se no período de acompanhamento em 84 doentes (11,3%) do braço TAC e 15 doentes (2%) do braço FAC. No final do período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 8 anos), a neuropatia sensorial periférica foi contínua em 10 doentes (1,3%) no braço TAC e em 2 doentes (0,3%) no braço FAC.

No estudo GEICAM 9805, a neuropatia sensorial periférica que teve início no período de tratamento manteve-se contínua no período de acompanhamento em 10 doentes (1,9%) no braço TAC e em 4 doentes (0,8%) no braço FAC. No final do período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses), a neuropatia sensorial periférica ainda se observava em 3 doentes (0,6%) no braço TAC e 1 doente (0,2%) no braço FAC.

Cardiopatias

No estudo TAX 316, 26 doentes (3,5%) no braço TAC e 17 doentes (2,3%) no braço FAC sofreram de insuficiência cardíaca congestiva. A todos os doentes, exceto a um em cada braço, foi-lhes diagnosticada ICC mais de 30 dias após o período de tratamento. Dois doentes no braço TAC e 4 doentes no braço FAC morreram devido a insuficiência cardíaca.

No estudo GEICAM 9805, 3 doentes (0,6%) no braço TAC e 3 doentes (0,6%) no braço FAC desenvolveram insuficiência cardíaca congestiva durante o período de acompanhamento. No final do período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses), nenhum dos doentes registou insuficiência cardíaca no braço TAC e 1 doente no braço TAC morreu devido a cardiomiopatia dilatada tendo sido diagnosticada insuficiência cardíaca em 1 doente (0,2%) no braço FAC.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

No estudo TAX316, foi notificada alopecia persistindo durante o período de acompanhamento após o final da quimioterapia, em 687 de 744 doentes (92,3%) TAC e em 645 de 736 doentes (87,6%) FAC. No final do período de acompanhamento (mediana actual do tempo de seguimento de 8 anos), foi observada alopecia contínua em 29 doentes TAC (3,9%) e 16 doentes FAC (2,2%).

No estudo GEICAM 9805, a alopecia que teve início durante o período de tratamento e persistiu durante o período de acompanhamento foi observada continuamente em 49 doentes (9,2%) no braço TAC e 35 doentes (6,7%) no braço FAC. A alopecia relacionada com o medicamento em estudo, começou ou piorou em 42 doentes (7,9%) no braço TAC e 30 doentes (5,8%) no braço FAC durante o período de acompanhamento. No final do período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses), verificou-se que a alopecia foi contínua em 3 doentes (0,6%) no braço TAC e 1 doente (0,2%) no braço FAC.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

No estudo TAX316, a amenorreia que teve início durante o período de tratamento e permaneceu no período de acompanhamento após a quimioterapia, foi observada em 202 dos 744 doentes (27.2%) do braço TAC e 125 dos 736 doentes (17.0%) do braço FAC. A amenorreia foi contínua no final do período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 8 anos) em 121 dos 744 doentes (16,3%) do braço TAC e 86 doentes (11,7%) do braço FAC).

No estudo GEICAM 9805, a amenorreia que teve início durante o período de tratamento e persistiu durante o período de acompanhamento foi observada continuamente em 18 doentes (3,4%) no braço TAC e 5 doentes (1,0%) no braço FAC. No final do período de seguimento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses), observou-se amenorreia em 7 doentes (1,3%) no braço TAC e em 4 doentes (0,8%) no braço FAC.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

No estudo TAX316, observou-se o aparecimento de edema periférico que teve início durante o período de tratamento e permaneceu no período de acompanhamento após a quimioterapia, foi observado em 119 dos 744 doentes (16,0%) TAC e 23 dos 736 doentes (3,1%) FAC. No final do período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 8 anos) observou-se edema periférico contínuo em 19 doentes (2,6%) TAC e em 4 doentes (0,5%) FAC.

No estudo TAX316, o linfodema que teve início durante o período de tratamento e que foi contínuo durante o período de acompanhamento após a quimioterapia, observou-se em 11 dos 744 doentes (1,5%) TAC e 1 dos 736 doentes (0,1%) FAC. No final do período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 8 anos), o linfodema foi contínuo em 6 doentes (0,8%) TAC e 1 doente (0,1%) FAC.

No estudo TAX316, a astenia que teve início durante o período de tratamento e que foi contínua no período de acompanhamento após a quimioterapia foi notificada em 236 dos 744 doentes (31,7%) TAC e em 180 dos 736 doentes (24,5%) FAC. No final do período de acompanhamento (mediana do tempo de seguimento de 8 anos), observou-se astenia contínua em 29 doentes (3,9%) TAC e em 16 doentes (2,2%) FAC.

No estudo GEICAM 9805, o edema periférico que teve início durante o tratamento foi contínuo durante o período de acompanhamento em 4 doentes (0,8%) do braço TAC e em 2 doentes (0,4%) do braço FAC. No final do período de acompanhamento (mediana de tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses), não se observou edema periférico no braço TAC (0%) e no braço FAC apenas se observou este efeito em 1 doente (0,2%). O linfodema observado no início do tratamento foi contínuo no período de acompanhamento em 5 doentes (0,9%) no braço TAC e 2 doentes (0,4%) no braço FAC. No final do período de acompanhamento, o linfodema foi contínuo em 4 doentes (0,8%) no braço TAC e 1 doente (0,2%) no braço FAC. A astenia persistiu durante o período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses) e foi observada continuamente em 12 doentes (2,3%) no braço TAC e 4 doentes (0,8%) no braço FAC.

Leucemia aguda / Síndrome de mielodisplasia

Ao fim de 10 anos de acompanhamento no estudo TAX316, foi notificada leucemia aguda em 4 dos 744 doentes TAC e em 1 dos 736 doentes (0,1%) FAC. Um doente (0,1%) TAC e 1 doente (0,1%) FAC morreram devido a uma Leucemia Mielóide Aguda (LMA) durante o período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 8 anos). Síndrome de mielodisplasia foi notificada em 2 dos 744 doentes (0,3%) TAC e em 1 dos 736 doentes (0,1%) FAC.

Ao fim de 10 anos de acompanhamento no estudo GEICAM 9805, observou-se ocorrência de leucemia aguda em 1 dos 532 (0,2%) doentes no braço TAC. Não houve notificação de casos em doentes no braço FAC. Não houve doentes diagnosticados com síndrome de mielodisplasia em qualquer grupo de tratamento.

Complicações neutropénicas

A tabela seguinte mostra que a incidência de neutropenia de Grau 4, neutropenia febril e infecção neutropénica foi reduzida em doentes que recebem profilaxia primária com G-CSF após tal ter sido obrigatório no braço TAC do estudo GEICAM.

Complicações neutropénicas em doentes a receber TAC com ou sem profilaxia primária com G-CSF (GEICAM 9805)

	Sem profilaxia primária com G-CSF (n=111) n (%)	Com profilaxia primária com G-CSF (n=421) n (%)
Neutropenia (Grau 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Neutropenia febril	28 (25,2)	23 (5,5)
Infeção neutropénica	14 (12,6)	21 (5,0)
Infeção neutropénica (Grau 3-4)	2(1,8)	5 (1,2)

Lista tabelada de reações adversas para o adenocarcinoma gástrico para Docetaxel Zentiva 75 mg/m² em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes
Infeções e infestações	Infeção neutropénica; Infeção (G3/4: 11,7%).	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia (G3/4: 20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Trombocitopenia (G3/4: 8,8%); Neutropenia febril.	
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade (G3/4: 1,7%)	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 11,7%).	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 8,7%)	Tonturas (G3/4: 2,3%); Neuropatia motora periférica (G3/4: 1,3%)
Afeções oculares		Aumento do lacrimejo (G3/4: 0%)
Afeções do ouvido e do labirinto		Alteração da audição (G3/4: 0%)
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 1,0%)
Doenças gastrointestinais	Diarreia (G3/4: 19,7%); Náuseas (G3/4: 16%); Estomatite (G3/4: 23,7%); Vômitos (G3/4: 14,3%).	Obstipação (G3/4: 1,0 %); Dor gastrointestinal (G3/4: 1,0%); Esofagite/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,7%)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia (G3/4: 4,0%).	Erupção cutânea / prurido (G3/4: 0,7%); Alterações das unhas (G3/4: 0,7%); Descamação cutânea (G3/4: 0%).

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Letargia (G3/4: 19,0%); Febre (G3/4: 2,3%); Retenção de líquidos (grave/com risco de vida: 1%).	

Descrição das reações adversas selecionadas para o adenocarcinoma gástrico para o Docetaxel Zentiva 75 mg/m² em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo

Doenças do sangue e sistema linfático

A neutropenia febril e a infecção neutropénica ocorreram em 17,2% e 13,5% dos doentes respetivamente, independentemente da utilização de G-CSF. O G-CSF foi utilizado como profilaxia secundária em 19,3% dos doentes (10,7% dos ciclos). A neutropenia febril e a infecção neutropénica ocorreram, respetivamente, em 12,1% e 3,4% dos doentes, que receberam profilaxia com G-CSF e em 15,6% e 12,9% dos doentes sem tratamento profilático de G-CSF (ver secção 4.2).

Lista tabelada de reações adversas para o carcinoma da Cabeça e do Pescoço para Docetaxel Zentiva 75mg/m² em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo

- Indução quimioterapêutica seguida de radioterapia (TAX 323)

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Infeções e infestações	Infeção (G3/4: 6,3%); Infeção neutropénica		
Neoplasias benignas e malignas (incluindo quistos e polipos)		Dor oncológica (G3/4: 0,6%)	
Doenças do sangue e sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 76,3%); Anemia (G3/4: 9,2%) Trombocitopenia (G3/4: 5,2%)	Neutropenia febril	
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (não grave)	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia/Parosmia; Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 0,6%)	Tonturas	
Afeções oculares		Aumento do lacrimejo; Conjuntivite	
Afeções do ouvido e do labirinto		Alteração da audição	
Cardiopatias		Isquemia miocárdica (G3/4: 1,7%)	Arritmia (G3/4: 0,6%)
Vasculopatias		Alterações venosas (G3/4: 0,6%)	

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 0,6%); Estomatite (G3/4: 4,0%); Diarreia (G3/4: 2,9%); Vômitos (G3/4: 0,6%)	Obstipação; Esofagite/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,6%); Dor abdominal; Dispepsia; Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,6%)	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia (G3/4: 10,9%)	Erupção cutânea com prurido; Pele seca; Descamação cutânea (G3/4: 0,6%)	
Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e ósseos		Mialgia (G3/4: 0,6%)	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Letargia (G3/4: 3,4%); Febre (G3/4: 0,6%); Retenção de líquidos; Edema		
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso	

- Indução quimioterapêutica seguida de quimiorradioterapia (TAX 324)

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Infeções e infestações	Infeção (G3/4: 3,6%);	Infeção neutropénica	
Neoplasias benignas e malignas (incluindo quistos e polipos)		Dor oncológica (G3/4: 1,2%)	
Doenças do sangue e sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anemia (G3/4: 12,4%); Trombocitopenia (G3/4: 4,0%); Neutropenia febril		
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia/Parosmia (G3/4: 0,4%); Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 1,2%)	Tonturas (G3/4: 2,0%); Neuropatia motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Afeções oculares		Aumento do lacrimejo	Conjuntivite
Afeções do ouvido e do labirinto	Alteração da audição (G3/4: 1,2%)		
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 2,0%)	Isquémia miocárdica

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Vasculopatias			Alterações venosas
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 13,9%); Estomatite (G3/4: 20,7%); Vômitos (G3/4: 8,4%); Diarreia (G3/4: 6,8%); Esofagite/disfagia/odino fagia (G3/4: 12,0%); Obstipação (G3/4: 0,4%)	Dispepsia (G3/4: 0,8%); Dor gastrointestinal (G3/4: 1,2%); Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,4%)	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia (G3/4: 4,0%); Erupção cutânea com prurido	Pele seca; Descamação	
Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e ósseos		Mialgia (G3/4: 0,4%)	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Letargia (G3/4: 4,0%); Febre (G3/4: 3,6%); Retenção de líquidos (G3/4: 1,2%); Edema (G3/4: 1,2%)		
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição de peso		Aumento de peso

Experiência pós-comercialização:

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluindo quistos e pólipos)

Segundos tumores primários (frequência desconhecida), incluindo linfoma não-Hodgkin foram notificados em associação com o docetaxel quando administrado em combinação com outros tratamentos anticancerígenos conhecidos por estarem associados a segundos tumores primários.

Leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásica (frequência desconhecida) foram reportados em estudos clínicos principais no cancro da mama com o regime TAC.

Doenças do sangue e sistema linfático

Foram notificadas supressão da medula óssea e outras reações adversas hematológicas. Foi notificada coagulação intravascular disseminada (DIC), associada por diversas vezes a sépsis ou falência de múltiplos órgãos.

Doenças do sistema imunitário

Foram notificados alguns casos de choque anafilático, por vezes fatal.

Foram notificadas reações de hipersensibilidade (frequência desconhecida) com o docetaxel em doentes que já tinham desenvolvido reações de hipersensibilidade com o paclitaxel.

Doenças do sistema nervoso

Foram observados casos raros de convulsões ou perda de consciência momentânea com a administração de docetaxel. Estas reações aparecem por vezes durante a perfusão do medicamento.

Afeções oculares

Foram notificados casos muito raros de perturbações visuais transitórias (clarões, luzes intermitentes, escotoma) ocorrendo normalmente durante a perfusão do medicamento e associados a reações de hipersensibilidade. Estes foram reversíveis após descontinuação da perfusão. Foram notificados raramente casos de lacrimação com ou sem conjuntivite, e casos de obstrução do canal lacrimal que resultaram em excesso de lágrimas. Foram notificados casos de edema macular cistoide (EMC) em

doentes sob terapêutica com docetaxel.

Afeções do ouvido e do labirinto

Foram notificados raramente casos de ototoxicidade, afeções de audição e/ou perda de audição.

Cardiopatias

Foram notificados casos raros de enfarte do miocárdio.

Nos doentes em tratamento com docetaxel em regimes de combinação com doxorubicina, 5-fluorouracilo e/ou ciclofosfamida foi notificada arritmia ventricular incluindo taquicardia ventricular (frequência desconhecida), por vezes fatal.

Vasculopatias

Foram notificados raramente episódios de tromboembolismo venoso.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastíno

Síndrome de dificuldade respiratória aguda e casos de pneumonia intersticial/pneumonite, doença pulmonar intersticial, fibrose pulmonar e insuficiência respiratória por vezes fatal foram raramente notificados. Casos raros de pneumonite por radiação foram notificados em doentes a fazer radioterapia concomitante.

Doenças gastrointestinais

Foram notificados casos raros de enterocolite, incluindo colite, colite isquêmica e enterocolite neutropênica, com potencial desfecho fatal (frequência desconhecida).

Foram notificados episódios raros de desidratação em consequência de acontecimentos gastrointestinais, incluindo enterocolite e perfurações gastrointestinais. Foram notificados casos raros de íleus e obstrução intestinal.

Afeções hepatobiliares

Foram notificados casos muito raros de hepatite, por vezes fatal principalmente em doentes com distúrbios hepáticos pré-existentes.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Casos muito raros de lúpus eritematoso cutâneo e erupções bolhosas, tais como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica foram notificados com docetaxel. Em alguns casos outros fatores concomitantes podem ter contribuído para o aparecimento destes efeitos. Foram notificadas alterações semelhantes a esclerodermia geralmente precedidas de linfedema periférico com a utilização do docetaxel. Têm sido notificados casos de alopecia permanente (frequência desconhecida).

Doenças renais e urinárias

Insuficiência renal e falência renal foram notificadas. Em cerca de 20% destes casos não houve fatores de risco para a falência renal aguda tais como medicação nefrotóxica concomitante e doenças gastrointestinais.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Fenómenos de reaparecimento dos efeitos da radiação foram notificados raramente.

A retenção de líquidos não foi acompanhada de episódios agudos de oligúria ou hipotensão. Edema pulmonar e desidratação foram notificados raramente.

Foi observado uma reação de reaparecimento no local de administração (reação cutânea recorrente no local de extravasamento anterior seguido de administração de docetaxel num local diferente) no local anterior de extravasamento (frequência desconhecida).

Doenças do metabolismo e da nutrição

Foram notificados casos de desequilíbrio electrolítico. Foram notificados casos de hiponatremia, principalmente associados a desidratação, vômitos e pneumonia. Foram observados hipocaliémia, hipomagnesemia e hipocalcemia, geralmente em associação com doenças gastrointestinais e, em particular, com diarreia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Estas permitem a monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Os profissionais de saúde são convidados a notificar quaisquer suspeitas de reações adversas por meio do sistema de comunicação nacional listado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Foram notificados alguns casos de sobredosagem. Não existe antídoto conhecido para a sobredosagem com docetaxel. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser mantido numa unidade especializada, com monitorização regular das funções vitais. Em caso de sobredosagem, é previsível a exacerbação dos efeitos adversos. Prevê-se que as principais complicações da sobredosagem sejam uma supressão da medula óssea, neurotoxicidade periférica e mucosite. Os doentes devem receber terapêutica com G-CSF logo que possível após a deteção da sobredosagem. Outras medidas sintomáticas apropriadas devem ser tomadas, quando necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: Citotóxicos que interferem com a tubulina, Código ATC: L01CD02

Mecanismo de ação

O docetaxel é um agente antineoplásico que atua promovendo a agregação da tubulina nos microtúbulos estáveis e inibindo a sua dissociação, o que conduz a uma marcada redução de tubulina livre. A ligação do docetaxel aos microtúbulos não altera o número de protofilamentos.

Ficou demonstrado *in vitro* que o docetaxel interrompe a rede microtubular nas células, essencial para as funções celulares, mitose e interfase, vitais.

Efeitos farmacodinâmicos

O docetaxel demonstrou ser citotóxico *in vitro* relativamente a uma série de linhagens de células tumorais humanas e murinas e ainda em estudos clonogénicos com células tumorais humanas de remoção recente. O docetaxel atinge elevadas concentrações intracelulares, com um longo tempo de permanência nas células. Além disso, verificou-se que o docetaxel era ativo em algumas mas não em todas as linhagens de células com sobre-expressão da glicoproteína p codificada pelo gene de resistência a múltiplos fármacos. *In vivo* o docetaxel revelou ser independente do regime terapêutico e possuir um vasto espectro de atividade antitumoral experimental contra tumores humanos e murinos em estadios avançados.

Eficácia e segurança clínicas

Carcinoma da mama

Docetaxel Zentiva em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida: terapêutica adjuvante

Doentes com carcinoma da mama operável com gânglios positivos (TAX 316)

Dados dum estudo multicêntrico aberto randomizado suportam o uso do docetaxel no tratamento adjuvante de doentes com carcinoma da mama operável com nódulos positivos e KPS \geq 80%, entre 18 e 70 anos de idade. Após estratificação segundo o número de nódulos linfáticos positivos (1-3, 4+), 1.491 doentes foram distribuídos aleatoriamente para receberem ou docetaxel 75 mg/m² administrado 1 hora após doxorrubicina 50 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m² (braço TAC), ou doxorrubicina 50

mg/m² seguida por fluorouracilo 500 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m² (braço FAC). Ambos os regimes foram administrados de 3 em 3 semanas durante 6 ciclos. O Docetaxel Zentiva foi administrado em perfusão de 1 hora, e todos os outros medicamentos foram administrados em bolus intravenoso no dia um. O G-CSF foi administrado como profilaxia secundária a doentes que experimentaram neutropénia complicada (neutropénia febril, neutropénia prolongada, ou infeção). Os doentes no braço TAC receberam profilaxia antibiótica com ciprofloxacina oral 500 mg duas vezes por dia durante 10 dias, começando no dia 5 de cada ciclo, ou equivalente. Em ambos os braços, após o último ciclo de quimioterapia, os doentes com recetores positivos de estrogénios e/ou progesterona receberam tamoxifeno 20 mg por dia durante até 5 anos. Radioterapia adjuvante foi prescrita segundo os procedimentos em vigor nas instituições participantes e foi aplicada a 69% dos doentes que receberam TAC e 72 % dos doentes que receberam FAC. Foram realizadas duas análises interinas e uma análise final. A primeira análise interina foi planeada 3 anos após a data em que metade do recrutamento para o estudo foi feita. A segunda análise interina foi realizada após 400 eventos SLD terem sido registados na globalidade, o que levou a um tempo mediano de acompanhamento de 55 meses. A análise final foi realizada quando todos os doentes concluíram os 10 anos de visita de acompanhamento (caso não tenham tido um evento SLD ou tenham anteriormente deixado de ser acompanhados). A sobrevivência livre de doença (SLD) foi o objetivo de eficácia primário e a sobrevivência global (SG) foi o objetivo de eficácia secundário.

Foi realizada uma análise interina com um tempo mediano de acompanhamento de 96 meses. Foi demonstrada uma sobrevivência livre de doença significativamente mais longa para o braço TAC em comparação com o braço FAC. A incidência de recaídas aos 10 anos foi reduzida em doentes que receberam TAC em comparação com os que receberam FAC (39% versus 45%, respetivamente) i.e. uma redução absoluta de risco de 6% (p = 0,0043). A sobrevivência global aos 10 anos foi também significativamente aumentada com TAC em comparação com FAC (76% versus 69%, respetivamente) i.e. uma redução absoluta do risco de morte de 7% (p = 0,002). Como o benefício observado em doentes com 4+ gânglios não foi estatisticamente significativo na SLD e na SG, a relação positiva de benefício/risco para os doentes TAC com 4+ gânglios não foi completamente demonstrada na análise final.

No geral, os resultados do estudo demonstraram uma relação benefício risco positiva para TAC em comparação com FAC.

Foram analisados sub-grupos de doentes tratados com TAC segundo os principais fatores de prognóstico definidos prospectivamente:

Sub-grupos de doentes	Número de doentes	Sobrevivência livre de doença			Sobrevivência global		
		Índice de causalidade *	IC 95%	p=	Índice de causalidad e*	IC 95%	p =
Nº de nódulos positivos							
Global	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

*um índice de causalidade inferior a 1 indica que o TAC está associado a uma sobrevivência livre de doença e sobrevivência global mais longa em comparação com o FAC.

Doentes com carcinoma da mama operável com gânglios negativos elegíveis para receber quimioterapia (GEICAM 9805)

Os dados de um estudo aberto, multicêntrico e randomizado suporta o uso de Docetaxel Zentiva no tratamento adjuvante de doentes com carcinoma da mama operável com gânglios negativos elegíveis para receber quimioterapia.

Foram randomizados 1060 doentes para receber Docetaxel Zentiva 75mg/m² administrado uma hora após doxorubicina 50mg/m² e ciclofosfamida 50 mg/m² (539 doentes no braço TAC) ou doxorubicina 50mg/m² seguido de fluorouracilo 500 mg/m² e ciclofosfamida mg/m² (521 doentes no braço FAC), como tratamento adjuvante em doentes com carcinoma da mama operável com gânglios negativos em risco elevado de recidiva de acordo com os critérios de St. Gallen datados de 1998 (dimensão do tumor >2cm e/ou ER ou PR negativo e/ou grau elevado histológico / nuclear (grau 2 a 3) e/ou idade <35 anos. Ambos os regimes foram administrados uma vez de 3 em 3 semanas durante 6 ciclos. Docetaxel Zentiva foi administrado em perfusão durante 1 hora, todos os outros fármacos foram administrados por via intravenosa no dia 1, de 3 em 3 semanas. Após a randomização de 230 doentes no braço TAC, foi tornada obrigatório a profilaxia primária com G-CSF. A incidência de neutropenia de grau 4, neutropenia febril e infecção neutropénica sofreu redução nos doentes que receberam profilaxia primária com G-CSF (ver secção 4.8). Em ambos os braços, após o último ciclo de quimioterapia, os doentes com carcinomas ER+ e/ou PgR+ receberam Tamoxifeno 20mg por dia durante 5 anos. De acordo com as Guidelines em vigor nas instituições participantes, foi administrado tratamento de radiação adjuvante que foi dado a 57,3% dos doentes que receberam TAC e a 51,2% dos doentes que receberam FAC.

Foi realizada uma análise primária e uma análise atualizada. A análise primária foi realizada quando todos os doentes apresentaram mais de 5 anos de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 77 meses). A análise atualizada foi realizada quando todos os doentes concluíram os 10 anos (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses) de visita de acompanhamento (caso não tenham tido um evento SLD ou tenham anteriormente deixado de ser acompanhados). A sobrevivência livre de doença (SLD) foi o objetivo de eficácia primário e a sobrevivência global (SG) foi o objetivo de eficácia secundário.

No tempo mediano de acompanhamento de 77 meses, ficou demonstrada a sobrevivência livre de doença, significativamente mais longa, nos doentes do braço TAC em comparação com os do braço FAC. Os doentes tratados com TAC tiveram uma redução de 32% do risco de recidiva quando comparados com os tratados com FAC (índice de causalidade =0,68, 95% CI (0,49-0,93) p=0,01). No tempo mediano de acompanhamento de 10 anos e 5 meses, doentes tratados com TAC tiveram uma redução de 16,5% do risco de recidiva quando comparados com os tratados com FAC (índice de causalidade =0,84, 95% CI (0,65-1,08), p=0,1646). Os dados de SLD não foram estatisticamente significativos mas ainda foram associados a uma tendência positiva a favor do TAC.

No tempo mediano de acompanhamento de 77 meses, a sobrevivência global (SG) foi mais longa no braço TAC em doentes tratados com TAC havendo uma redução de 24% do risco de morte comparado com a FAC (índice de causalidade = 0,76, 95% CI (0,46-1,26) p=0,29). No entanto, a distribuição da SG não foi significativamente diferente entre os dois grupos.

No tempo mediano de acompanhamento de 10 anos e 5 meses, os doentes tratados com TAC tiveram uma redução de 9% do risco de morte quando comparados com os doentes tratados com FAC (índice de causalidade =0,91, 95% CI (0,63-1,32)).

A taxa de sobrevivência foi de 93,7% no braço TAC e 91,4% no braço FAC, à data de 8 anos de acompanhamento, e 91,3% no braço TAC e 89% no braço FAC, à data de 10 anos de acompanhamento.

A relação benefício risco positiva para TAC em comparação com FAC manteve-se inalterada.

Análise dos subgrupos de doentes tratados com TAC, na análise primária, de acordo com fatores de prognóstico *major* definidos de forma prospetiva (no tempo mediano de acompanhamento de 77 meses) (ver tabela seguinte):

Análise de subgrupo – Tratamento adjuvante em doentes com carcinoma da mama com gânglios negativos (Análise Intenção de Tratar)

Subgrupo de doentes	Nº de doentes no grupo TAC	Sobrevivência livre de doença	
		Índice de causalidade*	95% CI
Global	539	0,68	0,49-0,93
Categoria Idade 1			
< 50 anos	260	0,67	0,43-1,05
<50 anos	279	0,67	0,43-1,05
Categoria Idade 2			
< 35 anos	42	0,31	0,11-0,89
<35 anos	497	0,73	0,52-1,01
Estado do recetor hormonal			
Negativo	195	0,7	0,45-1,1
Positivo	344	0,62	0,4-0,97
Dimensão do carcinoma			
< 2cm	285	0,69	0,43-1,1
>2cm	254	0,68	0,45-1,04
Grau histológico			
Grau 1 (inclue grau não avaliado)	64	0,79	0,24-0,26
Grau 2	216	0,77	0,46-1,3
Grau 3	259	0,59	0,39-0,9
Estado menopausico			
Pré-menopausa	285	0,64	0,40-1
Post-menopausa	254	0,72	0,47-1,12

*Um índice da causalidade (TAC/FAC) inferior a 1 indica que a TAC está associada a uma sobrevivência livre de doença mais longa em comparação com FAC

Realizaram-se análises exploratórias de subgrupos para sobrevivência livre de doença em doentes que preenchem os critérios de St Gallen 2009 para quimioterapia (população IDT) que se apresentam a seguir

	TAC (n=359)	FAC (n=521)	Índice causalidade (TAC/FAC) (95% CI)	Valor p
Subgrupos				
Preencher indicação relativa para quimioterapia ^a				
Não	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 - 1,459)	0,4593
Sim	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida

FAC = 5-fluorouracilo, doxorrubicina e ciclofosfamida

CI – intervalo de confiança, ER, recetor de estrogénio

^a ER/PR negativo ou Grau 3 ou dimensão de tumor >5cm

O índice de causalidade foi previsto usando o modelo de causalidade proporcional COX e usando o grupo de tratamento como fator.

Docetaxel Zentiva em monoterapia

Foram realizados dois estudos comparativos de fase III randomizados com docetaxel em doentes com carcinoma da mama metastásico, envolvendo um total de 326 casos resistentes aos alquilantes e 392 casos resistentes às antraciclinas, na dose e regime recomendados de 100 mg/m² administrado de 3 em 3 semanas.

Nos casos resistentes aos alquilantes, o docetaxel foi comparado com a doxorrubicina (75 mg/m² de 3 em 3 semanas). Sem afetar o tempo de sobrevivência global (docetaxel 15 meses vs. doxorrubicina 14 meses, $p = 0,38$), ou o tempo até à progressão (docetaxel 27 semanas vs. doxorrubicina 23 semanas, $p = 0,54$), o docetaxel aumentou a taxa de resposta (52% vs. 37%, $p = 0,01$) e abreviou o tempo até à resposta (12 semanas vs. 23 semanas, $p = 0,007$). Três doentes com docetaxel (2%) suspenderam o tratamento devido a retenção de líquidos, enquanto que 15 doentes com doxorrubicina (9%) suspenderam o tratamento devido a toxicidade cardíaca (três casos fatais de insuficiência cardíaca congestiva).

Nos casos resistentes às antraciclinas, o docetaxel foi comparado com a associação de mitomicina C e vinblastina (12 mg/m² de 6 em 6 semanas e 6 mg/m² de 3 em 3 semanas). O docetaxel aumentou a taxa de resposta (33% vs. 12%, $p < 0,0001$), prolongou o tempo até à progressão (19 semanas vs. 11 semanas, $p = 0,0004$) e prolongou a sobrevivência global (11 meses vs. 9 meses, $p = 0,01$).

Durante estes dois estudos de fase- III, o perfil de segurança do docetaxel foi consistente com o perfil de segurança observado nos estudos de fase II (ver a secção 4.8).

Foi realizado um estudo de fase III aberto, multicêntrico e randomizado, para comparar docetaxel em monoterapia e paclitaxel no tratamento de carcinoma da mama avançado em doentes cujo tratamento prévio incluiu uma antraciclina. Um total de 449 doentes foram randomizados para receber tratamento com docetaxel em monoterapia 100 mg/m² em perfusão intravenosa durante 1 hora ou paclitaxel 175 mg/m² em perfusão intravenosa durante 3 horas. Ambos os regimes foram administrados de 3 em 3 semanas.

Sem alterar o objetivo primário, taxa de resposta global (32% vs 25%, $p = 0,10$), o docetaxel prolongou o tempo mediano até à progressão (24,6 semanas vs 15,6 semanas; $p < 0,01$) e a sobrevivência mediana (15,3 meses vs 12,7 meses; $p = 0,03$).

Observou-se um acréscimo de 3/4 de efeitos adversos com docetaxel em monoterapia (55,4%) quando comparado com paclitaxel (23,0%).

Docetaxel Zentiva em associação com doxorrubicina

Um grande estudo randomizado de fase III, envolvendo 429 doentes sem tratamento prévio com doença metastásica, foi realizado com doxorrubicina (50 mg/m²) em associação com docetaxel (75 mg/m²) (braço AT) versus doxorrubicina (60 mg/m²) em associação com ciclofosfamida (600 mg/m²) (braço AC). Ambos os regimes foram administrados no dia 1 de 3 em 3 semanas.

- O tempo até à progressão (TTP) foi significativamente mais longo no braço AT versus o braço AC, $p = 0,0138$. O TTP mediano foi de 37,3 semanas (IC 95%: 33,4 - 42,1) no braço AT e de 31,9 semanas (IC 95%: 27,4 - 36,0) no braço AC.
- A taxa de resposta global (TGR) foi significativamente superior no braço AT versus o braço AC, $p = 0,009$. A TGR foi de 59,3% (IC 95%: 52,8 - 65,9) no braço AT versus 46,5% (IC 95%: 39,8 - 53,2) no braço AC.

Neste estudo o braço AT revelou uma incidência superior de neutropénia grave (90% versus 68,6%), neutropénia febril (33,3% versus 10%), infeção (8% versus 2,4%), diarreia (7,5% versus 1,4%), astenia (8,5% versus 2,4%) e dor (2,8% versus 0%) em relação ao braço AC. Por outro lado, o braço AC revelou uma incidência superior de anemia grave (15,8% versus 8,5%) em relação ao braço AT, e, adicionalmente, revelou uma incidência superior de toxicidade cardíaca grave: insuficiência cardíaca congestiva (3,8% versus 2,8%), diminuição $\geq 20\%$ do LVEF absoluto (13,1% versus 6,1%), diminuição $\geq 30\%$ do LVEF absoluto (6,2% versus 1,1%). Morte tóxica ocorreu num doente no braço

AT (insuficiência cardíaca congestiva), e em 4 doentes no braço AC (1 devido a choque séptico e 3 devido a insuficiência cardíaca congestiva).

Em ambos os braços, a qualidade de vida medida pelo questionário EORTC foi comparável e estável durante o tratamento e período de seguimento.

Docetaxel Zentiva em associação com trastuzumab

Docetaxel em associação com trastuzumab foi estudado para o tratamento de doentes com carcinoma da mama metastático cujos tumores apresentavam sobre-expressão de HER2, e que não tinham recebido quimioterapia anterior para a doença metastásica. Cento e oitenta e seis doentes foram distribuídos aleatoriamente para receberem docetaxel (100 mg/m²) com ou sem trastuzumab; 60 % dos doentes tinham recebido quimioterapia adjuvante anterior com base em antraciclina. Docetaxel mais trastuzumab foi eficaz nos doentes quer tenham ou não recebido terapia adjuvante anterior com antraciclina. O principal método analítico usado para determinar a expressão de HER2 neste estudo referencial foi a imunohistoquímica (IHC). Uma minoria de doentes foram testados usando a hibridização por fluorescência in-situ (FISH). Neste estudo, 87% dos doentes tinham doença que era IHC 3+, e 95% dos doentes incluídos tinham doença que era IHC 3+ e/ou FISH positiva. Os resultados de eficácia estão resumidos no quadro a seguir:

Parâmetro	Docetaxel mais trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
Taxa de resposta (IC 95%)	61% (50-71)	34% (25-45)
Duração mediana da resposta (meses) (IC 95%)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
TTP mediano (meses) (IC 95%)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Sobrevivência mediana (meses) (IC 95%)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP = tempo até progressão; “ne” indica que não pode ser estimado ou que não foi ainda alcançado.

¹ Grupo total de análise (intenção de tratar)

² Sobrevivência mediana estimada

Docetaxel Zentiva em associação com capecitabina

Os dados provenientes de um estudo clínico de fase III, multicêntrico, aleatorizado, controlado, apoiam a utilização de docetaxel em associação com capecitabina, no tratamento de doentes com neoplasia da mama localmente avançada, ou metastizada, após falência da quimioterapia citotóxica incluindo uma antraciclina. Neste estudo, 255 doentes foram aleatorizados para receber tratamento com docetaxel (75 mg/m² de sob a forma de uma perfusão intravenosa com duração de 1 hora, de 3 em 3 semanas) e capecitabina (1.250 mg/m² duas vezes por dia durante 2 semanas, seguidas de um período de descanso de 1 semana). 256 doentes foram aleatorizados para receber tratamento apenas com docetaxel (100 mg/m² sob a forma de uma perfusão intravenosa com duração de 1 hora, de 3 em 3 semanas). A sobrevivência foi superior no braço tratado com docetaxel + capecitabina (p = 0,0126). O valor mediano da sobrevivência foi de 442 dias (docetaxel + capecitabina) versus 352 dias (apenas docetaxel). As taxas de resposta objetiva globais, na população totalmente aleatorizada (avaliação do investigador) foram de 41,6% (docetaxel + capecitabina) vs. 29,7% (apenas docetaxel); p = 0,0058. O tempo até à progressão da doença foi superior no braço tratado com a associação docetaxel + capecitabina (p < 0,0001). O tempo mediano à progressão foi de 186 dias (docetaxel + capecitabina) vs. 128 dias (apenas docetaxel).

Carcinoma do pulmão de células não-pequenas

Doentes previamente tratados com quimioterapia com ou sem radioterapia

Num estudo de fase III, em doentes previamente tratados, o tempo até à progressão (12,3 semanas versus 7 semanas) e a sobrevivência global foram significativamente superiores para o docetaxel a 75mg/m² em comparação com a Melhor Terapêutica de Suporte. A taxa de sobrevivência ao fim de 1 ano foi também significativamente superior com o docetaxel (40%) versus a MTS (16%).

Observou-se menor uso de analgésicos morfínicos (p < 0,01), analgésicos não-morfínicos (p < 0,01), outros medicamentos relacionados com a doença (p = 0,06) e radioterapia (p<0,01) nos doentes tratados com docetaxel a 75 mg/m² em comparação com a MTS.

A taxa de resposta global foi de 6,8% nos doentes avaliáveis, e a duração mediana da resposta foi de 26,1 semanas.

Docetaxel Zentiva em associação com compostos de platina em doentes sem quimioterapia anterior

Num estudo de fase III, 1.218 doentes com NSCLC em estadio IIIB ou IV não operável, com KPS de 70% ou superior, e que não receberam quimioterapia anterior para esta situação, foram randomizados para receberem 75 mg/m² de docetaxel (T) em perfusão de 1 hora seguido imediatamente por 75 mg/m² de cisplatina (Cis) durante 30-60 minutos, de 3 em 3 semanas (TCis), ou 75 mg/m² de docetaxel (T) em perfusão de 1 hora em associação com carboplatina (AUC 6 mg/ml·min) durante 30-60 minutos, de 3 em 3 semanas, ou 25 mg/m² de vinorelbina (V) administrada durante 6 a 10 minutos nos dias 1, 8, 15 e 22 seguido por 100 mg/m² de cisplatina administrada no dia 1 dos ciclos repetidos de 4 em 4 semanas (VCis).

Os dados da sobrevivência, tempo mediano até progressão e taxas de resposta para os dois braços do estudo estão descritos no quadro seguinte:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Análise Estatística
Sobrevivência global (parâmetro primário): Sobrevivência mediana (meses)	11,3	10,1	Índice de Causalidade: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
Sobrevivência a 1 ano (%)	46	41	Diferença do tratamento: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
Sobrevivência a 2 anos (%)	21	14	Diferença do tratamento: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Tempo mediano até progressão (semanas):	22,0	23,0	Índice de Causalidade: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Taxa de resposta global (%)	31,6	24,5	Diferença do tratamento: 7.1% [95% CI: 0,7; 13,5]

* Corrigido para comparações múltiplas e ajustado para fatores de estratificação (estadio da doença e região do tratamento), com base na população de doentes avaliáveis.

Os objetivos secundários incluíram a alteração na dor, avaliação global da qualidade de vida pela EuroQoL-5D, escala de sintomas do cancro do pulmão (LCSS), e alterações no nível de desempenho de Karnofsky. Os resultados nestes objetivos reforçam os resultados obtidos no objetivo primário.

Para a associação docetaxel/carboplatina não foi possível demonstrar uma eficácia nem equivalente, nem não inferior ao tratamento de referência da associação VCis.

Carcinoma da Próstata

A segurança e eficácia do docetaxel em associação com prednisona ou prednisolona em doentes com carcinoma da próstata metastásico hormono-resistente foram avaliadas num estudo multicêntrico randomizado de fase III. Um total de 1.006 doentes com KPS ≥ 60 foram distribuídos aleatoriamente para os seguintes grupos de tratamento:

- Docetaxel 75 mg/m² de 3 em 3 semanas durante 10 ciclos.

- Docetaxel 30 mg/m² administrados semanalmente durante as primeiras 5 semanas num ciclo de 6 semanas durante 5 ciclos.
- Mitoxantrona 12 mg/m² de 3 em 3 semanas durante 10 ciclos.

Todos os 3 regimes foram administrados em associação com 5 mg de prednisona ou prednisolona duas vezes por dia, continuamente.

Os doentes que receberam docetaxel de três em três semanas demonstraram uma sobrevivência global significativamente mais longa em comparação com os doentes tratados com mitoxantrona. O aumento em sobrevivência observado no braço de docetaxel semanal não foi estatisticamente significativo em comparação com o braço de controlo de mitoxantrona. Os resultados de eficácia para os braços do Docetaxel versus o braço de controlo estão resumidos no quadro seguinte:

Objetivo	Docetaxel 3 em 3 semanas	Docetaxel semanal	Mitoxantrona 3 em 3 semanas
Número de doentes	335	334	337
Sobrevivência mediana (meses)	18,9 (17,0-21,2)	17,4 (15,7-19,0)	16,5 (14,4-18,6)
95% CI	0,761	0,912	--
Índice de causalidade	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
95% CI	0,0094	0,3624	--
valor p [†] *			
Número de doentes	291	282	300
Taxa de resposta PSA** (%)	45,4 (39,5-51,3)	47,9 (41,9-53,9)	31,7 (26,4-37,3)
95% CI	0,0005	<0,0001	--
valor p*			
Número de doentes	153	154	157
Taxa de resposta da dor (%)	34,6 (27,1-42,7)	31,2 (24,0-39,1)	21,7 (15,5-28,9)
95% CI	0,0107	0,0798	--
valor p*			
Número de doentes	141	134	137
Taxa de resposta do tumor (%)	12,1 (7,2-18,6)	8,2 (4,2-14,2)	6,6 (3,0-12,1)
95% CI	0,1112	0,5853	--
valor p*			

[†] Teste de ordenação logarítmica estratificada

*Limiar para significado estatístico=0,0175

**PSA: Antígeno Específico da Próstata

Dado que o docetaxel semanal apresentou um perfil de segurança ligeiramente melhor do que o docetaxel de 3 em 3 semanas, é possível que alguns doentes possam beneficiar do regime semanal.

Não se observaram diferenças estatísticas entre os diferentes grupos de tratamento para a Qualidade de Vida Global.

Adenocarcinoma gástrico

Um estudo clínico multicêntrico, aberto e randomizado foi realizado para avaliar a segurança e eficácia de docetaxel no tratamento de doentes com adenocarcinoma gástrico metastizado, incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica, que não tinham recebido quimioterapia prévia para a doença metastásica. Um total de 445 doentes com KPS > 70 foi tratado com docetaxel (T) (75 mg/m² no dia 1) em associação com cisplatina (75 mg/m² no dia 1) e 5-fluorouracilo (750 mg/m² por dia durante 5 dias) ou em associação com cisplatina (100 mg/m² no dia 1) e 5-fluorouracilo (1000 mg/m² por dia durante 5 dias). A duração de um ciclo de tratamento foi de 3 semanas para o braço TCF e de 4 semanas para o braço CF. A mediana do número de ciclos administrados por doente foi de 6 (com um intervalo de 1 a 16) para o braço TCF comparada com 4 (com um intervalo de 1 a 12) para o braço CF. O Tempo até à progressão (TTP) foi o objetivo primário. A redução do risco de progressão foi de 32,1% e foi associado com um TTP significamente maior (p = 0,0004) no braço TCF. A sobrevivência global foi também significamente maior (p = 0,0201) no braço TCF com um risco de redução de mortalidade de 22,7%. Os resultados de eficácia estão resumidos no quadro seguinte:

Eficácia de Docetaxel Zentiva no tratamento de doentes com adenocarcinoma gástrico

Objetivo	TCF n=221	CF N=224
TTP mediano (meses) (95%IC)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Taxa de perigosidade (95%IC) *valor p	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Sobrevivência mediana (meses) (95%IC)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
Estimativa 2 anos- (%) Taxa de perigosidade (95%IC) *valor p	18,4	8,8
	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Taxa de resposta global (CR+PR) (%) valor p	36,7	25,4
	0,0106	
Progressão de doença como melhor resposta (%)	16,7	25,9

* *Teste de ordenação logarítmica não estratificada*

Análises de subgrupos de acordo com idade, raça e sexo favoreceram consistentemente o braço TCF em comparação com o braço CF.

Uma análise atualizada da sobrevivência, realizada com um tempo mediano de acompanhamento de 41,6 meses, não demonstrou uma diferença estatisticamente significativa apesar de sempre a favor do regime TCF e mostrou que o benefício do TCF sobre o CF é nitidamente observado entre os meses 18 e 30 de seguimento.

Os resultados de qualidade de vida global (QoL) e de benefícios clínicos indicaram de forma consistente uma melhoria a favor do braço TCF. Os doentes tratados com TCF atingiram mais tardiamente os 5% de deterioração definitiva do estado global de saúde, no questionário QLQ-30 (p=0,0121) e num maior período de tempo até ao agravamento definitivo do nível de desempenho de Karnofsky (p=0,0088) em comparação com os doentes tratados com CF.

Carcinoma de cabeça e do pescoço

- Indução quimioterapêutica seguida de radioterapia (TAX323)

A segurança e eficácia do docetaxel no tratamento de indução de doentes com carcinoma espinocelular (epidermoide) de cabeça e pescoço (SCCHN) foi avaliada no decorrer de um estudo clínico de fase III,

multicêntrico, aberto, randomizado (TAX323). Neste estudo, 358 doentes com SCCHN localmente avançado não operável, e um “*performance status*” segundo a Organização Mundial de Saúde 0 ou 1, foram randomizados para um ou dois braços de tratamento. Os doentes do braço do docetaxel (T) receberam 75- mg/m² seguido por cisplatina (P) 75 mg/m² seguida de 5-fluorouracilo (F) 750 mg/m² por dia em perfusão contínua durante 5 dias. Este regime foi administrado a cada três semanas durante 4 ciclos no caso de ocorrência de pelo menos uma resposta *minor* ($\geq 25\%$ de redução do tamanho bidimensional mensurável do tumor) após 2 ciclos. No final da quimioterapia, com um intervalo mínimo de 4 semanas e um intervalo máximo de 7 semanas, os doentes nos quais não se verificou progressão da doença receberam radioterapia (RT) de acordo com os protocolos institucionais durante 7 semanas (TPF/RT). Os doentes do braço comparador receberam cisplatina (P) 100 mg/m² seguida de 5-fluorouracilo 1.000 mg/m² (F) por dia durante 5 dias. Este regime terapêutico foi administrado a cada três semanas durante 4 ciclos no caso de se observar pelo menos uma resposta *minor* ($\geq 25\%$ de redução na quantificação bidimensional do tamanho do tumor) após 2 ciclos. No final da quimioterapia, com um intervalo, mínimo de 4 semanas e um intervalo máximo de 7- semanas, os doentes cuja doença não progrediu receberam radioterapia (RT) durante 7 semanas (PF/RT), de acordo com os protocolos institucionais. Foi administrada terapêutica loco-regional com radiação tanto com o fracionamento convencional (1,8 Gy-2,0 Gy uma vez por dia, 5 dias por semana para uma dose total de 66 a 70 Gy), ou regimes terapêuticos acelerados/hiperfraccionados de terapia de radioterapia (duas vezes por dia, com um intervalo mínimo inter frações de 6 horas, 5 dias por semana). Foi recomendado um total de 7 Gy no caso de regimes acelerados e de 74 Gy para os esquemas hiperfraccionados. Foi permitida a ressecção cirúrgica após quimioterapia, antes ou depois da radioterapia. Os doentes no braço TPF receberam profilaxia antibiótica com 500 mg de ciprofloxacina administrada duas vezes por dia por via oral durante 10 dias, iniciando-se ao dia 5 de cada ciclo, ou equivalente. O objetivo primário neste estudo, a sobrevivência livre de doença (PFS) foi significativamente mais prolongada no braço TPF comparativamente com o braço PF, $p = 0,0042$ (PFS mediana: 11,4 vs 8,3 meses respetivamente) com um tempo total mediano de acompanhamento de 33,7 meses. A sobrevivência mediana global foi também significativamente maior no braço TPF comparativamente com o braço PF (OS mediana 18,6 vs 14,5 meses respetivamente) com uma redução de 28% do risco de mortalidade, $p = 0,0128$. Os resultados de eficácia estão resumidos no quadro seguinte:

Eficácia do docetaxel no tratamento de indução de doentes com carcinoma espinocelular (epidermoide) inoperável de cabeça e pescoço localmente avançado (SCCHN) (Análise da Intenção de Tratar)

Objetivo	Docetaxel+ Cis + 5-FU n = 177	Cis +5-FU n = 181
Mediana da progressão da sobrevivência livre de doença (meses) (IC 95%)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Taxa de Perigosidade Ajustada (IC 95%) *valor p	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Sobrevivência mediana (meses) (IC 95%)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Taxa de risco (IC 95%) **valor p	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Melhor resposta global à quimioterapia (%) (IC 95%) ***valor p	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Melhor resposta global ao tratamento em estudo [quimioterapia +/- radioterapia] (%) (IC 95%) ***valor p	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Duração mediana da resposta à quimioterapia ± radioterapia (meses) (IC 95%)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
Taxa de perigosidade (IC 95%) **valor p	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Um índice de causalidade inferior a 1 é favorável ao regime terapêutico docetaxel + cisplatina+5-FU

*Modelo Cox (ajustamento para a localização primária do tumor, estadios clínicos T e N e PSOMS)

**Teste Logrank

***Teste Qui-quadrado

Parâmetros de qualidade de vida

Os doentes tratados com TPF experienciaram uma deterioração significativamente inferior do seu estado de saúde global comparativamente com os que foram tratados com PF (p=0,01, utilizando a escala EORTC QLQ- C30).

Parâmetros de benefício clínico

A escala de desempenho, subescala para a cabeça e pescoço (PSS HN) destinados a avaliar a perceptibilidade do discurso, a capacidade de se alimentar em público, e a normalidade da dieta, foi significativamente favorável ao TPF quando comparado com o PF.

O tempo mediano da primeira deterioração do desempenho segundo critérios da OMS foi significativamente mais prolongado no braço TPF comparativamente com o braço PF. A pontuação de intensidade algica melhorou em ambos os grupos durante o tratamento, indicando uma gestão adequada da dor.

- Indução quimioterapêutica seguida de radioterapia (TAX324)

A segurança e eficácia do docetaxel no tratamento de indução de doentes com carcinoma espinocelular (epidermoide) de cabeça e pescoço (SCCHN) foi avaliada no decorrer de um estudo clínico, de fase III, multicêntrico, aberto, randomizado (TAX324). Neste estudo, foram randomizados para um dos dois braços, 501 doentes, com SCCHN localmente avançado, e um “*performance status*” segundo a Organização Mundial de Saúde de 0 ou 1. A população do estudo compreende doentes com impossibilidade de ressecção da doença, doentes com baixa probabilidade de cura cirúrgica e doentes com possibilidade de preservação do órgão. A avaliação da segurança e eficácia centrou-se apenas nos objetivos de sobrevida, uma vez que o sucesso da preservação do órgão não foi formalmente referido. Os doentes no braço de docetaxel receberam docetaxel (T) 75 mg/m² em perfusão intravenosa ao dia 1 seguida de cisplatina (P) 100 mg/m² administrada por perfusão intravenosa durante 30 minutos a três horas, seguida de perfusão intravenosa contínua de 5-fluorouracilo (F) 1000 mg/m²/dia desde o dia 1 ao dia 4. Os ciclos são repetidos a cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos os doentes que não manifestaram progressão da doença deveriam receber quimioterapia (CRT) de acordo com o protocolo (TPF/CRT). Os doentes no braço comparador receberam cisplatina (P) 100 mg/m² numa perfusão intravenosa com duração de 30 minutos a três horas no dia 1, seguido de perfusão intravenosa contínua de 5-fluorouracilo (F) 1.000 mg/m²/dia do dia 1 ao dia 5. Os ciclos foram repetidos a cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos os doentes que não manifestaram progressão da doença deveriam receber CRT de acordo com o protocolo (PF/CRT). Os doentes em ambos os braços de tratamento seriam sujeitos a 7 semanas de CRT seguida de indução quimioterapêutica com um intervalo mínimo de 3 semanas, nunca excedendo 8 semanas após o início do último ciclo (dia 22 a dia 56 do último ciclo). Durante a radioterapia, foi administrada semanalmente carboplatina (AUC 1,5) por perfusão intravenosa com a duração de uma hora, num máximo de 7 doses. A radiação foi administrada através de um equipamento de megavoltagem utilizando um fracionamento de uma vez por dia (2 Gy por dia, 5 dias por semana durante 7 semanas, para uma dose total de 70-72 Gy). Após a finalização do CRT, poderá considerar-se em qualquer altura a cirurgia no local primário da doença e/ou pescoço. Todos os doentes do braço do estudo que continha docetaxel receberam antibióticos como terapêutica profilática. O objetivo primário de eficácia deste estudo, a sobrevivência global (OS) foi significativamente mais prolongada (teste de log-rank, p = 0,0058) com o regime terapêutico que continha docetaxel, comparativamente com PF (OS mediana: 70,6 versus 30,1 meses respetivamente), com 30% de redução do risco de mortalidade comparativamente com PF (taxa de perigosidade (HR) = 0,70, intervalo de confiança a 95% (IC) = 0,54 – 0,90) com uma mediana global de tempo de acompanhamento de 41,9 meses. O objetivo secundário, PFS, demonstrou uma redução do risco de progressão ou morte de 29% e uma melhoria de 22 meses na mediana PFS (35,5 meses para TPF e 13,1 para PF). Foi também estatisticamente significativo com um HR de 0,71; 95% IC 0,56-0,90; teste de log-rank p = 0,004. Os resultados relativos á eficácia encontram-se na tabela abaixo:

Eficácia do docetaxel no tratamento de indução de doentes com carcinoma espinocelular (epidermoide) inoperável de cabeça e pescoço localmente avançado (SCCHN) (Análise da Intenção de Tratar)

Objetivo	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Mediana da sobrevivência global (meses) (IC 95%)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Taxa de Perigosidade: (IC 95%) *valor p	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
PFS mediana (meses) (IC 95%)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Taxa de perigosidade: (IC 95%) **valor p	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Melhor resposta global (CR + PR) à quimioterapia (%) (IC 95%) ***valor p	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Melhor resposta global (CR + PR) ao tratamento em estudo [quimioterapia +/- quimiorradioterapia] (%) (IC 95%) ***valor p	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Um índice de causalidade inferior a 1 é favorável ao regime terapêutico docetaxel + cisplatina + fluorouracilo

*teste de log-rank não ajustado

**teste log-rank não ajustado para comparações múltiplas

***Teste Qui-quadrado, não ajustado para comparações múltiplas

NA – não aplicável

População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento renunciou à obrigação de submissão dos resultados de estudos com Docetaxel Zentiva no carcinoma da mama, carcinoma do pulmão de células não pequenas, carcinoma da próstata, carcinoma gástrico e carcinoma da cabeça e pescoço, não incluindo o carcinoma nasofaríngeo menos diferenciado de Tipo II e II para todos os subgrupos da população pediátrica (ver secção 4.2 para informação sobre o uso em pediatria).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A farmacocinética do docetaxel foi avaliada em doentes com carcinomas incluídos nos estudos da fase- I, após administração de 20-115 mg/m². O perfil cinético do docetaxel é independente da dose e corresponde a um modelo de farmacocinética de três compartimentos com semividas para as fases α , β e γ de 4 min, 36 min e 11,1 h, respetivamente. A fase tardia é devida, em parte, a um efluxo relativamente lento do docetaxel do compartimento periférico.

Distribuição

Após a administração de uma dose de 100 mg/m² numa perfusão de uma hora obtém-se uma concentração plasmática máxima de 3,7 µg/ml com uma AUC correspondente a 4,6 h·µg/ml. Os valores medianos para a depuração total e para o volume de distribuição no estado de equilíbrio foram de 21 l/h/m² e 113 l, respetivamente. A variação interindividual na depuração total foi cerca de 50%. O docetaxel está ligado às proteínas plasmáticas em mais de 95%.

Eliminação

Realizou-se um estudo com ^{14}C -docetaxel em três doentes com carcinomas. O docetaxel foi eliminado tanto pela urina como pelas fezes, após metabolismo oxidativo do grupo éster ter-butilo mediado pelo citocromo P450; ao fim de sete dias, as excreções urinária e fecal corresponderam a cerca de 6% e 75% da radioatividade administrada, respetivamente. Cerca de 80% da radioatividade recuperada nas fezes foi excretada nas primeiras 48 horas sob a forma de 1 metabolito inativo principal, 3 metabolitos inativos menores e quantidades muito pequenas de medicamento inalterado.

Populações especiais

Idade e género

A análise de farmacocinética populacional foi realizada em 577 doentes que receberam docetaxel. Os parâmetros farmacocinéticos obtidos neste modelo foram muito semelhantes aos obtidos nos estudos da fase I. Os parâmetros farmacocinéticos do docetaxel não sofreram alterações com a idade ou o sexo dos doentes.

Afeção hepática

Num pequeno número de doentes (n=23), com valores bioquímicos indicadores de afeção hepática ligeiro a moderado (ALT, AST $\geq 1,5$ vezes o LSN associado a fosfatase alcalina $\geq 2,5$ vezes o LSN), a depuração total diminuiu em média 27% (ver a secção 4.2).

Retenção de líquidos

A depuração do docetaxel não foi alterada nos doentes com retenção de líquidos ligeira a moderada e não existem dados sobre doentes com retenção de líquidos grave.

Terapêutica de associação

Doxorrubicina

Quando administrado em associação, o docetaxel não influencia a depuração da doxorrubicina nem os níveis plasmáticos do doxorrubicinol (um metabolito da doxorrubicina). A farmacocinética de docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida não foi influenciada pela sua coadministração.

Capecitabina

Estudos de fase I, destinados a avaliar o efeito da capecitabina nos parâmetros farmacocinéticos do docetaxel, e vice-versa, não mostrou a existência de qualquer efeito da capecitabina nos parâmetros farmacocinéticos do docetaxel (C_{\max} e AUC) nem de qualquer efeito do docetaxel nos parâmetros farmacocinéticos do principal metabolito da capecitabina, o 5-DFUR.

Cisplatina

A depuração do docetaxel na terapêutica de associação com cisplatina foi semelhante à observada após monoterapia. O perfil farmacocinético da cisplatina administrada pouco depois da perfusão de docetaxel é semelhante ao observado com cisplatina isolada.

Cisplatina e 5-fluorouracilo

A administração do docetaxel associado com a cisplatina e o 5-fluorouracilo em 12 doentes com tumores sólidos, não influenciou a farmacocinética de cada medicamento.

Prednisona e dexametasona

O efeito da prednisona na farmacocinética do docetaxel administrado com a pré-medicação padrão de dexametasona foi estudado em 42 doentes.

Prednisona

Não se observou qualquer efeito da prednisona na farmacocinética do docetaxel.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foi estudado o potencial carcinogénico do docetaxel.

O docetaxel demonstrou ser mutagénico *in vitro* no teste dos micronúcleos e de aberrações cromossómicas em células CHO K1 e *in vivo* no teste dos micronúcleos realizado em ratinhos. Contudo, não induziu mutagenicidade no teste de Ames ou no estudo de mutação genética CHO/HGPRT. Estes resultados estão em conformidade com a atividade farmacológica do docetaxel.

Os efeitos indesejáveis observados a nível dos testículos dos roedores nos estudos de toxicidade, sugerem que o docetaxel pode reduzir a fertilidade masculina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Polissorbato 80
Etanol anidro
Ácido cítrico

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

3 anos

Após abertura do frasco para injetáveis

Cada frasco para injetável destina-se a uma única utilização e deve ser utilizado imediatamente após abertura. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante o período de utilização são da responsabilidade do utilizador.

Após adição ao saco de perfusão

De um ponto de vista microbiológico, a reconstituição/diluição tem de decorrer em condições assépticas e controladas e o medicamento deve ser utilizado imediatamente. No caso de não ser utilizado imediatamente, o tempo e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

Após ter sido efetuada a adição ao saco de perfusão de acordo com as recomendações, no caso de conservação da solução para perfusão de docetaxel a temperatura inferior a 25°C, a sua estabilidade é de 6 horas. A solução deverá ser utilizada dentro de 6 horas (incluindo a hora de administração intravenosa da perfusão).

Adicionalmente, foi demonstrada a estabilidade química e física da solução para perfusão durante a utilização por um período de 48 horas, quando conservada entre 2°C e 8°C, adicionada em sacos não contendo PVC e preparada conforme recomendado.

A solução para perfusão de docetaxel é uma solução supersaturada, pelo que pode cristalizar com o passar do tempo. No caso de aparecimento de cristais, a solução não deve ser utilizada e tem de ser eliminada.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para condições de conservação do medicamento diluído, ver a secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de 15 ml de vidro (tipo I) transparente, com um selo de alumínio azul e uma cápsula descartável de plástico azul contendo 8 ml de concentrado.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O Docetaxel Zentiva é um medicamento antineoplásico e, tal como outros compostos potencialmente tóxicos, deverá ser tomada precaução no seu manuseamento preparação das soluções de Docetaxel Zentiva. Recomenda-se, por isso, a utilização de luvas.

Se o Docetaxel Zentiva concentrado, a solução de pré-mistura ou a solução para perfusão entrarem em contacto com a pele, lave-a imediata e cuidadosamente com água e sabão. Se o Docetaxel Zentiva concentrado, a solução de pré-mistura ou a solução para perfusão entrarem em contacto com membranas mucosas, lave-as imediatamente e cuidadosamente com água.

Preparação da solução para administração intravenosa

Preparação da solução para perfusão

NÃO utilize com este medicamento (Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml concentrado para solução para perfusão, que contém apenas 1 frasco para injetáveis) outros medicamentos contendo docetaxel cuja apresentação consista em 2 frascos para injetáveis (concentrado e solvente).

O Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml concentrado para solução para perfusão NÃO necessita de diluição prévia com um solvente e está pronta a adicionar à solução de perfusão.

Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização e deve ser utilizado imediatamente.

Se os frascos para injetáveis forem conservados no frigorífico, deixe permanecer durante 5 minutos abaixo de 25°C o número necessário de embalagens de Docetaxel Zentiva concentrado para solução para perfusão antes de estas serem utilizadas. Poderá ser necessário mais do que um frasco para injetáveis de Docetaxel Zentiva concentrado para solução para perfusão para obter a dose requerida para o doente. Usando uma seringa calibrada com uma agulha 21G, retire assepticamente a quantidade requerida de Docetaxel Zentiva concentrado para solução para perfusão.

No frasco para injetáveis de Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml a concentração de docetaxel é de 20 mg/ml.

O volume requerido de Docetaxel Zentiva concentrado para solução para perfusão terá de ser injetado através de uma injeção única (uma perfuração) num saco ou frasco de perfusão de 250 ml contendo uma solução para injetáveis de glucose a 5% ou de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Se for requerida uma dose superior a 190 mg de docetaxel, utilize um volume superior de veículo de perfusão, de forma a não ultrapassar a concentração de 0,74 mg/ml de docetaxel.

Misture o conteúdo do saco ou frasco de perfusão agitando por rotação manual.

A solução do saco de perfusão deve ser utilizada dentro de 4 horas a uma temperatura inferior a 25°C incluindo durante a hora em que decorre a perfusão ao doente.

Tal como todos os produtos de uso parentérico, a solução para perfusão de Docetaxel Zentiva deve ser inspecionadas visualmente antes do uso, sendo rejeitadas as soluções contendo precipitação.

Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s., U kabelovny 130, 102 37 Prague 10, República Checa

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/384/005

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de abril de 2007

Data da última renovação: 20 de abril de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Alemanha

No folheto informativo impresso do medicamento deve constar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança Atualizados**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança atualizados para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

Não aplicável.

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
CARTONAGEM EXTERIOR / Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml concentrado para solução para perfusão
docetaxel

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de concentrado contém 20 mg de docetaxel na forma de trihidrato.

Um frasco para injetáveis de 1 ml de concentrado contém 20 mg de docetaxel.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: polissorbato 80, etanol anidro (consultar o folheto informativo para mais informações) e ácido cítrico.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Pronto a adicionar à solução para perfusão.

ATENÇÃO: Retirar a quantidade requerida deste concentrado de docetaxel (**20 mg/ml**) do frasco para injetáveis e adicionar diretamente à solução para perfusão. Ver o guia de preparação incluído.

Frasco para injetáveis de utilização única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

CITOTÓXICO

Administrar sob a supervisão dum médico com experiência na utilização de citostáticos.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

Prazo de validade no saco de perfusão: consultar o folheto informativo.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar a porção não utilizada de forma apropriada de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/384/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

A justificação para não incluir a informação em Braille foi aceite.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS/ Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml concentrado estéril
docetaxel
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

Contém etanol anidro (ver folheto informativo)

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
CARTONAGEM EXTERIOR / Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml concentrado para solução para perfusão
docetaxel

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de concentrado contém 20 mg de docetaxel na forma de trihidrato.

Um frasco para injetáveis de 4 ml de concentrado contém 80 mg de docetaxel.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: polissorbato 80, etanol anidro (consultar o folheto informativo para mais informações) e ácido cítrico.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Pronto a adicionar à solução para perfusão.

ATENÇÃO: Retirar a quantidade requerida deste concentrado de docetaxel (**20 mg/ml**) do frasco para injetáveis e adicionar diretamente à solução para perfusão. Ver o guia de preparação incluído.

Frasco para injetáveis de utilização única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

CITOTÓXICO

Administrar sob a supervisão dum médico com experiência na utilização de citostáticos.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

Prazo de validade no saco de perfusão: consultar o folheto informativo.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar a porção não utilizada de forma apropriada de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/384/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

A justificação para não incluir a informação em Braille foi aceite.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS/ Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml concentrado estéril
docetaxel
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

Contém etanol anidro (ver folheto informativo)

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
CARTONAGEM EXTERIOR / Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml concentrado para solução para perfusão
docetaxel

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de concentrado contém 20 mg de docetaxel na forma de trihidrato.

Um frasco para injetáveis de 8 ml de concentrado contém 160 mg de docetaxel.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: polissorbato 80, etanol anidro (consultar o folheto informativo para mais informações e ácido cítrico).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Pronto a adicionar à solução para perfusão.

ATENÇÃO: Retirar a quantidade requerida deste concentrado de docetaxel (**20 mg/ml**) do frasco para injetáveis e adicionar diretamente à solução para perfusão. Ver o guia de preparação incluído.

Frasco para injetáveis de utilização única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

CITOTÓXICO

Administrar sob a supervisão dum médico com experiência na utilização de citostáticos.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

Prazo de validade no saco de perfusão: consultar o folheto informativo.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar a porção não utilizada de forma apropriada de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/384/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

A justificação para não incluir a informação em Braille foi aceite.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS/ Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml concentrado estéril
docetaxel
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

Contém etanol anidro (ver folheto informativo)

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml concentrado para solução para perfusão docetaxel

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico hospitalar ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Docetaxel Zentiva e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Docetaxel Zentiva
3. Como utilizar Docetaxel Zentiva
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Docetaxel Zentiva
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Docetaxel Zentiva e para que é utilizado

O nome deste medicamento é Docetaxel Zentiva. A sua denominação comum é docetaxel. O docetaxel é uma substância derivada das agulhas das árvores do teixo.

O docetaxel pertence ao grupo de medicamentos contra o cancro chamados taxoides.

O Docetaxel Zentiva foi prescrito pelo seu médico para o tratamento do cancro da mama, de certas formas do cancro do pulmão (cancro do pulmão de células não-pequenas), do cancro da próstata, cancro gástrico ou cancro de cabeça e pescoço:

- Para o tratamento do cancro da mama avançado, o Docetaxel Zentiva pode ser administrado isoladamente ou em associação com doxorrubicina, trastuzumab ou capecitabina.
- Para o tratamento do cancro da mama em fase inicial com ou sem envolvimento de gânglios linfáticos, o Docetaxel Zentiva pode ser administrado em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida.
- Para o tratamento do cancro do pulmão, o Docetaxel Zentiva pode ser administrado isoladamente ou em associação com cisplatina.
- Para o tratamento do cancro da próstata, o Docetaxel Zentiva é administrado em associação com prednisona ou prednisolona.
- Para o tratamento do cancro gástrico metastizado, o Docetaxel Zentiva é administrado em associação com a cisplatina e o 5-fluorouracilo.
- Para o tratamento do cancro de cabeça e pescoço, o Docetaxel Zentiva é administrado em combinação com cisplatina e 5-fluorouracilo.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Docetaxel Zentiva

Não lhe podem administrar o Docetaxel Zentiva:

- se é alérgico (hipersensível) ao docetaxel ou a qualquer um dos outros constituintes do Docetaxel Zentiva (indicados na secção 6)
- se o número de glóbulos brancos é demasiado baixo.
- se tiver uma doença hepática grave.

Advertências e precauções

Antes de cada tratamento com Docetaxel Zentiva irá fazer análises ao sangue para verificar se tem células sanguíneas (glóbulos) suficientes e se a função hepática está suficientemente bem para receber o Docetaxel Zentiva. No caso de alterações dos glóbulos brancos, pode ter febre ou infeções associadas.

Informe o seu médico, farmacêutico hospitalar, ou enfermeiro imediatamente se tiver dor ou sensibilidade abdominal, diarreia, hemorragia retal, sangue nas fezes ou febre. Estes sintomas podem ser os primeiros sinais de uma toxicidade gastrointestinal grave, que pode ser fatal. O seu médico deve resolvê-los imediatamente.

Informe o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro se tiver problemas de visão. Em caso de problemas de visão, especialmente visão turva, deve ir imediatamente examinar os seus olhos e visão.

Informe o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro se tem problemas de coração.

Informe o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro se já teve, anteriormente, alguma reação alérgica ao tratamento com paclitaxel.

No caso de os seus problemas pulmonares se agravarem ou se tornarem agudos (febre, falta de ar ou tosse), por favor informe o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro imediatamente. O seu médico pode interromper o seu tratamento imediatamente.

Vai-lhe ser pedido para tomar uma pré-medicação que consiste dum corticosteroide oral tal como dexametasona, um dia antes da administração do Docetaxel Zentiva, e para continuar durante mais um ou dois dias a fim de minimizar certos efeitos indesejáveis que podem ocorrer após a perfusão de Docetaxel Zentiva, particularmente reações alérgicas e retenção de líquidos (inchaço das mãos, pés e pernas ou aumento de peso).

Durante o tratamento, podem administrar-lhe outros medicamentos para manter o número de glóbulos no sangue.

O Docetaxel Zentiva contém álcool. Aconselhe-se com o seu médico se sofre de dependência do álcool, epilepsia ou de afeção hepática. Ver também a secção “Docetaxel Zentiva contém etanol (álcool)” mais abaixo.

Outros medicamentos e Docetaxel Zentiva

Informe por favor o seu médico ou farmacêutico hospitalar se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente qualquer outro medicamento, incluindo medicamentos que adquiriu sem receita. Esta advertência deve-se ao facto de o Docetaxel Zentiva ou o outro medicamento poderem não ter um efeito tão bom quanto o esperado, ou poderem torná-lo mais suscetível à ocorrência de efeitos secundários.

A quantidade de álcool neste medicamento pode alterar os efeitos de outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Consulte o seu médico antes de tomar qualquer medicamento.

O Docetaxel Zentiva NÃO deve ser administrado se estiver grávida a menos que tal seja claramente indicado pelo seu médico.

Não deve engravidar durante o tratamento com este medicamento e terá de utilizar um método de contraceção eficaz durante o tratamento, porque o Docetaxel Zentiva pode ser prejudicial para o feto. Se engravidar durante o seu tratamento, informe imediatamente o seu médico.

Não pode amamentar enquanto estiver a fazer o tratamento com o Docetaxel Zentiva.

Se você é um homem sujeito a tratamento com o Docetaxel Zentiva, é aconselhável que não conceba uma criança enquanto decorrer o tratamento e até 6 meses após este ter terminado e que procure informação sobre a conservação do seu esperma antes de iniciar o tratamento, dado que o docetaxel pode alterar a fertilidade masculina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

A quantidade de álcool neste medicamento pode afetar a sua capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas.

Este medicamento pode provocar efeitos secundários que podem prejudicar a sua capacidade de conduzir, usar ferramentas ou utilizar máquinas (ver seção 4 Efeitos secundários possíveis). Se isso acontecer, não conduza ou utilize ferramentas ou máquinas antes de discutir com seu médico, enfermeiro ou farmacêutico hospitalar.

Docetaxel Zentiva contém etanol (álcool).

Este medicamento contém 50% vol em etanol anidro (álcool), i.e. até 395 mg de etanol anidro por frasco para injetáveis, equivalente a 10 ml de cerveja ou a 4 ml de vinho.

É nocivo para indivíduos que sofram de alcoolismo.

Este facto deve ser tido em consideração no caso de mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e grupos de risco elevado, tais como doentes com comprometimento do fígado, ou com epilepsia.

A quantidade de álcool neste medicamento poderá ter efeitos no sistema nervoso central (a parte do sistema nervoso que inclui o cérebro e a medula espinal).

3. Como utilizar Docetaxel Zentiva

O Docetaxel Zentiva ser-lhe-á administrado por um profissional de saúde.

Dose usual

A dose vai depender do seu peso e da sua condição física. O seu médico vai calcular a sua área de superfície corporal em metros quadrados (m²) e vai determinar a dose que lhe deve ser administrada.

Modo e via de administração

O Docetaxel Zentiva vai-lhe ser administrado por perfusão numa das suas veias (utilização intravenosa). A perfusão durará aproximadamente uma hora, durante a qual estará no hospital.

Frequência de administração

Deve normalmente receber uma perfusão de 3 em 3 semanas.

O seu médico pode alterar a dose e a frequência da administração em função do resultado das suas análises ao sangue, da sua condição física e da sua resposta ao Docetaxel Zentiva. Por favor informe o seu médico no caso de diarreia, inflamações na boca, sensação de entorpecimento ou formigueiro ou febre e forneça os resultados das suas análises ao sangue. Esta informação irá permitir decidir quanto à necessidade ou não de redução da dose. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico hospitalar.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

O seu médico deverá discuti-los consigo e explicar-lhe os benefícios e os riscos potenciais do seu tratamento.

As reações adversas notificadas com maior frequência com Docetaxel Zentiva em monoterapia são: diminuição do número de glóbulos vermelhos ou de glóbulos brancos, queda de cabelo, náuseas, vômitos, inflamações na boca, diarreia e cansaço.

Se receber Docetaxel Zentiva em associação com outros agentes quimioterapêuticos, a gravidade das reações adversas pode aumentar.

Durante a perfusão no hospital poderão ocorrer as seguintes reações alérgicas (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- rubor, reações cutâneas, comichão
- aperto no peito, dificuldade em respirar
- febre ou arrepios
- dor nas costas
- diminuição da pressão arterial.

Podem ocorrer reações mais graves.

Se já teve uma reação alérgica ao paclitaxel poderá desenvolver também uma reação alérgica ao docetaxel, que poderá ser mais grave.

Os técnicos de saúde hospitalares vão monitorizar cuidadosamente o seu estado durante o tratamento. Informe o seu médico imediatamente se tiver qualquer um destes efeitos.

Entre as perfusões de Docetaxel Zentiva podem ocorrer os seguintes efeitos, com frequência variável de acordo com a associação de medicamentos que lhe forem administrados:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- infeções, diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia), ou de glóbulos brancos (que são importantes no combate às infeções) e de plaquetas,
- febre: se observar um aumento da temperatura deve contactar o seu médico imediatamente
- reações alérgicas semelhantes às acima descritas
- diminuição de apetite (anorexia)
- insónia
- sensação de adormecimento ou formigueiro, ou dores nas articulações ou nos músculos,
- dor de cabeça
- alteração do paladar
- inflamação ocular ou aumento do lacrimejo
- inchaço causado por drenagem linfática insuficiente
- falta de ar
- corrimento nasal; inflamação do nariz e garganta; tosse
- sangramento do nariz
- inflamações na boca
- perturbações do estômago incluindo náuseas, vômitos e diarreia, prisão de ventre
- dor abdominal
- enfartamento
- queda de cabelo: na maioria dos casos o cabelo deve voltar a crescer normalmente. Foram observados alguns casos de queda de cabelo permanente (frequência desconhecida).
- vermelhidão e inchaço da palma das mãos e da planta dos pés, que pode provocar a descamação da pele (também poderá ocorrer nos braços, face, ou no corpo)
- alteração na cor das unhas, que podem soltar-se
- dores e câibras musculares; dores ósseas ou dores nas costas
- alteração ou ausência do período menstrual
- inchaço das mãos, pés, pernas
- cansaço; ou sintomas idênticos aos de uma gripe

- aumento ou diminuição de peso

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- candidíase oral
- desidratação
- tonturas
- alterações da audição
- diminuição da pressão arterial; pulsação irregular ou rápida
- insuficiência cardíaca
- esofagite
- boca seca
- dificuldade ou dor ao engolir
- hemorragia
- aumento dos enzimas hepáticos (daí a necessidade de análises regulares ao sangue)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- desmaio
- reação cutânea, flebite (inflamação da veia) ou inchaço no local de injeção
- coágulos sanguíneos
- leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásica (tipos de cancro do sangue) podem ocorrer em doentes tratados com docetaxel juntamente com outros tratamentos anticancerígenos.

Raros (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- inflamação do cólon, intestino delgado, que pode ser fatal (frequência desconhecida); perfuração intestinal

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

- doença pulmonar intersticial (inflamação dos pulmões provocando tosse e dificuldade em respirar. A inflamação dos pulmões pode ser desencadeada quando a terapêutica com docetaxel é usada com radioterapia)
- pneumonia (infecção dos pulmões)
- fibrose pulmonar (cicatrização e espessamento dos pulmões provocando falta de ar)
- visão turva devido ao inchaço da retina no interior do olho (edema macular cistóide)
- diminuição do sódio, potássio, magnésio e/ou cálcio no sangue (distúrbios do equilíbrio electrolítico).
- arritmia ventricular ou taquicardia ventricular (manifesta-se por batimentos cardíacos irregulares e/ou rápidos, falta de ar, tonturas e/ou desmaios). Alguns destes sintomas podem ser bastante graves. Se tiver algum destes sintomas, fale com o seu médico o mais rápido possível
- reação cutânea de reaparecimento no mesmo local de uma reacção anterior
- linfoma não-Hodgkin (cancro que afeta o sistema imunológico) e outros tipos de cancro podem ocorrer em doentes tratados com docetaxel juntamente com outros tratamentos anticancerígenos.

Notificação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro. Pode também notificar efeitos secundários diretamente através do sistema de notificação nacional listado no Apêndice V. Ao notificar efeitos secundários está a ajudar a providenciar mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Docetaxel Zentiva

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na cartonagem e no rótulo do frasco

para injetáveis, a seguir a EXP: O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem de forma a proteger da luz.

Utilize o frasco para injetáveis imediatamente após a abertura. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante o período de utilização são da responsabilidade do utilizador.

De um ponto de vista microbiológico, a reconstituição/diluição tem de decorrer em condições assépticas e controladas.

Utilize o medicamento imediatamente após a sua adição ao saco de perfusão. No caso de não ser utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante o período de utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não excedem as 6 horas a temperatura inferior a 25°C, incluindo a hora que dura a perfusão.

Adicionalmente, foi demonstrada a estabilidade química e física da solução para perfusão durante a utilização por um período de 48 horas, quando conservada entre 2°C e 8°C, adicionada em sacos não contendo PVC e preparada conforme recomendado.

A solução para perfusão de docetaxel é uma solução supersaturada, pelo que pode cristalizar com o passar do tempo. No caso de aparecimento de cristais, a solução não deve mais ser utilizada e terá de ser eliminada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Docetaxel Zentiva

- A substância ativa é o docetaxel (como trihidrato). Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 20 mg de docetaxel.

- Os outros componentes são o polissorbato 80, etanol anidro (ver secção 2) e ácido cítrico.

Qual o aspeto de Docetaxel Zentiva e conteúdo da embalagem

Docetaxel Zentiva concentrado para solução para perfusão é uma solução amarelo pálida a amarelo-acastanhada.

O concentrado é dispensado num frasco para injetáveis em vidro transparente e incolor de 7 ml com um selo de alumínio verde e uma cápsula descartável de plástico verde.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis de 1 ml de concentrado (20 mg de docetaxel)

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

República Checa

Fabricante(s)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Industriepark Höchst

65926 Frankfurt am Main

Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 2 805 72 08
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva, k.s.
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, k.s.
Tel: +385 155 17 772
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva, k.s.
Tel.: +36 165 55 722
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 82 052
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva, k.s.
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

S.C. ZENTIVA S.A.
Tel: +40 021 317 31 36
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Ísland

Zentiva, k.s.
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
+39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva, k.s.
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva, k.s.
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom

Zentiva Pharma UK Limited
Tel: +44 (0) 845 372 7101
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

A informação seguinte destina-se apenas a profissionais de saúde:

INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO PARA UTILIZAR COM O DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml CONCENTRADO PARA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO

É importante que leia atentamente todo o conteúdo deste procedimento antes da preparação da solução para perfusão de Docetaxel Zentiva.

Recomendações para um manuseamento seguro

O docetaxel é um medicamento antineoplásico e, tal como outros compostos potencialmente tóxicos, deverá ser tomada precaução no seu manuseamento e preparação das respetivas soluções. Recomenda-se a utilização de luvas.

Se o Docetaxel Zentiva concentrado para solução para perfusão entrar em contacto com a pele, lave-a imediata e abundantemente com água e sabão. No caso de o concentrado para solução para perfusão ter entrado em contacto com membranas mucosas, lave-as imediatamente e abundantemente com água.

Preparação da administração intravenosa

Preparação da solução para perfusão

NÃO utilize este medicamento (Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml concentrado para solução para perfusão, que contém apenas 1 frasco para injetáveis) com outros medicamentos contendo docetaxel cuja apresentação consista em 2 frascos para injetáveis (concentrado e solvente).

O Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml concentrado para solução para perfusão NÃO necessita de diluição prévia com um solvente e está pronta a adicionar à solução de perfusão.

- Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização e deve ser utilizado imediatamente após a abertura. No caso de não ser utilizado imediatamente os tempos e condições de conservação durante o período de utilização são da responsabilidade do utilizador. Poderá ser necessário mais do que um frasco para injetáveis de concentrado para solução para perfusão para obter a dose requerida para o doente. Por exemplo, uma dose de 140 mg de docetaxel requereria 7 ml de docetaxel concentrado para solução.
- Retire assepticamente o volume necessário de concentrado para solução para perfusão com uma seringa graduada com uma agulha de 21G.

No frasco para injetáveis de Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml a concentração de docetaxel é de 20 mg/ml.

- Seguidamente, injete através de uma injeção única (uma perfuração) num saco ou frasco para perfusão de 250 ml, contendo uma solução para perfusão de glicose a 5% ou de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Se for requerida uma dose superior a 190 mg de docetaxel, utilize um volume superior de veículo de perfusão, de forma a não ultrapassar a concentração de 0,74 mg/ml de docetaxel.
- Misture o conteúdo do saco ou frasco de perfusão agitando por rotação manual.
- De um ponto de vista microbiológico, a reconstituição/diluição tem de decorrer em condições assépticas e controladas e o medicamento deve ser utilizado imediatamente. No caso de não ser utilizado imediatamente, o tempo e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

Após ter sido efetuada a adição ao saco de perfusão de acordo com as recomendações, no caso de conservação da solução para perfusão de docetaxel a temperatura inferior a 25°C, a sua estabilidade é de 6 horas. A solução deverá ser utilizada dentro de 6 horas (incluindo a hora de administração intravenosa da perfusão).

Adicionalmente, foi demonstrada a estabilidade química e física da solução para perfusão durante a utilização por um período de 48 horas, quando conservada entre 2°C e 8°C, adicionada em sacos não contendo PVC e preparada conforme recomendado.

A solução para perfusão de docetaxel é uma solução supersaturada, pelo que pode cristalizar com o passar do tempo. No caso de aparecimento de cristais, a solução não deve mais ser utilizada e terá de ser eliminada.

- Tal como todos os produtos de uso parentérico, a solução para perfusão deve ser inspecionada visualmente antes do uso, devendo ser rejeitadas as soluções contendo precipitação.

Inutilização dos materiais:

Todos os materiais usados na diluição e administração devem ser inutilizados de acordo com os procedimentos estabelecidos. Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml concentrado para solução para perfusão docetaxel

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Docetaxel Zentiva e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Docetaxel Zentiva
3. Como utilizar Docetaxel Zentiva
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Docetaxel Zentiva
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Docetaxel Zentiva e para que é utilizado

O nome deste medicamento é Docetaxel Zentiva. A sua denominação comum é docetaxel. O docetaxel é uma substância derivada das agulhas das árvores do teixo.

O docetaxel pertence ao grupo de medicamentos contra o cancro chamados taxoides.

O Docetaxel Zentiva foi prescrito pelo seu médico para o tratamento do cancro da mama, de certas formas do cancro do pulmão (cancro do pulmão de células não-pequenas), do cancro da próstata, cancro gástrico ou cancro de cabeça e pescoço:

- Para o tratamento do cancro da mama avançado, o pode se Docetaxel Zentiva administrado isoladamente ou em associação com doxorrubicina, trastuzumab ou capecitabina.
- Para o tratamento do cancro da mama em fase inicial com ou sem envolvimento de gânglios linfáticos, o Docetaxel Zentiva pode ser administrado em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida.
- Para o tratamento do cancro do pulmão, o Docetaxel Zentiva pode ser administrado isoladamente ou em associação com cisplatina.
- Para o tratamento do cancro da próstata, o Docetaxel Zentiva é administrado em associação com prednisona ou prednisolona.
- Para o tratamento do cancro gástrico metastizado, o Docetaxel Zentiva é administrado em associação com a cisplatina e o 5-fluorouracilo.
- Para o tratamento do cancro de cabeça e pescoço, o Docetaxel Zentiva é administrado em combinação com cisplatina e 5-fluorouracilo.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Docetaxel Zentiva

Não lhe podem administrar o Docetaxel Zentiva:

- se é alérgico (hipersensível) ao docetaxel ou a qualquer um dos outros constituintes do Docetaxel Zentiva (indicados na secção 6).
- se o número de glóbulos brancos é demasiado baixo.
- se tiver uma doença hepática grave.

Advertências e precauções

Antes de cada tratamento com Docetaxel Zentiva irá fazer análises ao sangue para verificar se tem células sanguíneas (glóbulos) suficientes e se a função hepática está suficientemente bem para receber o Docetaxel Zentiva. No caso de alterações dos glóbulos brancos, pode ter febre ou infeções associadas.

Informe o seu médico, farmacêutico hospitalar, ou enfermeiro imediatamente se tiver dor ou sensibilidade abdominal, diarreia, hemorragia retal, sangue nas fezes ou febre. Estes sintomas podem ser os primeiros sinais de uma toxicidade gastrointestinal grave, que pode ser fatal. O seu médico deve resolvê-los imediatamente.

Informe o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro se tiver problemas de visão. Em caso de problemas de visão, especialmente visão turva, deve ir imediatamente examinar os seus olhos e visão.

Informe o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro se tem problemas de coração.

Informe o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro se já teve, anteriormente, alguma reação alérgica ao tratamento com paclitaxel.

No caso de os seus problemas pulmonares se agravarem ou se tornarem agudos (febre, falta de ar ou tosse), por favor informe o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro imediatamente. O seu médico pode interromper o seu tratamento imediatamente.

Vai-lhe ser pedido para tomar uma pré-medicação que consiste dum corticosteroide oral tal como dexametasona, um dia antes da administração do Docetaxel Zentiva, e para continuar durante mais um ou dois dias a fim de minimizar certos efeitos indesejáveis que podem ocorrer após a perfusão de Docetaxel Zentiva, particularmente reações alérgicas e retenção de líquidos (inchaço das mãos, pés e pernas ou aumento de peso).

Durante o tratamento, podem administrar-lhe outros medicamentos para manter o número de glóbulos no sangue.

O Docetaxel Zentiva contém álcool. Aconselhe-se com o seu médico se sofre de dependência do álcool, epilepsia ou de afeção hepática. Ver também a secção “Docetaxel Zentiva contém etanol (álcool)” mais abaixo.

Outros medicamentos e Docetaxel Zentiva

Informe por favor o seu médico ou farmacêutico hospitalar se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente qualquer outro medicamento, incluindo medicamentos que adquiriu sem receita. Esta advertência deve-se ao facto de o Docetaxel Zentiva ou o outro medicamento poderem não ter um efeito tão bom quanto o esperado, ou poderem torná-lo mais suscetível à ocorrência de efeitos secundários.

A quantidade de álcool neste medicamento pode alterar os efeitos de outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Consulte o seu médico antes de tomar qualquer medicamento.

O Docetaxel Zentiva NÃO deve ser administrado se estiver grávida a menos que tal seja claramente indicado pelo seu médico.

Não deve engravidar durante o tratamento com este medicamento e terá de utilizar um método de contraceção eficaz durante o tratamento, porque o Docetaxel Zentiva pode ser prejudicial para o feto. Se engravidar durante o seu tratamento, informe imediatamente o seu médico.

Não pode amamentar enquanto estiver a fazer tratamento com Docetaxel Zentiva.

Se você é um homem sujeito a tratamento com Docetaxel Zentiva, é aconselhável que não conceba uma criança enquanto decorrer o tratamento e até 6 meses após este ter terminado e que procure informação sobre a conservação do seu espermatozoides antes de iniciar o tratamento, dado que o docetaxel pode alterar a fertilidade masculina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

A quantidade de álcool neste medicamento pode afetar a sua capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas.

Este medicamento pode provocar efeitos secundários que podem prejudicar a sua capacidade de conduzir, usar ferramentas ou utilizar máquinas (ver seção 4 Efeitos secundários possíveis). Se isso acontecer, não conduza ou utilize ferramentas ou máquinas antes de discutir com seu médico, enfermeiro ou farmacêutico hospitalar.

Docetaxel Zentiva contém etanol (álcool)

Este medicamento contém 50% vol em etanol anidro (álcool), i.e. até 1,58 g de etanol anidro por frasco para injetáveis, equivalente a 40 ml de cerveja ou a 17 ml de vinho.

É nocivo para indivíduos que sofram de alcoolismo.

Este facto deve ser tido em consideração no caso de mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e grupos de risco elevado, tais como doentes com comprometimento do fígado, ou com epilepsia.

A quantidade de álcool neste medicamento poderá ter efeitos no sistema nervoso central (a parte do sistema nervoso que inclui o cérebro e a medula espinal).

3. Como utilizar Docetaxel Zentiva

O Docetaxel Zentiva ser-lhe-á administrado por um profissional de saúde.

Dose usual

A dose vai depender do seu peso e da sua condição física. O seu médico vai calcular a sua área de superfície corporal em metros quadrados (m²) e vai determinar a dose que lhe deve ser administrada.

Modo e via de administração

O Docetaxel Zentiva vai-lhe ser administrado por perfusão numa das suas veias (utilização intravenosa). A perfusão durará aproximadamente uma hora, durante a qual estará no hospital.

Frequência de administração

Deve normalmente receber uma perfusão de 3 em 3 semanas.

O seu médico pode alterar a dose e a frequência da administração em função do resultado das suas análises ao sangue, da sua condição física e da sua resposta ao Docetaxel Zentiva. Por favor informe o seu médico no caso de diarreia, inflamações na boca, sensação de entorpecimento ou formigueiro ou febre e forneça os resultados das suas análises ao sangue. Esta informação irá permitir decidir quanto à necessidade ou não de redução da dose. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico hospitalar.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

O seu médico deverá discuti-los consigo e explicar-lhe os benefícios e os riscos potenciais do seu tratamento.

As reações adversas notificadas com maior frequência com Docetaxel Zentiva em monoterapia são: diminuição do número de glóbulos vermelhos ou de glóbulos brancos, queda de cabelo, náuseas, vômitos, inflamações na boca, diarreia e cansaço.

Se receber Docetaxel Zentiva em associação com outros agentes quimioterapêuticos, a gravidade das reações adversas pode aumentar.

Durante a perfusão no hospital poderão ocorrer as seguintes reações alérgicas (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- rubor, reações cutâneas, comichão
- aperto no peito, dificuldade em respirar
- febre ou arrepios
- dor nas costas
- diminuição da pressão arterial.

Podem ocorrer reações mais graves.

Se já teve uma reação alérgica ao paclitaxel poderá desenvolver também uma reação alérgica ao docetaxel, que poderá ser mais grave.

Os técnicos de saúde hospitalares vão monitorizar cuidadosamente o seu estado durante o tratamento. Informe o seu médico imediatamente se tiver qualquer um destes efeitos.

Entre as perfusões de Docetaxel Zentiva podem ocorrer os seguintes efeitos, com frequência variável de acordo com a associação de medicamentos que lhe forem administrados:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- infeções, diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia), ou de glóbulos brancos (que são importantes no combate às infeções) e de plaquetas,
- febre: se observar um aumento da temperatura deve contactar o seu médico imediatamente
- reações alérgicas semelhantes às acima descritas
- diminuição de apetite (anorexia)
- insónia
- sensação de adormecimento ou formigueiro, ou dores nas articulações ou nos músculos,
- dor de cabeça
- alteração do paladar
- inflamação ocular ou aumento do lacrimejo
- inchaço causado por drenagem linfática insuficiente
- falta de ar
- corrimento nasal; inflamação do nariz e garganta; tosse
- sangramento do nariz
- inflamações na boca
- perturbações do estômago incluindo náuseas, vômitos e diarreia, prisão de ventre
- dor abdominal
- enfartamento
- queda de cabelo: na maioria dos casos o cabelo deve voltar a crescer normalmente. Foram observados alguns casos de queda de cabelo permanente (frequência desconhecida).
- vermelhidão e inchaço da palma das mãos e da planta dos pés, que pode provocar a descamação da pele (também poderá ocorrer nos braços, face, ou no corpo)
- alteração na cor das unhas, que podem soltar-se
- dores e câibras musculares; dores ósseas ou dores nas costas
- alteração ou ausência do período menstrual
- inchaço das mãos, pés, pernas
- cansaço; ou sintomas idênticos aos de uma gripe

- aumento ou diminuição de peso

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- candidíase oral
- desidratação
- tonturas
- alterações da audição
- diminuição da pressão arterial; pulsação irregular ou rápida
- insuficiência cardíaca
- esofagite
- boca seca
- dificuldade ou dor ao engolir
- hemorragia
- aumento dos enzimas hepáticos (daí a necessidade de análises regulares ao sangue)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- desmaio
- reação cutânea, flebite (inflamação da veia) ou inchaço no local de injeção
- coágulos sanguíneos
- leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásica (tipos de cancro do sangue) podem ocorrer em doentes tratados com docetaxel juntamente com outros tratamentos anticancerígenos.

Raros (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- inflamação do cólon, intestino delgado, que pode ser fatal (frequência desconhecida); perfuração intestinal

Desconhecido(não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

- doença pulmonar intersticial (inflamação dos pulmões provocando tosse e dificuldade em respirar. A inflamação dos pulmões pode ser desencadeada quando a terapêutica com docetaxel é usada com radioterapia)
- pneumonia (infecção dos pulmões)
- fibrose pulmonar (cicatrização e espessamento dos pulmões provocando falta de ar)
- visão turva devido ao inchaço da retina no interior do olho (edema macular cistóide)
- diminuição do sódio, potássio, magnésio e/ou cálcio no sangue (distúrbios do equilíbrio electrolítico).
- arritmia ventricular ou taquicardia ventricular (manifesta-se por batimentos cardíacos irregulares e/ou rápidos, falta de ar, tonturas e/ou desmaios). Alguns destes sintomas podem ser bastante graves. Se tiver algum destes sintomas, fale com o seu médico o mais rápido possível
- reacção cutânea de reaparecimento no mesmo local de uma reacção anterior
- linfoma não-Hodgkin (cancro que afeta o sistema imunológico) e outros tipos de cancro podem ocorrer em doentes tratados com docetaxel juntamente com outros tratamentos anticancerígenos.

Notificação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro. Pode também notificar efeitos secundários diretamente através **do sistema de notificação nacional listado no Apêndice V**. Ao notificar efeitos secundários está a ajudar a providenciar mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Docetaxel Zentiva

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na cartonagem e no rótulo do frasco

para injetáveis, a seguir a EXP: O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem de forma a proteger da luz.

Utilize o frasco para injetáveis imediatamente após a abertura. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante o período de utilização são da responsabilidade do utilizador.

De um ponto de vista microbiológico, a reconstituição/diluição tem de decorrer em condições assépticas e controladas.

Utilize o medicamento imediatamente após a sua adição ao saco de perfusão. No caso de não ser utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante o período de utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não excedem as 4 horas a temperatura inferior a 25°C, incluindo a hora que dura a perfusão.

Adicionalmente, foi demonstrada a estabilidade química e física da solução para perfusão durante a utilização por um período de 48 horas, quando conservada entre 2°C e 8°C, adicionada em sacos não contendo PVC e preparada conforme recomendado.

A solução para perfusão de docetaxel é uma solução supersaturada, pelo que pode cristalizar com o passar do tempo. No caso de aparecimento de cristais, a solução não deve mais ser utilizada e terá de ser eliminada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Docetaxel Zentiva

- A substância ativa é o docetaxel (como trihidrato). Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 20 mg de docetaxel.

- Os outros componentes são o polissorbato 80, etanol anidro (ver secção 2) e ácido cítrico.

Qual o aspeto de Docetaxel Zentiva e conteúdo da embalagem

Docetaxel Zentiva concentrado para solução para perfusão é uma solução amarelo pálida a amarelo-acastanhada.

O concentrado é dispensado num frasco para injetáveis em vidro transparente e incolor de 7 ml com um selo de alumínio magenta e uma cápsula descartável de plástico magenta.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis de 4 ml de concentrado (80 mg de docetaxel)

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

República Checa

Fabricante(s)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Industriepark Höchst

65926 Frankfurt am Main

Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 2 805 72 08
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva, k.s.
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, k.s.
Tel: +385 155 17 772
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva, k.s.
Tel.: +36 165 55 722
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 82 052
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva, k.s.
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

S.C. ZENTIVA S.A.
Tel: +40 021 317 31 36
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Ísland

Zentiva, k.s.
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
+39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva, k.s.
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva, k.s.
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom

Zentiva Pharma UK Limited
Tel: +44 (0) 845 372 7101
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

A informação seguinte destina-se apenas a profissionais de saúde:

INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO PARA UTILIZAR COM O DOCETAXEL ZENTIVA 80 mg/4 ml CONCENTRADO PARA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO

É importante que leia atentamente todo o conteúdo deste guia antes da preparação da solução para perfusão de Docetaxel Zentiva.

Recomendações para um manuseamento seguro

O docetaxel é um medicamento antineoplásico e, tal como outros compostos potencialmente tóxicos, deverá ser tomada precaução no seu manuseamento e preparação das respetivas soluções. Recomenda-se a utilização de luvas.

Se o Docetaxel Zentiva concentrado para solução para perfusão entrar em contacto com a pele, lave-a imediata e abundantemente com água e sabão. No caso de o concentrado para solução para perfusão ter entrado em contacto com membranas mucosas, lave-as imediatamente e abundantemente com água.

Preparação da administração intravenosa

Preparação da solução para perfusão

NÃO utilize este medicamento (Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml concentrado para solução para perfusão, que contém apenas 1 frasco para injetáveis) com outros medicamentos contendo docetaxel cuja apresentação consista em 2 frascos para injetáveis (concentrado e solvente).

O Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml concentrado para solução para perfusão NÃO necessita de diluição prévia com um solvente e está pronta a adicionar à solução de perfusão.

- Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização e deve ser utilizado imediatamente após a abertura. No caso de não ser utilizado imediatamente os tempos e condições de conservação durante o período de utilização são da responsabilidade do utilizador. Poderá ser necessário mais do que um frasco para injetáveis de concentrado para solução para perfusão para obter a dose requerida para o doente. Por exemplo, uma dose de 140 mg de docetaxel requereria 7 ml de docetaxel concentrado para solução.
- Retire assepticamente o volume necessário de concentrado para solução para perfusão com uma seringa graduada com uma agulha de 21G.

No frasco para injetáveis de Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml a concentração de docetaxel é de 20 mg/ml.

- Seguidamente, injete através de uma injeção única (uma perfuração) num saco ou frasco para perfusão de 250 ml, contendo uma solução para perfusão de glicose a 5% ou de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Se for requerida uma dose superior a 190 mg de docetaxel, utilize um volume superior de veículo de perfusão, de forma a não ultrapassar a concentração de 0,74 mg/ml de docetaxel.
- Misture o conteúdo do saco ou frasco de perfusão agitando por rotação manual.
- De um ponto de vista microbiológico, a reconstituição/diluição tem de decorrer em condições assépticas e controladas, e o medicamento deve ser utilizado imediatamente. No caso de não ser utilizado imediatamente, o tempo e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

Após ter sido efetuada a adição ao saco de perfusão de acordo com as recomendações, no caso de conservação da solução para perfusão de docetaxel a temperatura inferior a 25°C, a sua estabilidade é de 6 horas. A solução deverá ser utilizada dentro de 6 horas (incluindo a hora de administração intravenosa da perfusão).

Adicionalmente, foi demonstrada a estabilidade química e física da solução para perfusão durante a utilização por um período de 48 horas, quando conservada entre 2°C e 8°C, adicionada em sacos não contendo PVC e preparada conforme recomendado.

A solução para perfusão de docetaxel é uma solução supersaturada, pelo que pode cristalizar com o passar do tempo. No caso de aparecimento de cristais, a solução não deve mais ser utilizada e terá de ser eliminada.

- Tal como todos os produtos de uso parentérico, solução para perfusão deve ser inspecionada visualmente antes do uso, sendo rejeitadas as soluções contendo precipitação.

Inutilização dos materiais

Todos os materiais usados na diluição e administração devem ser inutilizados de acordo com os procedimentos estabelecidos. Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml concentrado para solução para perfusão docetaxel

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico hospitalar ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Docetaxel Zentiva e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Docetaxel Zentiva
3. Como utilizar Docetaxel Zentiva
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Docetaxel Zentiva
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Docetaxel Zentiva e para que é utilizado

O nome deste medicamento é Docetaxel Zentiva. A sua denominação comum é docetaxel. O docetaxel é uma substância derivada das agulhas das árvores do teixo.

O docetaxel pertence ao grupo de medicamentos contra o cancro chamados taxoides.

O Docetaxel Zentiva foi prescrito pelo seu médico para o tratamento do cancro da mama, de certas formas do cancro do pulmão (cancro do pulmão de células não-pequenas), do cancro da próstata, cancro gástrico ou cancro de cabeça e pescoço:

- Para o tratamento do cancro da mama avançado, o pode se Docetaxel Zentiva administrado isoladamente ou em associação com doxorrubicina, trastuzumab ou capecitabina.
- Para o tratamento do cancro da mama em fase inicial com ou sem envolvimento de gânglios linfáticos, o Docetaxel Zentiva pode ser administrado em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida.
- Para o tratamento do cancro do pulmão, o Docetaxel Zentiva pode ser administrado isoladamente ou em associação com cisplatina.
- Para o tratamento do cancro da próstata, o Docetaxel Zentiva é administrado em associação com prednisona ou prednisolona.
- Para o tratamento do cancro gástrico metastizado, o Docetaxel Zentiva é administrado em associação com a cisplatina e o 5-fluorouracilo.
- Para o tratamento do cancro de cabeça e pescoço, o Docetaxel Zentiva é administrado em combinação com cisplatina e 5-fluorouracilo.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Docetaxel Zentiva

Não lhe podem administrar o Docetaxel Zentiva

- se é alérgico (hipersensível) ao docetaxel ou a qualquer um dos outros constituintes do Docetaxel Zentiva (indicados na secção 6).
- se o número de glóbulos brancos é demasiado baixo.
- se tiver uma doença hepática grave.

Advertências e precauções

Antes de cada tratamento com Docetaxel Zentiva irá fazer análises ao sangue para verificar se tem células sanguíneas (glóbulos) suficientes e se a função hepática está suficientemente bem para receber o Docetaxel Zentiva. No caso de alterações dos glóbulos brancos, pode ter febre ou infeções associadas.

Informe o seu médico, farmacêutico hospitalar, ou enfermeiro imediatamente se tiver dor ou sensibilidade abdominal, diarreia, hemorragia retal, sangue nas fezes ou febre. Estes sintomas podem ser os primeiros sinais de uma toxicidade gastrointestinal grave, que pode ser fatal. O seu médico deve resolvê-los imediatamente.

Informe o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro se tiver problemas de visão. Em caso de problemas de visão, especialmente visão turva, deve ir imediatamente examinar os seus olhos e visão.

Informe o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro se tem problemas de coração.

Informe o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro se já teve, anteriormente, alguma reação alérgica ao tratamento com paclitaxel.

No caso de os seus problemas pulmonares se agravarem ou se tornarem agudos (febre, falta de ar ou tosse), por favor informe o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro imediatamente. O seu médico pode interromper o seu tratamento imediatamente.

Vai-lhe ser pedido para tomar uma pré-medicação que consiste dum corticosteroide oral tal como dexametasona, um dia antes da administração do Docetaxel Zentiva, e para continuar durante mais um ou dois dias a fim de minimizar certos efeitos indesejáveis que podem ocorrer após a perfusão de Docetaxel Zentiva, particularmente reações alérgicas e retenção de líquidos (inchaço das mãos, pés e pernas ou aumento de peso).

Durante o tratamento, podem administrar-lhe outros medicamentos para manter o número de glóbulos no sangue.

O Docetaxel Zentiva contém álcool. Aconselhe-se com o seu médico se sofre de dependência do álcool, epilepsia ou de afeção hepática. Ver também a secção “Docetaxel Zentiva contém etanol (álcool)” mais abaixo.

Outros medicamentos e Docetaxel Zentiva

Informe por favor o seu médico ou farmacêutico hospitalar se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente qualquer outro medicamento, incluindo medicamentos que adquiriu sem receita. Esta advertência deve-se ao facto de o Docetaxel Zentiva ou o outro medicamento poderem não ter um efeito tão bom quanto o esperado, ou poderem torná-lo mais suscetível à ocorrência de efeitos secundários.

A quantidade de álcool neste medicamento pode alterar os efeitos de outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Consulte o seu médico antes de tomar qualquer medicamento.

O Docetaxel Zentiva NÃO deve ser administrado se estiver grávida a menos que tal seja claramente indicado pelo seu médico.

Não deve engravidar durante o tratamento com este medicamento e terá de utilizar um método de contraceção eficaz durante o tratamento, porque o Docetaxel Zentiva pode ser prejudicial para o feto.

Não pode amamentar enquanto estiver a fazer tratamento com Docetaxel Zentiva.

Se você é um homem sujeito a tratamento com Docetaxel Zentiva, é aconselhável que não conceba uma criança enquanto decorrer o tratamento e até 6 meses após este ter terminado e que procure informação sobre a conservação do seu espermatozoides antes de iniciar o tratamento, dado que o docetaxel pode alterar a fertilidade masculina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

A quantidade de álcool neste medicamento pode afetar a sua capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas.

Este medicamento pode provocar efeitos secundários que podem prejudicar a sua capacidade de conduzir, usar ferramentas ou utilizar máquinas (ver seção 4 Efeitos secundários possíveis). Se isso acontecer, não conduza ou utilize ferramentas ou máquinas antes de discutir com seu médico, enfermeiro ou farmacêutico hospitalar.

Docetaxel Zentiva contém etanol (álcool)

Este medicamento contém 50% vol em etanol anidro (álcool), i.e. até 3,16 g de etanol anidro por frasco para injetáveis, equivalente a 80 ml de cerveja ou a 33 ml de vinho.

É nocivo para indivíduos que sofram de alcoolismo.

Este facto deve ser tido em consideração no caso de mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e grupos de risco elevado, tais como doentes com comprometimento do fígado, ou com epilepsia.

A quantidade de álcool neste medicamento poderá ter efeitos no sistema nervoso central (a parte do sistema nervoso que inclui o cérebro e a medula espinal).

3. Como utilizar Docetaxel Zentiva

O Docetaxel Zentiva ser-lhe-á administrado por um profissional de saúde.

Dose usual

A dose vai depender do seu peso e da sua condição física. O seu médico vai calcular a sua área de superfície corporal em metros quadrados (m²) e vai determinar a dose que lhe deve ser administrada.

Modo e via de administração

O Docetaxel Zentiva vai-lhe ser administrado por perfusão numa das suas veias (utilização intravenosa). A perfusão durará aproximadamente uma hora, durante a qual estará no hospital.

Frequência de administração

Deve normalmente receber uma perfusão de 3 em 3 semanas.

O seu médico pode alterar a dose e a frequência da administração em função do resultado das suas análises ao sangue, da sua condição física e da sua resposta ao Docetaxel Zentiva. Por favor informe o seu médico no caso de diarreia, inflamações na boca, sensação de entorpecimento ou formigueiro ou febre e forneça os resultados das suas análises ao sangue. Esta informação irá permitir decidir quanto à necessidade ou não de redução da dose. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico hospitalar.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

O seu médico deverá discuti-los consigo e explicar-lhe os benefícios e os riscos potenciais do seu tratamento.

As reações adversas notificadas com maior frequência com Docetaxel Zentiva em monoterapia são: diminuição do número de glóbulos vermelhos ou de glóbulos brancos, queda de cabelo, náuseas, vômitos, inflamações na boca, diarreia e cansaço.

Se receber Docetaxel Zentiva em associação com outros agentes quimioterapêuticos, a gravidade das reações adversas pode aumentar.

Durante a perfusão no hospital poderão ocorrer as seguintes reações alérgicas (podem afectar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- rubor, reações cutâneas, comichão
- aperto no peito, dificuldade em respirar
- febre ou arrepios
- dor nas costas
- diminuição da pressão arterial.

Podem ocorrer reações mais graves.

Se já teve uma reação alérgica ao paclitaxel poderá desenvolver também uma reação alérgica ao docetaxel, que poderá ser mais grave.

Os técnicos de saúde hospitalares vão monitorizar cuidadosamente o seu estado durante o tratamento. Informe o seu médico imediatamente se tiver qualquer um destes efeitos.

Entre as perfusões de Docetaxel Zentiva podem ocorrer os seguintes efeitos, com frequência variável de acordo com a associação de medicamentos que lhe forem administrados:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- infeções, diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia), ou de glóbulos brancos (que são importantes no combate às infeções) e de plaquetas,
- febre: se observar um aumento da temperatura deve contactar o seu médico imediatamente
- reações alérgicas semelhantes às acima descritas
- diminuição de apetite (anorexia)
- insónia
- sensação de adormecimento ou formiguento, ou dores nas articulações ou nos músculos,
- dor de cabeça
- alteração do paladar
- inflamação ocular ou aumento do lacrimejo
- inchaço causado por drenagem linfática insuficiente
- falta de ar
- corrimento nasal; inflamação do nariz e garganta; tosse
- sangramento do nariz
- inflamações na boca
- perturbações do estômago incluindo náuseas, vômitos e diarreia, prisão de ventre
- dor abdominal
- enfartamento
- queda de cabelo: na maioria dos casos o cabelo deve voltar a crescer normalmente. Foram observados alguns casos de queda de cabelo permanente (frequência desconhecida)
- vermelhidão e inchaço da palma das mãos e da planta dos pés, que pode provocar a descamação da pele (também poderá ocorrer nos braços, face, ou no corpo)
- alteração na cor das unhas, que podem soltar-se
- dores e câibras musculares; dores ósseas ou dores nas costas
- alteração ou ausência do período menstrual
- inchaço das mãos, pés, pernas
- cansaço; ou sintomas idênticos aos de uma gripe

- aumento ou diminuição de peso

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- candidíase oral
- desidratação
- tonturas
- alterações da audição
- diminuição da pressão arterial; pulsação irregular ou rápida
- insuficiência cardíaca
- esofagite
- boca seca
- dificuldade ou dor ao engolir
- hemorragia
- aumento dos enzimas hepáticos (daí a necessidade de análises regulares ao sangue)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- desmaio
- reação cutânea, flebite (inflamação da veia) ou inchaço no local de injeção
- coágulos sanguíneos
- leucemia mielóide aguda e síndrome mielodisplásica (tipos de cancro do sangue) podem ocorrer em doentes tratados com docetaxel juntamente com outros tratamentos anticancerígenos.

Raros (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- inflamação do cólon, intestino delgado, que pode ser fatal (frequência desconhecida); perfuração intestinal

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

- doença pulmonar intersticial (inflamação dos pulmões provocando tosse e dificuldade em respirar. A inflamação dos pulmões pode ser desencadeada quando a terapêutica com docetaxel é usada com radioterapia)
- pneumonia (infecção dos pulmões)
- fibrose pulmonar (cicatrização e espessamento dos pulmões provocando falta de ar)
- visão turva devido ao inchaço da retina no interior do olho (edema macular cistóide)
- diminuição do sódio, potássio, magnésio e/ou cálcio no sangue (distúrbios do equilíbrio electrolítico).
- arritmia ventricular ou taquicardia ventricular (manifesta-se por batimentos cardíacos irregulares e/ou rápidos, falta de ar, tonturas e/ou desmaios). Alguns destes sintomas podem ser bastante graves. Se tiver algum destes sintomas, fale com o seu médico o mais rápido possível
- reacção cutânea de reaparecimento no mesmo local de uma reacção anterior
- linfoma não-Hodgkin (cancro que afeta o sistema imunológico) e outros tipos de cancro podem ocorrer em doentes tratados com docetaxel juntamente com outros tratamentos anticancerígenos.

Notificação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro. Pode também notificar efeitos secundários diretamente através do sistema de notificação nacional listado no Apêndice V. Ao notificar efeitos secundários está a ajudar a providenciar mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Docetaxel Zentiva

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na cartonagem e no rótulo do frasco para injetáveis, a seguir a EXP: O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem de forma a proteger da luz.

Utilize o frasco para injetáveis imediatamente após a abertura. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante o período de utilização são da responsabilidade do utilizador.

De um ponto de vista microbiológico, a reconstituição/diluição tem de decorrer em condições assépticas e controladas.

Utilize o medicamento imediatamente após a sua adição ao saco de perfusão. No caso de não ser utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante o período de utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não excedem as 4 horas a temperatura inferior a 25°C, incluindo a hora que dura a perfusão.

Adicionalmente, foi demonstrada a estabilidade química e física da solução para perfusão durante a utilização por um período de 48 horas, quando conservada entre 2°C e 8°C, adicionada em sacos não contendo PVC e preparada conforme recomendado.

A solução para perfusão de docetaxel é uma solução supersaturada, pelo que pode cristalizar com o passar do tempo. No caso de aparecimento de cristais, a solução não deve mais ser utilizada e terá de ser eliminada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Docetaxel Zentiva

- A substância ativa é o docetaxel (como trihidrato). Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 20 mg de docetaxel.

- Os outros componentes são o polissorbato 80, etanol anidro (ver secção 2) e ácido cítrico.

Qual o aspeto de Docetaxel Zentiva e conteúdo da embalagem

Docetaxel Zentiva concentrado para solução para perfusão é uma solução amarelo pálida a amarelo-acastanhada.

O concentrado é dispensado num frasco para injetáveis em vidro transparente e incolor de 15 ml com um selo de alumínio azul e uma cápsula descartável de plástico azul.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis de 8 ml de concentrado (160 mg de docetaxel)

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

República Checa

Fabricante(s)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Industriepark Höchst

65926 Frankfurt am Main

Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 2 805 72 08
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva, k.s.
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, k.s.
Tel: +385 155 17 772
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva, k.s.
Tel.: +36 165 55 722
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 82 052
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva, k.s.
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

S.C. ZENTIVA S.A.
Tel: +40 021 317 31 36
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Ísland

Zentiva, k.s.
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
+39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva, k.s.
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva, k.s.
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom

Zentiva Pharma UK Limited
Tel: +44 (0) 845 372 7101
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

A informação seguinte destina-se apenas a profissionais de saúde:

INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO PARA UTILIZAR COM O DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml CONCENTRADO PARA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO

É importante que leia atentamente todo o conteúdo deste guia antes da preparação da solução para perfusão de Docetaxel Zentiva.

Recomendações para um manuseamento seguro

O docetaxel é um medicamento antineoplásico e, tal como outros compostos potencialmente tóxicos, deverá ser tomada precaução no seu manuseamento e preparação das respetivas soluções. Recomenda-se a utilização de luvas.

Se o Docetaxel Zentiva concentrado para solução para perfusão entrar em contacto com a pele, lave-a imediata e abundantemente com água e sabão. No caso de o concentrado para solução para perfusão ter entrado em contacto com membranas mucosas, lave-as imediatamente e abundantemente com água.

Preparação da administração intravenosa

Preparação da solução para perfusão

NÃO utilize este medicamento (Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml concentrado para solução para perfusão, que contém apenas 1 frasco para injetáveis) com outros medicamentos contendo docetaxel cuja apresentação consista em 2 frascos para injetáveis (concentrado e solvente).

O Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml concentrado para solução para perfusão NÃO necessita de diluição prévia com um solvente e está pronta a adicionar à solução de perfusão.

- Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização e deve ser utilizado imediatamente após a abertura. No caso de não ser utilizado imediatamente os tempos e condições de conservação durante o período de utilização são da responsabilidade do utilizador. Poderá ser necessário mais do que um frasco para injetáveis de concentrado para solução para perfusão para obter a dose requerida para o doente. Por exemplo, uma dose de 140 mg de docetaxel requereria 7 ml de docetaxel concentrado para solução.
- Retire assepticamente o volume necessário de concentrado para solução para perfusão com uma seringa graduada com uma agulha de 21G.

No frasco para injetáveis de Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml a concentração de docetaxel é de 20 mg/ml.

- Seguidamente, injete através de uma injeção única (uma perfuração) num saco ou frasco para perfusão de 250 ml, contendo uma solução para perfusão de glicose a 5% ou de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Se for requerida uma dose superior a 190 mg de docetaxel, utilize um volume superior de veículo de perfusão, de forma a não ultrapassar a concentração de 0,74 mg/ml de docetaxel.
- Misture o conteúdo do saco ou frasco de perfusão agitando por rotação manual.
- De um ponto de vista microbiológico, a reconstituição/diluição tem de decorrer em condições assépticas e controladas e o medicamento deve ser utilizado imediatamente. No caso de não ser utilizado imediatamente, o tempo e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

Após ter sido efetuada a adição ao saco de perfusão de acordo com as recomendações, no caso de conservação da solução para perfusão de docetaxel a temperatura inferior a 25°C, a sua estabilidade é de 6 horas. A solução deverá ser utilizada dentro de 6 horas (incluindo a hora de administração intravenosa da perfusão).

Adicionalmente, foi demonstrada a estabilidade química e física da solução para perfusão durante a utilização por um período de 48 horas, quando conservada entre 2°C e 8°C, adicionada em sacos não contendo PVC e preparada conforme recomendado.

A solução para perfusão de docetaxel é uma solução supersaturada, pelo que pode cristalizar com o passar do tempo. No caso de aparecimento de cristais, a solução não deve mais ser utilizada e terá de ser eliminada.

- Tal como todos os produtos de uso parentérico, solução para perfusão deve ser inspecionada visualmente antes do uso, sendo rejeitadas as soluções contendo precipitação.

Inutilização dos materiais:

Todos os materiais usados na diluição e administração devem ser inutilizados de acordo com os procedimentos estabelecidos. Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.