

Medicamento já não autorizado

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Taxespira 20 mg/1 ml concentrado para solução para perfusão
Taxespira 80 mg/4 ml concentrado para solução para perfusão
Taxespira 120 mg/6 ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

20mg/1 ml

Cada frasco para injetáveis de 1 ml de concentrado para solução para perfusão contém 20 mg de docetaxel.

80mg/4 ml

Cada frasco para injetáveis de 4 ml de concentrado para solução para perfusão contém 80 mg de docetaxel.

120mg/6 ml

Cada frasco para injetáveis de 6 ml de concentrado para solução para perfusão contém 120 mg de docetaxel.

Excipientes com efeito conhecido:

20mg/1 ml

Cada frasco para injetáveis de 1 ml de concentrado para solução para perfusão contém 0.5 ml de etanol (anidro) (395 mg).

80mg/4 ml

Cada frasco para injetáveis de 4 ml de concentrado para solução para perfusão contém 2 ml de etanol (anidro) (1580 mg).

120mg/6 ml

Cada frasco para injetáveis de 6 ml de concentrado para solução para perfusão contém 3 ml de etanol (anidro) (2370 mg).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.
O concentrado é uma solução amarela clara a amarela-acastanhada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Carcinoma da mama

Taxespira 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 o tratamento primário do carcinoma da mama precoce (ver secção 5.1).

Taxespira 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.

Taxespira 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.

Taxespira 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.

Taxespira 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

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

Taxespira 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

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

Adenocarcinoma gástrico

Taxespira 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

Taxespira 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).

Dose recomendada:

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). Pode utilizar-se uma administração profilática de

G-CSF para diminuir o risco de toxicidade hematológica.

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).

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 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 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 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 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-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 respectivos 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 neutropenia 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 infecção 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 $< 25.000 /\text{mm}^3$, 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 infecção 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 /mm³ e de plaquetas para > 100.000 /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 respetivos resumos das características do medicamento.

No estudo clínico principal SCCHN aos doentes que experimentaram neutropenia complicada (incluindo neutropenia prolongada, neutropenia febril, ou infecção) 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 Taxespira no carcinoma nasofaríngeo em crianças com idade entre 1 mês e menos de 18 anos ainda não foi estabelecida.

Não existe utilização relevante de Taxespira 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).

4.3 Contraindicações

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

O docetaxel não pode ser administrado em doentes com contagens basais de neutrófilos <1.500 células/mm³.

O docetaxel não pode ser administrado em doentes com afeção hepática grave, visto não existirem dados disponíveis nestes casos (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 e 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 média, 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 de 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 doxorrubicina 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 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 broncospasma. 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, broncospasma, 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.

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 $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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/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 >1 x LSN; nestes doentes não é possível recomendar uma redução da dose e o docetaxel não deverá ser utilizado, salvo se 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 epirrubicina). 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.

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).

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 infecção), 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).

Leucemia

Nos doentes tratados com docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida (TAC), o risco de mielodisplasia tardia ou de leucemia mieloide requer acompanhamento hematológico.

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 doxorrubicina 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 nas populações idosas em comparação com as mais novas. 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, infecção neutropénica.

As populações idosas tratadas com TCF devem ser cuidadosamente vigiadas.

Excipientes

Este medicamento contém 50% vol em etanol (álcool), i.e. até 0,395 g (0,5 ml) por ml.

20mg/1 ml:

Equivalente a 10 ml de cerveja ou a 4 ml de vinho por frasco de 1 ml.

80mg/4 ml:

Equivalente a 40 ml de cerveja ou a 17 ml de vinho por frasco de 4 ml.

120mg/6 ml:

Equivalente a 60 ml de cerveja ou a 25 ml de vinho por frasco de 6 ml.

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 causar alterações no efeito de outros medicamentos.

A quantidade de álcool neste medicamento poderá afetar a sua capacidade para conduzir e utilizar maquinaria.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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 de 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 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 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.

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 ($< 1/10.000$); desconhecido

(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 antraciclinas (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 broncospasmos 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).

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).

Lista tabelada de reações adversas no cancro da mama para Taxespira 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	Alopécia; Reações cutâneas (G3/4: 5,9%); Alterações das unhas (grave: 2,6%)		
Afeções musculoesqueléticas e	Mialgia (grave: 1,4%)	Artralgia	

dos tecidos conjuntivos e ósseos			
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 selecionadas no cancro da mama com Taxespira 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 de líquidos moderada a grave 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); no entanto, foi notificado em alguns doentes durante os estádios iniciais da terapêutica.

Lista tabelada de reações adversas no carcinoma do pulmão de células não pequenas para Taxespira 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	Anorexia	

nutrição		
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 Taxespira 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 Taxespira 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:	Obstipação	

	6,4%); Estomatite (G3/4: 2%)		
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 Taxespira 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 sepsis 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	

e subcutâneos	24%) Alopecia (G3/4: 6%); Alterações das unhas (G3/4: 2%)	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 em tabelada de reações adversas no cancro da próstata para Taxespira 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	Alopecia; 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 Taxespira 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%); 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 Taxespira 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

Observou-se neuropatia sensorial periférica no decorrer do tempo mediano de acompanhamento em 10 dos 84 doentes com efeitos de neuropatia sensorial periférica no final da quimioterapia no estudo de carcinoma da mama com gânglios positivos (TAX316).

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. Um doente no braço TAC morreu devido a cardiomiopatia dilatada.

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 TAC e em 645 de 736 doentes FAC.

No final do período de acompanhamento (mediana actual do tempo de seguimento de 96 meses), foi observada alopecia contínua em 29 doentes TAC (3,9%) e 16 doentes FAC (2,2%).

No estudo GEICAM 9805, a alopecia persistiu durante o período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses) e 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.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Observou-se amenorreia contínua no tempo mediano de acompanhamento em 121 dos 202 doentes

com amenorreia no final da quimioterapia no estudo TAX316.

No estudo GEICAM 9805, a amenorreia persistiu durante o período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses) e foi observada continuamente em 18 doentes (3,4%) no braço TAC e 5 doentes (1,0%) no braço FAC.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

No estudo TAX316, observou-se o aparecimento de edema periférico contínuo em 19 doentes dos 119 doentes com edema periférico no braço TAC e em 4 doentes dos 23 doentes com edema periférico no braço FAC.

No estudo GEICAM 9805, observou-se o desenvolvimento de linfedema em 4 dos 5 doentes no braço TAC e em 1 dos 2 doentes no braço FAC no final da quimioterapia, e não foi solucionado durante o período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses). 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 FAC. Síndrome de mielodisplasia foi notificada em 2 dos 744 doentes TAC e em 1 dos 736 doentes 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 receberam 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=11) 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 Taxespira 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	Anemia (G3/4: 20,9%);	

sistema linfático	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%).
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 no adenocarcinoma gástrico para Taxespira 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 no carcinoma da Cabeça e do Pescoço para Taxespira 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	Alopecia (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	Reações adversas muito	Reações adversas	Reações adversas
--------------------	------------------------	------------------	------------------

de órgãos segundo a base de dados MedDRA	frequentes	frequentes	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	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%); Vômitos (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%)		

Exames complementares de diagnóstico	Diminuição de peso		Aumento de peso
--------------------------------------	--------------------	--	-----------------

Experiência pós-comercialização

Neoplasias benignas e malignas (incluindo quistos e pólipos)

Casos de leucemia aguda mieloide e síndrome mielodisplástico foram notificados em associação com o docetaxel quando administrado em combinação com outros agentes de quimioterapia e/ou radioterapia.

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 multi-órgão.

Doenças do sistema imunitário

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

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.

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 episódios raros de desidratação em consequência de acontecimentos gastrointestinais, perfurações gastrointestinais, colite isquémica, colite e enterocolite neutropénica. 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. Foram notificados casos de alopecia persistente.

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.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Foram notificados casos de hiponatremia, principalmente associados a desidratação, vômitos e pneumonia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

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: medicamentos antineoplásicos, taxanos, código ATC: L01CD 02

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 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 ensaios 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 estadio avançado.

Eficácia e segurança clínicas

Carcinoma da mama

O Taxepira em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida: terapêutica adjuvante

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

Dados de um estudo multicêntrico aberto randomizado sustentam 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+), 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 objectivo de eficácia primário e a sobrevivência global (SG) foi o objetivo de eficácia secundário.

Uma análise final foi realizada 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 SG 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 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 *	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 glânglios negativos elegíveis para receber quimioterapia (GEICAM 9805)

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

Foram randomizados 1060 doentes para receber Taxespira 75 mg/m² administrado uma hora após doxorubicina 50 mg/m² e ciclofosfamida 50 mg/m² (539 doentes no braço TAC) ou doxorubicina 50mg/m² seguido de fluorouracilo 500 mg/m² e ciclofosfamida 500 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. Taxespira 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% para o braço TAC e 91,4% para o 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 (inclui 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	FAC	Índice causalidade (TAC/FAC)	
Subgrupos	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	Valor p
Preencher indicação relativa para quimioterapia ^a				
No	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

PR = recetor de progesterona

^aER/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

Taxespira 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 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 SG (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 SG (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%).

Taxespira 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 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 absoluta (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.

Taxespira 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

Taxespira em associação com capecitabina

Os dados provenientes de um estudo clínico de fase III, multicêntrico, randomizado, 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 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.

Taxespira em associação com compostos de platina em doentes sem quimioterapia anterior

Num estudo de fase III, 1218 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, ou 75 mg/m² de docetaxel (TCis) 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 1006 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 (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 SG 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 *Taxespira* 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)
Índice de causalidade (95% IC) *valor p	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Sobrevivência mediana (meses) (95% IC) Estimativa 2 anos (%)	9,2 (8,38-10,58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 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, sexo e raça 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 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 1000 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/hiperfracionados de terapia de radiação (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 do docetaxel no tratamento de indução de doentes com SCCHN inoperável localmente avançado (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 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)
Melhor resposta global ao tratamento em [quimioterapia +/- radioterapia] (%) (IC 95%) ***valor p	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
Duração mediana da resposta à quimioterapia	n=128	n=106

radioterapia (meses) (IC 95%)	15,7 (13,4-24,6)	11,7 (10,2-17,4)
Índice de causalidade (IC 95%)	0,72 (0,52-0,99)	
**valor p	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 sobrevivência, e 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, SG foi significativamente mais prolongada (teste de log-rank, $p = 0,0058$) com o regime terapêutico que continha docetaxel, comparativamente com PF (SG mediana: 70,6 versus 30,1 meses respectivamente), com 30% de redução do risco de mortalidade comparativamente com PF (Índice de causalidade (HR) = 0,70, intervalo de confiança a 95% intervalo de confiança (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 do docetaxel no tratamento de indução de doentes com SCCHN localmente avançado (Análise da Intenção de Tratar)

Objetivo	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Mediana da SG (meses) (IC 95%)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Índice de causalidade: (IC 95%)	0,70 (0,54-0,90)	
*valor p	0,0058	
PFS mediana (meses) (IC 95%)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Índice de causalidade: (IC 95%)	0,71 (0,56-0,90)	
**valor p	0,004	
Melhor resposta global (CR + PR) à quimioterapia (%) (IC 95%)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***valor p	0,070	
Melhor resposta global (CR + PR) ao em estudo [quimioterapia +/- quimioradioterapia] (%) (IC 95%)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***valor p	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 de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Taxespira em todos os subgrupos da população pediátrica 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 (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 ¹⁴C-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 insuficiência hepática ligeira a moderada (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 de metabolito relevante 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 ensaio 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 monohidratado

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
24 meses

Após abertura do frasco para injectáveis

Cada frasco para injectáveis é para utilização única e deve ser utilizado imediatamente após abertura. Se não for imediatamente utilizado, os períodos de conservação e as condições em uso são da responsabilidade do utilizador.

Uma vez adicionado ao saco de perfusão

Do ponto de vista microbiológico, a reconstituição/diluição deve ser realizada em condições controladas e assépticas e o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os períodos de conservação e as condições em uso são da responsabilidade do utilizador.

Uma vez adicionada conforme recomendado ao saco de perfusão, a solução para perfusão de docetaxel, se conservada abaixo de 25°C, é estável durante 6 horas. Deve ser utilizada dentro das 6 horas (incluindo a hora de administração intravenosa por perfusão).

Adicionalmente, a estabilidade física e química em uso da solução para perfusão preparada com cloreto de sódio 9 mg/ml (0.9%) ou solução para perfusão de glucose 5% em sacos de não-PVC ou com glucose 5% em frascos de vidro, foi demonstrada até 48 horas quando conservada entre 2°C a 8°C e até 6 horas quando conservada abaixo de 25°C.

A solução para perfusão de Docetaxel é sobressaturada, por conseguinte, pode cristalizar ao longo do tempo. Se aparecerem cristais, a solução já não pode ser utilizada e deve ser eliminada.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro transparente (tipo I) com um rolha de borracha de clorobutilo e um selo de alumínio com uma cápsula de fecho do tipo flip-off.

20 mg/1 ml contém 1 ml de concentrado.

80 mg/4 ml contém 4 ml de concentrado.

120 mg/6 ml contém 6 ml de concentrado.

Tamanho da embalagem:

Cada caixa contém 1 frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Taxespira é um medicamento antineoplásico e, tal como outros compostos potencialmente tóxicos, deverá ser tomada precaução no seu manuseamento preparação das soluções de Taxespira.

Recomenda-se, por isso, a utilização de luvas.

Se o Taxespira concentrado ou a solução para perfusão entrarem em contacto com a pele, lave-a imediata e cuidadosamente com água e sabão. Se o Taxespira concentrado 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 outro medicamento de docetaxel composto por 2 frascos para injetáveis (concentrado e solvente) com este medicamento (Taxespira 20 mg/1 ml concentrado para solução para perfusão, que só contém 1 frasco para injetáveis).

NÃO UTILIZE outro medicamento de docetaxel composto por 2 frascos para injetáveis (concentrado e solvente) com este medicamento (Taxespira 80 mg/4 ml concentrado para solução para perfusão, que só contém 1 frasco para injetáveis).

NÃO UTILIZE outro medicamento de docetaxel composto por 2 frascos para injetáveis (concentrado e solvente) com este medicamento (Taxespira 120 mg/6 ml concentrado para solução para perfusão, que só contém 1 frasco para injetáveis).

Cada frasco para injetáveis é para utilização única e deve ser utilizado imediatamente após abertura.

Se os frascos para injetáveis estiverem armazenados sob refrigeração, coloque as embalagens necessárias de Taxespira concentrado para solução para perfusão abaixo de 25°C durante 5 minutos antes de usar.

Pode ser necessário mais do que um frasco para injetáveis do Taxespira concentrado para solução para perfusão para obter a dose requerida para o doente. Retire asépticamente o volume correspondente de Taxespira concentrado para solução para perfusão usando uma seringa graduada e uma agulha 21G.

Nos frascos para injetáveis de Taxespira 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml e 120 mg/6 ml a concentração de docetaxel é de 20 mg/ml.

Injete, de uma só vez, o volume requerido de Taxespira concentrado para solução num saco ou frasco para perfusão de 250 ml, contendo solução de glicose a 5% ou solução de perfusão 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.

O saco de perfusão deve ser utilizado dentro de 6 horas após a preparação, incluindo a hora de administração intravenosa por perfusão, e conservado abaixo de 25°C.

Tal como todos os produtos de uso parentérico, a solução para perfusão de Taxespira devem ser inspeccionadas visualmente antes do uso, sendo rejeitadas as soluções contendo precipitação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hospira UK Limited
Horizon,
Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead,
SL6 6RJ
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1017/001
EU/1/15/1017/002
EU/1/15/1017/003

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

28 agosto 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu> <e no sítio da internet do (a) {nome da agência (*link*)>.

Medicamento já não autorizado

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

Medicamento já não autorizado

A FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Hospira UK Limited
Horizon,
Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead,
SL6 6RJ
Reino Unido

Hospira Enterprises B.V.
Randstad 22-11
NL-1316 BN Almere
Holanda

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de 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

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão 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/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: polissorbato 80, etanol anidro, ácido cítrico monohidratado. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para uso intravenoso.

Pronto para adicionar à solução para perfusão.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

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

Frasco para injectáveis de utilização única.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1017/001 Frasco para injectáveis de 20 mg/1 ml x 1 frasco para injectáveis

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: polissorbato 80, etanol anidro, ácido cítrico monohidratado. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para uso intravenoso.

Pronto para adicionar à solução para perfusão.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

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

Frasco para injectáveis de utilização única.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1017/002 Frasco para injectáveis de 80 mg/4 ml x 1 frasco para injectáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Taxespira 120 mg/6 ml concentrado para solução para perfusão
Docetaxel

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: polissorbato 80, etanol anidro, ácido cítrico monohidratado. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para uso intravenoso.

Pronto para adicionar à solução para perfusão.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

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

Frasco para injectáveis de utilização única.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1017/003 Frasco para injectáveis de 120 mg/6 ml vial x 1 frasco para injectáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Taxespira 20 mg/1 ml concentrado para solução para perfusão
Docetaxel
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

20 mg/1 ml

(20mg/ml)

6. OUTRAS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Taxespira 80 mg/4 ml concentrado para solução para perfusão
Docetaxel
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

80 mg/4 ml

(20mg/ml)

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Rótulo do frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Taxespira 120 mg/6 ml concentrado para solução para perfusão
Docetaxel
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

120 mg/6 ml

(20mg/ml)

6. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Taxespira 20 mg/1 ml concentrado para solução para perfusão
Taxespira 80 mg/4 ml concentrado para solução para perfusão
Taxespira 120 mg/6 ml concentrado para solução para perfusão

docetaxel

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar 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 hospitalar ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Taxespira e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Taxespira
3. Como utilizar Taxespira
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Taxespira
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Taxespira e para que é utilizado

O nome deste medicamento é Taxespira. 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 Taxespira 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 Taxespira 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 Taxespira pode ser administrado em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida.
- Para o tratamento do cancro do pulmão, o Taxespira pode ser administrado isoladamente ou em associação com cisplatina.
- Para o tratamento do cancro da próstata, o Taxespira é administrado em associação com prednisona ou prednisolona.
- Para o tratamento do cancro gástrico metastizado, o Taxespira é administrado em associação com a cisplatina e o 5-fluorouracilo.
- Para o tratamento do cancro de cabeça e pescoço, o Taxespira é administrado em combinação com cisplatina e 5-fluorouracilo.

2. O que precisa de saber antes de Taxespira

Não lhe podem administrar Taxespira

- se é alérgico (hipersensível) ao docetaxel ou a qualquer um dos outros constituintes de Taxespira.
- se o número dos seus glóbulos brancos é demasiado baixo.

- se tiver uma doença hepática grave

Advertências e precauções

Antes de cada tratamento com Taxespira irá fazer análises ao sangue para verificar se tem células sanguíneas (glóbulos) suficientes e se a função hepática está suficientemente bem para receber o Taxespira. No caso de alterações dos glóbulos brancos, pode ter febre ou infeções associadas.

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.

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 Taxespira, e para continuar durante mais um ou dois dias a fim de minimizar certos efeitos indesejáveis que podem ocorrer após a perfusão de Taxespira, 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 Taxespira contém álcool. Aconselhe-se com o seu médico se sofre de dependência do álcool ou de afeção hepática. Ver também a secção “Taxespira contém etanol (álcool)” mais abaixo.

Outros medicamentos e Taxespira

Informe o seu médico ou farmacêutico hospitalar se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos que adquiriu sem receita médica.

Esta advertência deve-se ao facto de o Taxespira 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.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Consulte o seu médico antes de tomar qualquer medicamento.

O Taxespira 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 Taxespira 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 Taxespira.

Se você é um homem sujeito a tratamento com o Taxespira, 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

Não foram realizados estudos sobre o efeito na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Taxespira contém etanol (álcool)

Este medicamento contém 50% vol em etanol (álcool), i.e. até 0,395 g (0,5 ml) por ml, equivalente a 10 ml de cerveja ou a 4 ml de vinho por frasco de 1 ml, 40 ml de cerveja ou a 17 ml de vinho por frasco de 4 ml ou 60 ml de cerveja ou a 25 ml de vinho por frasco de 6 ml.

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 causar alterações no efeito de outros medicamentos.

A quantidade de álcool neste medicamento poderá afetar a sua capacidade para conduzir e utilizar maquinaria.

3. Como utilizar Taxespira

O Taxespira ser-lhe-á administrado por um profissional de saúde.

Doses usuais

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 Taxespira vai-lhe ser administrado por perfusão numa veia (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 Taxespira. Por favor informe o seu médico no caso de diarreia, inflamações na boca, sensação de entorpecimento ou de 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 Taxespira 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 Taxespira em associação com outros agentes quimioterapêuticos, a intensidade 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.

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 Taxespira 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 (que são importantes na coagulação do sangue)
- 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 formigamento
- dores nas articulações ou nos músculos
- dor de cabeça
- alteração do paladar
- inflamação ocular ou aumento da lacrimação
- 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
- indigestão
- queda de cabelo (na maioria dos casos o cabelo deve voltar a crescer normalmente)
- 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 (inflamação do esófago)
- 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
- inflamação do cólon, intestino delgado, perfuração intestinal
- coágulos sanguíneos.

Desconhecido:

- 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 no sangue.

Comunicação 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. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente ao Infarmed através de:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Taxespira

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após VAL. 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.

Utilizar o frasco para injetáveis imediatamente após abertura. Se não for imediatamente utilizado, os períodos de conservação e as condições em uso são da responsabilidade do utilizador.

Do ponto de vista microbiológico, a reconstituição/diluição deve ser realizada em condições controladas e assépticas e o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Utilizar o medicamento logo que adicionado ao saco de perfusão. Se não for imediatamente utilizado, os períodos de conservação e as condições em uso são da responsabilidade do utilizador, não devendo exceder as 6 horas, incluindo a hora de administração intravenosa por perfusão, conservado abaixo de 25°C.

A estabilidade física e química em uso da solução para perfusão preparada como recomendado, foi demonstrada até 48 horas em sacos de não-PVC quando conservada entre 2°C a 8°C.

A solução para perfusão de docetaxel é sobressaturada, por conseguinte, pode cristalizar ao longo do tempo. Se aparecerem cristais, a solução já não pode ser utilizada e deve 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 Taxespira

- A substância ativa é o docetaxel (como tri-hidrato). Cada ml de solução contém 20 mg de docetaxel (como tri-hidrato).

20mg/1 ml

Cada frasco para injetáveis de 1 ml de concentrado para solução para perfusão contém 20 mg de docetaxel.

80mg/4 ml

Cada frasco para injetáveis de 4 ml de concentrado para solução para perfusão contém 80 mg de docetaxel.

120mg/6 ml

Cada frasco para injetáveis de 6 ml de concentrado para solução para perfusão contém 120 mg de docetaxel.

- Os outros excipientes são polissorbato 80, etanol (anidro) e ácido cítrico monohidratado.

Qual o aspeto de Taxespira e conteúdo da embalagem

O Taxespira concentrado para solução para perfusão é uma solução amarela clara a amarela-acastanhada, acondicionada em frasco para injetáveis de vidro.

Estão disponíveis frascos para injetáveis contendo 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml e 120 mg/6 ml, em embalagens unitárias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Hospira UK Limited
Horizon,
Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead,
SL6 6RJ Reino Unido

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

AT / DE

Hospira Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0) 89 43 77 77 0

BE / LX / NL

Hospira Benelux BVBA
Tél/Tel: + 32 3 231 90 09

**BG / CZ / EE / EL / HR / HU / IE / LT / LV /
MT / PL / RO / SI / SK / UK**

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1926 820820

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Tel: 24656165

DK / FI / IS / NO / SE

Hospira Nordic AB
Tel: + 46 (0) 8 672 85 00

ES

Hospira Productos Farmacéuticos y Hospitalarios
S.L.
Tel: + 34 914847100

FR

Hospira France
Tél: + 33 (0) 1 40 83 82 00

IT

Hospira Italia Srl
Tel: + 39 0812405912

PT

Hospira Portugal Lda.
Tel: + 351 214857434

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

**INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO PARA UTILIZAR COM O TAXESPIRA
CONCENTRADO PARA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO**

É importante que leia atentamente todo o conteúdo deste guia antes da preparação da solução para perfusão de Taxespira

Recomendações para um manuseamento seguro

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

Se o Taxespira concentrado ou a solução para perfusão entrarem em contacto com a pele, lave-a imediata e cuidadosamente com água e sabão. Se o Taxespira concentrado 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 outro medicamento de docetaxel composto por 2 frascos para injetáveis (concentrado e solvente) com este medicamento (Taxespira 20 mg/1 ml concentrado para solução para perfusão, que só contém 1 frasco para injetáveis).

NÃO UTILIZE outro medicamento de docetaxel composto por 2 frascos para injetáveis (concentrado e solvente) com este medicamento (Taxespira 80 mg/4 ml concentrado para solução para perfusão, que só contém 1 frasco para injetáveis).

NÃO UTILIZE outro medicamento de docetaxel composto por 2 frascos para injetáveis (concentrado e solvente) com este medicamento (Taxespira 120 mg/6 ml concentrado para solução para perfusão, que só contém 1 frasco para injetáveis).

Taxespira concentrado para solução para perfusão NÃO requer diluição prévia com solvente e está pronta para ser adicionada à solução para perfusão.

- Cada frasco para injetáveis é para utilização única e deve ser utilizado imediatamente após abertura. Se não for imediatamente utilizado, os períodos de conservação e as condições em uso são da responsabilidade do utilizador. Pode ser necessário mais do que um frasco para injetáveis do Taxespira concentrado para solução para perfusão para obter a dose requerida para o doente. Por exemplo, para uma dose de 140 mg de docetaxel são necessários 7 ml de Taxespira 20 mg/1 ml concentrado para solução para perfusão.
- Retire assepticamente o volume correspondente de Taxespira concentrado para solução para perfusão usando uma seringa graduada e uma agulha 21G.

Nos frascos para injetáveis de Taxespira 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml e 120 mg/6 ml a concentração de docetaxel é de 20 mg/ml.

- Injete, de uma só vez, a dose requerida (em ml) num saco de não-PVC para perfusão de 250 ml, contendo solução para perfusão de glicose a 5% ou de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), ou num frasco de vidro com solução de glicose a 5%. 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.
- Do ponto de vista microbiológico, a reconstituição/diluição deve ser realizada em condições controladas e assépticas e o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os períodos de conservação e as condições em uso são da responsabilidade do utilizador. Uma vez adicionada conforme recomendado ao saco de perfusão, a solução para perfusão de docetaxel, se conservada abaixo de 25°C, é estável durante 6 horas. Deve ser utilizada dentro das 6 horas (incluindo a hora de administração intravenosa por perfusão).

Adicionalmente, a estabilidade física e química em uso da solução para perfusão preparada como recomendado, foi demonstrada até 48 horas quando conservada entre 2°C a 8°C e até 6 horas quando conservada abaixo de 25°C.

A solução para perfusão de Docetaxel é sobressaturada, por conseguinte, pode cristalizar ao longo do tempo. Se aparecerem cristais, a solução já não pode ser utilizada e deve ser eliminada.

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

Inutilização dos materiais:

Todo o material utilizado para diluição e administração devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

Medicamento já não autorizado