

Medicamento já não autorizado

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Docefrez 20 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco de dose única de pó contém 20 mg de docetaxel (anidro).
Após reconstituição, 1 ml do concentrado contém 24 mg de docetaxel.

Excipientes: o solvente contém 35,4% (w/w) de etanol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para concentrado para solução para perfusão.

Pó liofilizado branco.

O solvente é uma solução viscosa, transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Carcinoma da mama

O DOCEFREZ em associação com a doxorubicina 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).

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

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

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

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

Carcinoma do pulmão de células não pequenas

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

O DOCEFREZ 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 estágio da doença.

Carcinoma da próstata

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

Adenocarcinoma gástrico

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

Carcinoma da cabeça e pescoço

O DOCEFREZ em associação com a cisplatina e 5 fluorouracilo está indicado no tratamento de indução de doentes com carcinoma espinocelular (epidermóide), 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 corticosteróide oral, tal como a dexametasona na dose de 16 mg/dia (por ex. 8 mg 12/12 horas) durante 3 dias, com início no dia anterior à administração do docetaxel, salvo se contra-indicada, (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/m^2 , administrados 1 hora após a doxorrubicina a 50 mg/m^2 e ciclofosfamida a 500 mg/m^2 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/m^2 . No tratamento de primeira linha, administra-se o docetaxel na dose de 75 mg/m^2 em terapêutica combinada com doxorrubicina (50 mg/m^2).

Em associação com trastuzumab, a dose recomendada de docetaxel é 100 mg/m^2 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/m^2 de três em três semanas, combinada com capecitabina a 1250 mg/m^2 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/m^2 de docetaxel seguidos imediatamente por 75 mg/m^2 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/m^2 , em monoterapia.

Carcinoma da próstata

A dose recomendada de docetaxel é 75 mg/m^2 . 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/m^2 durante 1 hora de perfusão, seguida de 75 mg/m^2 de cisplatina durante 1 a 3 horas de perfusão (ambos apenas no dia 1), seguidos de 750 mg/m^2 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 (epidermóide) inoperável, localmente avançado de cabeça e pescoço (SCCHN) a dose recomendada de docetaxel é de 75 mg/m^2 por perfusão durante 1 hora, seguida de cisplatina 75 mg/m^2 durante 1 hora, no primeiro dia, seguida de perfusão contínua de 750 mg/m^2 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 epidermóide localmente avançado (tecnicamente não ressecável, com baixa probabilidade de cura cirúrgica e com o objectivo 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 1000 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 $\geq 1500/\text{mm}^3$.

Nos doentes que tenham experimentado neutropenia febril, contagem de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ durante mais de uma semana, reacções 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 reacções 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, doxorrubicina 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 respectivos 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 (por ex. dia 6 15) em todos os ciclos subsequentes.

Populações especiais:

Doentes com compromisso hepático

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 insuficiência hepática tratados com docetaxel em terapêutica de associação nas outras indicações.

População pediátrica

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

Não existe utilização relevante de Docefrez 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

Idosos

Com base nos resultados de farmacocinética obtidos, não há quaisquer instruções especiais para a utilização do docetaxel em doentes idosos.

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 Contra-indicações

Reacções de hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

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 insuficiência hepática grave, visto não existirem dados disponíveis nestes casos (ver as secções 4.2 e 4.4).

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Hematologia

A neutropenia é o efeito secundário mais frequentemente observado com o docetaxel. Os valores mínimos de neutrófilos ocorrem, em mediana, ao fim de 7 dias, mas este intervalo pode ser mais curto em doentes já sujeitos a terapêuticas anteriores intensas. Deve realizar-se uma monitorização frequente de hemogramas completos em todos os doentes tratados com docetaxel. Os doentes não deverão voltar a receber docetaxel até que os neutrófilos recuperem para um nível ≥ 1.500 /mm³ (ver a secção 4.2).

Em caso de ocorrência duma neutropenia grave (<500 /mm³ 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 infecção 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

infecção neutropénica). Os doentes a receberem TCF devem ser cuidadosamente vigiados (ver secções 4.2 e 4.8).

Em doentes tratados com docetaxel em associação com doxorubicina e ciclofosfamida (TAC), a taxa de ocorrência de neutropénia febril e infecção 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 infecção neutropénica). Os doentes a receberem TAC devem ser cuidadosamente vigiados (ver secção 4.2 e 4.8).

Reacções de hipersensibilidade

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

Reacções 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.

Doentes com compromisso hepático

Nos doentes tratados com docetaxel em monoterapia na dose de 100 mg/m^2 que apresentem transaminases séricas (ALT e/ou AST) superiores a 1,5 vezes o LSN em simultâneo com níveis de fosfatase alcalina superiores a 2,5 vezes o LSN, existe um risco aumentado de ocorrência de reacções adversas graves tais como morte tóxica incluindo sépsis e hemorragias gastrointestinais que podem ser fatais, neutropenia febril, infecções, trombocitopenia, estomatites e astenia. Portanto a dose recomendada de docetaxel nos doentes com testes da função hepática (TFH) elevados é de 75 mg/m^2 e os TFH devem-se efectuar no início da terapêutica e antes de cada ciclo (ver a secção 4.2). Nos doentes com níveis de bilirrubina sérica $>\text{LSN}$ e/ou ALT e AST $>3,5$ vezes o LSN em simultâneo com fosfatase alcalina >6 vezes o LSN, não é possível recomendar uma redução da dose, e o docetaxel não deverá ser utilizado, salvo se estritamente indicado.

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

Doentes com compromisso renal

Não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência 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 (por 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.

Outros

Devem ser tomadas medidas contraceptivas, tanto pelo homem como pela mulher durante o tratamento e o homem até pelo menos 6 meses após o fim da terapêutica (ver a secção 4.6).

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).

Reacções 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

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas de insuficiência cardíaca congestiva durante o tratamento e o período de acompanhamento.

Leucemia

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

Doentes com 4+ nódulos

A relação risco/benefício do TAC para os doentes com 4+ nódulos não foi completamente definida na análise interina (ver secção 5.1).

Idosos

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

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

edema periférico ocorreu com uma frequência $\geq 10\%$ mais elevada em doentes com idade igual ou superior a 75 anos face aos doentes com menos de 65 anos.

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

Etanol

Este medicamento contém etanol (álcool) em pequenas quantidades, inferior a 100 mg por dose.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

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

O docetaxel tem uma elevada ligação às proteínas ($>95\%$). Embora a possível interacção *in vivo* do docetaxel com outro produto medicinal concomitante não tenha sido investigado formalmente, as interacções *in vitro* com agentes fortemente ligados às proteínas tais como eritromicina, difenidramina, propranolol, propafenona, fenitoína, salicilato, sulfametoxazol e valproato de sódio não afectou a ligação às proteínas do docetaxel. Além disso, a dexametasona não afectou a ligação às proteínas do docetaxel. O docetaxel não afectou a ligação às proteínas 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 observados para a carboplatina em monoterapia.

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 deve ser administrado com precaução nos doentes que estejam a tomar concomitantemente inibidores potentes do CYP3A4 (por ex. inibidores da protease como o ritonavir, antifúngicos azólicos como o cetoconazol ou o itraconazol). Um estudo sobre interacções medicamentosas efectuado em doentes a receber cetoconazol e docetaxel demonstrou que a depuração do docetaxel foi reduzida a metade pelo cetoconazol, provavelmente porque o metabolismo do docetaxel envolve o CYP3A4 como a via metabólica principal (única). Mesmo nas doses mais baixas, poderá ocorrer uma redução da tolerância do docetaxel.

4.6 Gravidez e aleitamento

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 produtos medicinais 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 seja claramente necessário.

Mulheres em idade fértil/contracepção:

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

Durante o tratamento, deve ser utilizado um método contraceptivo eficaz.

Estudos não-clínicos mostram que o docetaxel tem efeitos genotóxicos, podendo provocar alterações na fertilidade masculina (ver secção 5.3).

Assim sendo, durante o tratamento com docetaxel e os 6 meses seguintes após o mesmo, os homens não devem ser pais e devem aconselhar-se sobre a possibilidade de conservação de esperma antes de iniciar o tratamento.

Aleitamento:

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efectuados estudos relativos aos efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções 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, respectivamente.
- 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, respectivamente) 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 reacções 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 ($\geq 1/100$, até $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, até $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

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

As reacções 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 docefrez 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 EA graves (40% vs. 31%) e EA 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 reacções adversas seguintes são frequentemente observadas com docetaxel:

Doenças do sistema imunitário:

Reacções 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. Reacções graves caracterizaram-se por hipotensão e/ou broncospasmo ou erupção/eritema generalizado (ver secção 4.4).

Doenças do sistema nervoso

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

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Reacções cutâneas reversíveis foram observadas e foram geralmente consideradas ligeiras a moderadas. As reacções 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 reacções 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).

DOCEFREZ 100 mg/m² em monoterapia:

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacções adversas pouco frequentes
Infecções e infestações	Infecções (G3/4:5,7%; incluindo sepsis e pneumonia, fatal em 1,7%)	Infecção associada com neutropénia G4 (G3/4:4,6%)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropénia (G4: 76,4%) Anemia (G3/4: 8,9%); Neutropénia febril	Trombocitopénia (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%)	Paragem cardíaca
Vasculopatias		Hipotensão; Hipertensão; Hemorragias	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia (grave 2,7%)		
Doenças gastrointestinais	Estomatite (G3/4: 5,3%); Diarreia (G3/4: 4%); Náuseas (G3/4: 4%); Vómitos (G3/4: 3%)	Obstipação (grave 0,2%); Dor abdominal (grave 1%) Hemorragia gastrointestinal (grave 0,3%)	Esofagite (grave 0,4%)
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia; Reacções cutâneas (G3/4: 5,9%); Alterações das unhas (grave 2,6%)		
Afecções músculo-esqueléticas, do tecido conjuntivo e ósseas	Mialgia (grave: 1,4%)	Artralgia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Retenção de líquidos (grave 6,5%); Astenia (grave 11,2%); Dor	Reacção no local de administração; Dor no peito não cardíaca (grave: 0,4%)	

Investigações		Bilirrubina sanguínea G3/4 aumentada (< 5%); Fosfatase alcalina sanguínea G3/4 aumentada (< 4%); AST G3/4 aumentada (< 3%) ALT G3/4 aumentada (< 2%)	
---------------	--	---	--

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.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

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

Perturbações gerais e alterações no local de administração

A dose cumulativa mediana de descontinuação do tratamento foi superior a 1.000 mg/m² e o tempo mediano para a reversibilidade do efeito de retenção de líquidos foi de 16,4 semanas (variando de 0 a 42 semanas). O início de uma retenção moderada a grave de líquidos é mais lenta (dose cumulativa mediana: 8189 mg/m²) em doentes com pré-medicação comparativamente com doentes sem pré-medicação (dose mediana cumulativa: 489,7 mg/m²) foi no entanto notificado em alguns doentes durante os estádios iniciais da terapêutica.

DOCEFREZ 75mg/m² em monoterapia:

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes
Infecções e infestações	Infecções (G3/4: 5%)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropénia (G4: 54,2%); Anemia (G3/4: 10,8%); Trombocitopénia (G4: 1,7%)	Neutropénia febril
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (não grave)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 0,8%)	Neuropatia motora periférica (G3/4: 2,5%)
Cardiopatias		Hipersensibilidade (não grave)
Vasculopatias		Hipotensão
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 3,3%); Estomatite (G3/4: 1,7%); Vómitos (G3/4: 0,8%); Diarreia (G3/4: 1,7%)	Obstipação
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia; Reacções cutâneas (G3/4: 0,8%)	Alterações das unhas (grave 0,8%)
Afecções músculo-esqueléticas, do tecido conjuntivo e ósseas		Mialgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (grave 12,4%); Retenção de líquidos (grave 0,8%); Dor	
Investigações		Bilirrubina sanguínea G3/4 aumentada (<2%)

DOCEFREZ 75mg/m² em associação com doxorubicina:

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacções adversas pouco frequentes
Infecções e infestações	Infecção (G3/4: 7,8%)		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropénia (G4: 91,7%); Anemia (G3/4: 9,4%); Neutropénia febril; Trombocitopénia (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		Paragem cardíaca; Arritmia (não grave)	
Vasculopatias			Hipotensão
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 5%); Estomatite (G3/4: 7,8%); Diarreia (G3/4: 6,2%); Vómitos (G3/4: 5%); Obstipação		
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia; Alterações das unhas (grave: 0,4%); Reacções cutâneas (não grave)		
Afecções músculo-esqueléticas, do tecido conjuntivo e ósseas		Mialgia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (grave: 8,1%); Retenção de líquidos (grave 1,2%); Dor	Reacção no local de administração	
Investigações		Bilirrubina sanguínea G3/4 aumentada (< 2,5%); Fosfatase alcalina sanguínea G3/4 aumentada (< 2,5%)	AST G3/4 aumentada (<1%); ALT G3/4 aumentada (<1%)

DOCEFREZ 75mg/m² em associação com cisplatina:

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacções adversas pouco frequentes
Infecções e infestações	Infecção (G3/4: 5,7%)		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropénia (G4: 51,5%); Anemia (G3/4: 6,9%); Trombocitopénia (G4: 0,5%)	Neutropénia 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%)	Paragem cardíaca
Vasculopatias		Hipotensão (G3/4: 0,7%)	
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 9,6%) Vómitos (G3/4: 7,6%) Diarreia (G3/4: 6,4%) Estomatite (G3/4: 2%)	Obstipação	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia; Alterações das unhas (grave: 0,7%); Reacções cutâneas (G3/4: 0,2%)		
Afecções músculo-esqueléticas, do tecido conjuntivo e ósseas	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%)	Reacção no local de administração; Dor	
Investigações		Bilirrubina sanguínea G3/4 aumentada (2,1%); ALT G3/4 aumentada (1,3%)	AST G3/4 aumentada (0,5%); Fosfatase alcalina sanguínea G3/4 aumentada (0,3%)

DOCEFREZ 100mg/m² em associação com trastuzumab:

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropénia (G3/4: 32%); Neutropénia febril (inclui neutropénia associada com febre e uso de antibióticos) ou sepsis neutropénica	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia	
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	
Doenças do sistema nervoso	Parestesia; Cefaleia; Disgeusia; Hipostesia	
Afecções oculares	Aumento do lacrimejo; Conjuntivite	
Cardiopatias		Paragem 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	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Eritema; Erupção cutânea; Alterações das unhas	
Afecções músculo-esqueléticas, do tecido conjuntivo e ósseas	Mialgia; Artralgia; Dor nas extremidades; Dor nos ossos; Dor nas costas	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia; Edema periférico; Pírexia; Fadiga; Inflamação das mucosas; Dor; Sintomas gripais; Dor torácica; Arrepios	Letargia
Investigações	Aumento de peso	

Cardiopatias

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

Doenças do sangue e sistema linfático

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

DOCEFREZ 75mg/m² em associação com capecitabina:

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes
Infecções e infestações		Candidíase oral (G3/4: <1%)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropénia (G3/4: 63%); Anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopénia (G3/4: 3%)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 1%); Diminuição do apetite	Desidratação (G3/4: 2%);
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: <1%); Parestesia (G3/4: <1%)	Tonturas; Cefaleia (G3/4: <1%); Neuropatia periférica
Afecções oculares	Aumento do lacrimejo	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dor faringolaríngea (G3/4: 2%)	Dispneia (G3/4: 1%); Tosse (G3/4: <1%); Epistaxis (G3/4: <1%)
Doenças gastrointestinais	Estomatite (G3/4: 18%); Diarreia (G3/4: 14%); Náuseas (G3/4: 6%); Vómitos (G3/4: 4%); Obstipação (G3/4: 1%); Dor abdominal (G3/4: 2%); Dispepsia	Dor abdominal superior; Boca seca
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Síndrome da mão-pé (G3/4: 24%); Alopécia (G3/4: 6%); Alterações das unhas (G3/4: 2%)	Dermatite; Erupção cutânea eritematosa (G3/4: <1%); Descoloração das unhas; Onicólise (G3/4: 1%)
Afecções músculo-esqueléticas, do tecido conjuntivo e ósseas	Mialgia (G3/4: 2%); Artralgia (G3/4: 1%)	Dor nas extremidades (G3/4: <1%); Dor nas costas (G3/4: 1%);
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (G3/4: 3%); Pirexia (G3/4: 1%); Fadiga/cansaço (G3/4: 5%); Edema periférico (G3/4: 1%)	Letargia; Dor
Investigações		Perda de peso; Bilirrubina sanguínea G3/4 aumentada (9%)

DOCEFREZ 75mg/m² em associação com prednisona ou prednisolona:

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes
Infecções e infestações	Infecções (G3/4: 3,3%)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropénia (G3/4: 32%); Anemia (G3/4: 4,9%)	Trombocitopénia (G3/4: 0,6%); Neutropénia 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%)
Afecções oculares		Aumento do lacrimejo (G3/4: 0,6%)
Cardiopatias		Diminuição da função cardíaca ventricular esquerda (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%)	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Alopecia; Alterações das unhas (não grave)	Erupção cutânea exfoliativa (G3/4: 0,3%)
Afecções músculo-esqueléticas, do tecido conjuntivo e ósseas		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%)	

Tratamento adjuvante com Docefrez 75 mg/m² em associação com doxorubicina e ciclofosfamida em doentes com carcinoma da mama com gânglios positivos (TAX 316) e com gânglios negativos (GEICAM 9805) – dados recolhidos

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacções adversas pouco frequentes
Infecções e infestações	Infecção (G3/4: 2,4%); Infecção neutropénica (G3/4: 2,7%)		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia (G3/4: 3%); Neutropénia (G3/4: 59,2%); Trombocitopénia (G3/4: 1,6%); Neutropénia 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%)
Afecções 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%)	Linfoedema (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%)	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia (G3/4: <0,1); Toxicidade cutânea (G3/4: 0,6%); Alterações das unhas (G3/4: 0,4%)		
Afecções músculo-esqueléticas, do tecido conjuntivo e ósseas	Mialgia (G3/4: 0,7%); Artralgia (G3/4: 0,2%)		
Doenças do sistema reprodutivo 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%)		
Investigações		Aumento de peso (G3/4: 0 %); Diminuição de peso (G3/4: 0,2%)	

Doenças do sistema nervoso

Observou-se neuropatia sensorial periférica no decorrer do tempo mediano de acompanhamento em 12 dos 83 doentes com efeitos de neuropatia sensorial periférica no final da quimioterapia.

Cardiopatias

Foi também notificada insuficiência cardíaca congestiva (ICC) em 18 dos 1276 doentes durante o período acompanhamento. No estudo de gânglios positivos (TAX 316) um doente em cada braço de tratamento morreu devido a insuficiência cardíaca.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Observou-se alopecia contínua no tempo mediano de acompanhamento em 25 dos 736 doentes com alopecia no final da quimioterapia.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Observou-se amenorreia contínua no tempo mediano de acompanhamento em 140 dos 251 doentes com amenorreia no final da quimioterapia.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Observou-se o aparecimento de edema periférico contínuo durante o tempo de acompanhamento em 18 doentes dos 112 doentes com edema periférico no final da quimioterapia no estudo TAX 316, enquanto se observou o desenvolvimento de linfodema em 4 dos 5 doentes com linfodema no final da quimioterapia no estudo GEICAM 9805.

Leucemia aguda / Síndrome de mielodisplasia

Observou-se ocorrência de leucemia aguda no tempo mediano de acompanhamento de 77 meses em 1 dos 532 (0,2%) doentes que receberam docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida no estudo GEICAM 9805. Não houve notificação de casos em doentes a receber fluororacilo, doxorrubicina e ciclofosfamida. Não houve doentes diagnosticados com síndrome de mielodisplasia em qualquer grupo de tratamento

A tabela seguinte mostra que a incidência de neutropenia de Grau 4, neutropenia febril e infecção 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=111) n (%)	Com profilaxia primária com G-CSF (n=421) n (%)
Neutropenia (Grau 4)	104 (93.7)	135 (32.1)
Neutropenia febril	28 (25.2)	23 (5.5)
Infecção neutropénica	14 (12.6)	21 (5.0)
Infecção neutropénica (Grau 3-4)	2 (1.8)	5 (1.2)

DOCEFREZ 75 mg/m² em associação com cisplatina e 5 fluorouracilo para o adenocarcinoma gástrico:

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes
Infecções e infestações	Infecção neutropénica; Infecção (G3/4: 11,7%).	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anémia (G3/4: 20,9%); Neutropénia (G3/4: 83,2%); Trombocitopénia (G3/4: 8,8%); Neutropénia 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%).
Afecções oculares		Aumento do lacrimejo (G3/4: 0%).
Afecções do ouvido e do labirinto		Deficiência auditiva (G3/4: 0%).
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 1,0%).
Doenças gastrointestinais	Diarreia (G3/4: 19,7%); Náuseas (G3/4: 16%); Estomatite (G3/4: 23,7%); Vómitos (G3/4: 14,3%).	Obstipação (G3/4: 1,0%); Dor gastrointestinal (G3/4: 1,0%); Esofagite/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,7%).
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Alopécia (G3/4: 4,0%).	Erupção cutânea com prurido (G3/4: 0,7%); Alterações das unhas (G3/4: 0,7%); Exfoliação 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/fatal: 1%).	

Doenças do sangue e sistema linfático

A neutropenia febril e a infecção neutropénica ocorreram em 17,2% e 13,5% dos doentes respectivamente, independentemente da utilização de G-CSF. O G-CSF foi utilizado como profilaxia secundária em 19,3% dos doentes (10,7% dos ciclos). A neutropenia febril e a infecção neutropénica ocorreram, respectivamente, 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).

DOCEFREZ 75mg/m² em associação com cisplatina e 5 fluorouracilo para o carcinoma de cabeça e do pescoço

- Indução quimioterapêutica seguida de radioterapia (TAX 323)

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes
Infecções e infestações	Infecção neutropénica; Infecção (G3/4: 11,7%).	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia (G3/4: 20,9%); Neutropénia (G3/4: 83,2%); Trombocitopénia (G3/4: 8,8%); Neutropénia 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%).
Afecções oculares		Aumento do lacrimejo (G3/4: 0%).
Afecções do ouvido e do labirinto		Deficiência auditiva (G3/4: 0%).
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 1,0%).
Doenças gastrointestinais	Diarreia (G3/4: 19,7%); Náuseas (G3/4: 16%); Estomatite (G3/4: 23,7%); Vómitos (G3/4: 14,3%).	Obstipação (G3/4: 1,0%); Dor gastrointestinal (G3/4: 1,0%); Esofagite/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,7%).
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia (G3/4: 4,0%).	Erupção cutânea com prurido (G3/4: 0,7%); Alterações das unhas (G3/4: 0,7%); Exfoliação 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/fatal: 1%).	

- Indução quimioterapêutica seguida de quimiorradioterapia (TAX 324)

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Infecções e infestações	Infecção (G3/4: 3,6%)	Infecção neutropénica	
Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo quistos e polipos)		Dor oncológica (G3/4: 1,2%)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropénia G3/4: 83,5%) Anemia (G3/4: 12,4%) Trombocitopénia (G3/4: 4,0%); Neutropénia 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%)	
Afecções oculares		Aumento do lacrimejo	Conjuntivite
Afecções do ouvido e do labirinto	Deficiência auditiva (G3/4: 1,2%)		
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 2,0%)	Isquémia miocárdica
Vasculopatias			Alterações venosas
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 13,9%); Estomatite (G3/4: 20,7%); Vómitos (G3/4: 8,4%); Diarreia (G3/4: 6,8%); Esofagite/disfagia/odinofagia (G3/4: 12,0%); Obstipação (G3/4: 0,4%)	Dispepsia (G3/4: 0,8%); Dor gastrointestinal (G3/4: 1,2%); Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,4%)	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Alopécia (G3/4: 4,0%); Erupção cutânea com prurido	Pele seca; Descamação	
Afecções músculo-esqueléticas, do tecido conjuntivo e		Mialgia (G3/4: 0,4%)	

ósseas			
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Letargia (G3/4: 4,0%); Pirexia (G3/4: 3,6%); Retenção de líquidos (G3/4: 1,2%); Edema (G3/4: 1,2%)		
Investigações	Perda de peso		Aumento de peso

Experiência pós-comercialização:

Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo quistos e polipos)

Casos muito raros de leucemia aguda mielóide e síndrome mielodisplástica 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 reacções adversas hematológicas. Foi notificada coagulação intravascular disseminada (DIC), associada por diversas vezes a sépsis ou falência multiorgânica.

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 reacções aparecem por vezes durante a perfusão do medicamento.

Afecções oculares

Foram notificados casos muito raros de perturbações visuais transitórias (clarões, luzes intermitentes, escotoma) ocorrendo normalmente durante a perfusão do medicamento e associados a reacções 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.

Afecções do ouvido e do labirinto

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

Cardiopatias

Casos raros de enfarte do miocárdio foram notificados.

Vasculopatias

Episódios de tromboembolismo venoso foram raramente notificados.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Foram notificados casos raros de síndrome de dificuldade respiratória aguda, pneumonia intersticial e fibrose pulmonar. 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 íleos e obstrução intestinal.

Afecções hepatobiliares

Casos muito raros de hepatite, por vezes fatal, foram notificados, principalmente em doentes com distúrbios hepáticos pré-existent.

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.

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 detecção da sobredosagem. Outras medidas sintomáticas apropriadas devem ser tomadas, quando necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: Taxanes, Código ATC: L01CD 02

Dados pré-clínicos

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

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

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 activo 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 actividade anti-tumoral experimental contra tumores humanos e murinos em estágio avançado.

Dados clínicos

Carcinoma da mama

DOCEFREZ em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida: terapêutica adjuvante

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

Dados dum estudo multicêntrico aberto aleatorizado sustentam o uso do docetaxel no tratamento adjuvante de doentes com carcinoma da mama operado com gânglios positivos e índice de Karnofsky $\geq 80\%$, entre 18 e 70 anos de idade. Após estratificação segundo o número de gânglios linfáticos positivos (1 - 3, 4+), 1491 doentes foram distribuídos aleatoriamente para receberem ou docetaxel 75 mg/m^2 administrado 1 hora após doxorrubicina 50 mg/m^2 e ciclofosfamida 500 mg/m^2 (braço TAC), ou doxorrubicina 50 mg/m^2 seguida por fluorouracilo 500 mg/m^2 e ciclofosfamida 500 mg/m^2 (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 GCSF foi administrado como profilaxia secundária a doentes que experimentaram neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada, ou infecção). 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 receptores 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.

Foi realizada uma análise interina com um tempo mediano de acompanhamento de 55 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 5 anos foi reduzida em doentes que receberam TAC em comparação com os que receberam FAC (25% versus 32%, respectivamente) i.e. uma redução absoluta de risco de 7% ($p = 0,001$). A sobrevivência global aos 5 anos foi também significativamente aumentada com TAC em comparação com FAC (87% versus 81%, respectivamente) i.e. uma redução absoluta do risco de morte de 6% ($p = 0,008$). Foram analisados subgrupos de doentes tratados com TAC segundo os principais factores de prognóstico definidos prospectivamente:

Subgrupos de doentes	Número de doentes	Sobrevivência livre de doença			Sobrevivência global		
		Índice de casualidade *	IC 95%	p =	Índice de casualidade *	IC 95%	p =
Nº de gânglios positivos							
Global	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

*um índice de casualidade 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.

O efeito benéfico do TAC não ficou provado em doentes com 4 ou mais nódulos positivos (37% da população) na fase de análise interina. O efeito parece ser menos pronunciado do que nos doentes com 1-3 nódulos positivos. A relação benefício/risco não foi completamente definida em doentes com 4 ou mais nódulos positivos nesta fase de análise.

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

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

Foram randomizados 1060 doentes para receber docetaxel 75 mg/m^2 administrado uma hora após doxorrubicina 50 mg/m^2 e ciclofosfamida 50 mg/m^2 (539 doentes no braço TAC) ou doxorrubicina 50 mg/m^2 seguido de fluorouracilo 500 mg/m^2 e ciclofosfamida 500 mg/m^2 (521 doentes no braço

FAC), como tratamento adjuvante em doentes com carcinoma da mama operável com gânglios negativos em risco elevado de recidiva de acordo com os critérios de St Gallen datados de 1998 (dimensão do tumor >2cm e/ou ER ou PR negativo e/ou grau elevado histológico / nuclear (grau 2 a 3) e/ou idade < 35 anos. Ambos os regimes foram administrados uma vez de 3 em 3 semanas durante 6 ciclos.

Docetaxel foi administrado em perfusão durante 1 hora, todos os outros fármacos foram administrados por via intravenosa no dia 1, de 3 em 3 semanas. Após a randomização de 230 doentes no braço TAC, foi tornada obrigatório a profilaxia primária com G-CSF. A incidência de neutropenia de grau 4, neutropenia febril e infecção neutropénica sofreu redução nos doentes que receberam profilaxia primária com G-CSF (ver secção 4.8). Em ambos os braços, após o último ciclo de quimioterapia, os doentes com carcinomas ER+ e/ou PgR+ receberam Tamoxifeno 20mg por dia durante 5 anos. De acordo com as Guidelines em vigor nas instituições participantes, foi administrado tratamento de radiação adjuvante que foi dado a 57,3% dos doentes que receberam TAC e a 51,2% dos doentes que receberam FAC.

A duração média do período de acompanhamento foi 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). A sobrevivência global (SG) também 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.

Análise dos subgrupos de doentes tratados com TAC, de acordo com factores de prognóstico *major* definidos de forma prospectiva (ver tabela seguinte):

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

<u>Subgrupo de doentes</u>	Nº de doentes no grupo TAC	Sobrevivência livre de doença	
		Índice de causalidade*	95 % CI
<u>Global</u>	539	0.68	0.49-0.93
<u>Categoria Idade 1</u>			
<50 anos	260	0.67	0.43-1.05
≥50 anos	279	0.67	0.43-1.05
<u>Categoria Idade 2</u>			
<35 anos	42	0.31	0.11-0.89
≥35 anos	497	0.73	0.52-1.01
<u>Estado do receptor hormonal</u>			
Negativo	195	0.7	0.45-1.1
Positivo	344	0.62	0.4-0.97
<u>Dimensão do carcinoma</u>			
≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
<u>Grau histológico</u>			
Grau 1 (inclui grau não avaliado)	64	0.79	0.24-2.6
Grau 2			

Grau 3	216 259	0.77 0.59	0.46-1.3 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, receptor de estrogénio

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

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

Docetaxel em monoterapia

Foram realizados dois estudos comparativos de fase III randomizados com docetaxel em doentes com carcinoma da mama metastático, envolvendo um total de 326 casos resistentes aos alquilantes e 392 casos resistentes às antraciclínas, 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 afectar o tempo de sobrevivência global (docetaxel 15 meses vs. doxorrubicina 14 meses, p = 0,38), ou o tempo até à progressão (docetaxel 27 semanas vs. doxorrubicina 23 semanas, p = 0,54), o docetaxel aumentou a taxa de resposta (52% vs. 37%, p = 0,01) e abreviou o tempo até à resposta (12 semanas vs. 23 semanas, p = 0,007). Três doentes com docetaxel (2%) suspenderam o tratamento devido a retenção de líquidos, enquanto que 15 doentes com doxorrubicina (9%) suspenderam o tratamento devido a toxicidade cardíaca (três casos fatais de insuficiência cardíaca congestiva).

Nos casos resistentes às antraciclínas, o docetaxel foi comparado com a associação de mitomicina C e vinblastina (12 mg/m² de 6 em 6 semanas e 6 mg/m² de 3 em 3 semanas). O docetaxel

aumentou a taxa de resposta (33% vs. 12%, $p < 0,0001$), prolongou o tempo até à progressão (19 semanas vs. 11 semanas, $p = 0,0004$) e prolongou a sobrevivência global (11 meses vs. 9 meses, $p = 0,01$).

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

Foi realizado um estudo de fase III aberto, multicêntrico e randomizado, para comparar docetaxel em monoterapia e paclitaxel no tratamento de carcinoma da mama avançado em doentes cujo tratamento prévio incluiu uma antraciclina. Um total de 449 doentes foram randomizados para receber tratamento com docetaxel em monoterapia 100 mg/m^2 em perfusão intravenosa durante 1 hora ou paclitaxel 175 mg/m^2 em perfusão intravenosa durante 3 horas. Ambos os regimes foram administrados de 3 em 3 semanas.

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

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

Docetaxel em associação com doxorrubicina

Um grande estudo randomizado de fase III, envolvendo 429 doentes sem tratamento prévio com doença metastática, foi realizado com doxorrubicina (50 mg/m^2) em associação com docetaxel (75 mg/m^2) (braço AT) versus doxorrubicina (60 mg/m^2) em associação com ciclofosfamida (600 mg/m^2) (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%), infecção (8% versus 2,4%), diarreia (7,5% versus 1,4%), astenia (8,5% versus 2,4%) e dor (2,8% versus 0%) em relação ao braço AC. Por outro lado, o braço AC revelou uma incidência superior de anemia grave (15,8% versus 8,5%) em relação ao braço AT, e, adicionalmente, revelou uma incidência superior de toxicidade cardíaca grave: insuficiência cardíaca congestiva (3,8% versus 2,8%), diminuição $\geq 20\%$ da Fração de Ejeção Ventricular Esquerda (LVEF) absoluta (13,1% versus 6,1%), diminuição $\geq 30\%$ da LVEF absoluto (6,2% versus 1,1%). Morte tóxica ocorreu num doente no braço AT (insuficiência cardíaca congestiva), e em 4 doentes no braço AC (1 devido a choque séptico e 3 devido a insuficiência cardíaca congestiva). Em ambos os braços, a qualidade de vida medida pelo questionário EORTC foi comparável e estável durante o tratamento e período de seguimento.

Docetaxel em associação com trastuzumab

Docetaxel em associação com trastuzumab foi estudado para o tratamento de doentes com carcinoma da mama metastático cujos tumores apresentavam sobre-expressão de HER2, e que não tinham recebido quimioterapia anterior para a doença metastática. Cento e oitenta e seis doentes foram distribuídos aleatoriamente para receberem docetaxel (100 mg/m^2) 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

Docefrez em associação com capecitabina

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

Carcinoma do pulmão de células não-pequenas

Doentes previamente tratados com quimioterapia com ou sem radioterapia

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

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

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

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

Num estudo de fase III, 1218 doentes com Cancro do Pulmão de Células Não Pequenas (NSCLC) em estágio IIIB não operável ou IV, com índice de Karnofsky de 70% ou superior e que não receberam quimioterapia anterior para esta situação, foram randomizados para receberem 75 mg/m² de docetaxel (T) em perfusão de 1 hora seguido imediatamente por 75 mg/m² de cisplatina (Cis) durante 30-60 minutos, de 3 em 3 semanas (TCis), ou 75 mg/m² de docetaxel (T) em perfusão de 1 hora em associação com carboplatina (Cb) (AUC 6 mg/ml-min) durante 30-60 minutos, de 3 em 3 semanas, ou 25 mg/m² de vinorelbina (V) administrada durante 6 a 10 minutos nos dias 1, 8, 15 e 22 seguido por 100 mg/m² de cisplatina (Cis) administrada no dia 1 dos ciclos repetidos de 4 em 4 semanas (VCis).

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

	TCis n =408	VCis n =404	Análise estatística
Sobrevivência global (parâmetro primário):			
Sobrevivência mediana (meses)	11,3	10,1	Índice de casualidade: 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 casualidade: 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 factores de estratificação (estádio da doença e região do tratamento), com base na população de doentes avaliáveis.

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

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

Carcinoma da próstata

A segurança e eficácia do docetaxel em associação com prednisona ou prednisolona em doentes com carcinoma da próstata metastático hormono-resistente foram avaliadas num estudo multicêntrico randomizado de fase III. Um total de 1006 doentes com índice de Karnofsky ≥ 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:

Objectivo	Docetaxel 3 em 3 semanas	Docetaxel semanal	Mitoxantrona 3 em 3 semanas
Número de doentes	335	334	337
Sobrevivência mediana (meses)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Índice de casualidade 95% CI	0,761	0,912	--
valor p**	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
	0,0094	0,3624	--
Número de doentes	291	282	300
Taxa de resposta PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
valor p*	0,0005	<0,0001	--
Número de doentes	153	154	157
Taxa de resposta da dor (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
valor p*	0,0107	0,0798	--
Número de doentes	141	134	137
Taxa de resposta do tumor (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,,)	(3,0-12,1)
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 gastresofágica, que não tinham recebido quimioterapia prévia para a doença metastásica. Um total de 445 doentes com índice de Karnofsky > 70 % foi tratado com docetaxel (T) (75 mg/m² no dia 1) em associação com cisplatina (C) (75 mg/m² no dia 1) e 5 fluorouracilo (F) (750 mg/m² por dia durante 5 dias) ou em associação com cisplatina (100 mg/m² no dia 1) e 5-fluorouracilo (1000 mg/m² por dia durante 5 dias). A duração de um ciclo de tratamento foi de 3 semanas para o braço TCF e de 4 semanas para o braço CF. A mediana do número de ciclos administrados por doente foi de 6 (com um intervalo de 1 a 16) para o braço TCF comparada com 4 (com um intervalo de 1 a 12) para o braço CF. O Tempo até à progressão (TTP) foi o objectivo primário. A redução do risco de progressão foi de 32,1% e foi associado com um

TTP significativamente maior ($p = 0,0004$) no braço TCF. A sobrevivência global foi também significativamente maior ($p = 0,0201$) no braço TCF com um risco de redução de mortalidade de 22,7%.

Os resultados de eficácia estão resumidos no quadro seguinte:

Eficácia de docetaxel no tratamento de doentes com adenocarcinoma gástrico

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

* Teste de ordenação logarítmica não estratificada

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

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

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

Carcinoma de cabeça e do pescoço

- Indução quimioterapêutica seguida de radioterapia (TAX323)

A segurança e eficácia do docetaxel no tratamento de indução de doentes com carcinoma espinocelular (epidermóide) 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 a fraccionamento convencional (1,8 Gy--2,0 Gy uma vez por dia, 5 dias por semana para uma dose total de 66 a 70 Gy), ou regimes terapêuticos acelerados/hiperfraccionados de terapia de radioterapia (duas vezes por dia, com um intervalo mínimo entre fracções 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 hiperfraccionados. Foi permitida a ressecção cirúrgica após quimioterapia, antes ou depois da radioterapia. Os doentes no braço TPF receberam profilaxia antibiótica com 500 mg de ciprofloxacina administrada duas vezes por dia por via oral durante 10 dias, iniciando-se ao dia 5 de cada ciclo, ou equivalente. O objectivo 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 respectivamente) 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 respectivamente) com uma redução de 28% do risco de mortalidade, $p = 0,0128$.

Os resultados de eficácia estão resumidos no quadro seguinte:

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

Objectivo	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)
	0,006	
Melhor resposta global ao tratamento em estudo [quimioterapia +/- radioterapia] (%) (IC 95%) ***valor p	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Duração mediana da resposta à quimioterapia ± radioterapia (meses) (IC 95%)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Índice de causalidade (IC 95%) **valor p	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

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

*Modelo Cox (ajustamento para a localização primária do tumor, estádios 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 930).

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 (epidermóide) 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 objectivos de sobrevida, uma vez que o sucesso da preservação do órgão não foi formalmente referido. Os doentes no braço de docetaxel receberam docetaxel (T) 75 mg/m² em perfusão intravenosa ao dia 1 seguida de cisplatina (P) 100 mg/m² administrada por perfusão intravenosa durante 30 minutos a três horas, seguida de perfusão intravenosa contínua de 5 fluorouracilo (F) 1000 mg/m²/dia desde o dia 1 ao dia 4. Os ciclos são repetidos a cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos os doentes que não manifestaram progressão da doença deveriam receber quimioterapia (CRT) de acordo com o protocolo (TPF/CRT). Os doentes no braço comparador receberam cisplatina (P) 100 mg/m² numa perfusão intravenosa com duração de 30 minutos a três horas no dia 1, seguido de perfusão intravenosa contínua de 5-fluorouracilo (F) 1000 mg/m²/dia do dia 1 ao dia 5. Os ciclos foram repetidos a cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos os doentes que não manifestaram progressão da doença deveriam receber CRT de acordo com o protocolo (PF/CRT). Os doentes em ambos os braços de tratamento seriam sujeitos a 7 semanas de CRT seguida de indução quimioterapêutica com um intervalo mínimo de 3 semanas, nunca excedendo 8 semanas após o início do último ciclo (dia 22 a dia 56 do último ciclo). Durante a radioterapia, foi administrada semanalmente carboplatina (AUC 1,5) por perfusão intravenosa com a duração de uma hora, num máximo de 7 doses. A radiação foi administrada através de um equipamento de megavoltagem utilizando um fraccionamento 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 profiláctica. O objectivo primário de eficácia deste estudo, a sobrevivência global (OS) foi significativamente mais prolongada (teste de log-rank, p = 0,0058) com o regime terapêutico que continha docetaxel, comparativamente com PF (OS mediana: 70,6 versus 30,1 meses respectivamente), com 30% de redução do risco de mortalidade comparativamente com PF (índice de causalidade (HR) = 0,70, intervalo de confiança a 95% (IC) = 0,54 - 0,90) com uma mediana global de tempo de acompanhamento de 41,9 meses. O objectivo secundário, PFS, demonstrou uma redução do risco de progressão ou morte de 29% e uma melhoria de 22 meses na mediana PFS (35,5 meses para TPF e 13,1 para PF). Foi também estatisticamente significativo com um HR de 0,71; 95% IC 0,56-0,90; teste de log-rank p = 0,004.

Os resultados relativos á eficácia encontram-se na tabela abaixo:

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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 semi-vidas para as fases α , β e γ de 4 min, 36 min e 11,1 h, respectivamente. A fase tardia é devida, em parte, a um efluxo relativamente lento do docetaxel do compartimento periférico. 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 clearance total e para o volume de distribuição no estado de equilíbrio foram de 21 l/h/m² e 113 l, respectivamente. A variação inter-individual na clearance total foi cerca de 50%. O docetaxel está ligado às proteínas plasmáticas em mais de 95%.

Realizou-se um ensaio 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 radioactividade administrada, respectivamente. Cerca de 80% da radioactividade recuperada nas fezes foi excretada nas primeiras 48 horas sob a forma de 1 metabolito inactivo principal, 3 metabolitos inactivos menores e quantidades muito pequenas de medicamento inalterado.

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. 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 clearance total diminuiu em média 27% (ver a secção 4.2). A clearance 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.

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 co-administração.

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

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.

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.

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

Solvente

Etanol, anidro

Polissorbato 80

6.2 Incompatibilidades

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

Não utilize qualquer equipamento ou dispositivo em PVC. Docefrez é incompatível com equipamentos ou dispositivos em PVC.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injectáveis

24 meses

Solução reconstituída

A solução reconstituída contém 24 mg/ml de docetaxel e deve ser utilizada imediatamente após a preparação.

A estabilidade química e física em utilização da solução reconstituída foi demonstrada durante 8 horas quando armazenada entre 2°C e 8°C ou abaixo dos 25°C, e para a solução para perfusão final durante 4 horas abaixo dos 25°C .

De um ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os períodos e condições de armazenamento em utilização anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder as 24 horas entre 2 e 8°C, a menos que a reconstituição e posterior diluição tenham ocorrido em condições assépticas validadas e controladas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8 °C).

Não congelar.

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento reconstituído e diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Docefrez 20 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão

Frasco para injectáveis contendo pó:

frasco incolor de tipo 1 de 5 ml com tampa cinzenta de borracha bromobutil e selada com um selo de alumínio verde escuro.

Frasco para injectáveis do solvente:

Frasco incolor de tipo 1 de 1 ml com tampa cinzenta de borracha bromobutil selada com um selo de alumínio azul escuro.

Cada embalagem contém:

- um frasco de dose única de pó com 20 mg de docetaxel (mais 22% para encher: 24,4 mg), e
- um frasco de dose única de solvente com 1 ml de solvente para Docefrez

O enchimento é incluído para assegurar que, após diluição com o todo o volume do frasco de solvente incluído, possa ser retirado do frasco o volume extraível mínimo do concentrado reconstituído,

contendo 20 mg ou 80 mg de docetaxel, respectivamente.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Docetaxel é um agente antineoplástico e, tal como com outros compostos potencialmente citotóxicos, deve ter-se cuidado ao preparar soluções com docetaxel. Deve ser utilizada uma técnica asséptica adequada em todos os passos.

Se o docetaxel em pó, o concentrado reconstituído ou a solução para perfusão entrarem em contacto com a pele, lave imediata e cuidadosamente com água e sabão. Se o docetaxel em pó, o concentrado reconstituído ou a solução para perfusão entrarem em contacto com as membranas mucosas, lave imediata e cuidadosamente com água.

Tanto o concentrado reconstituído como a solução para perfusão devem ser inspeccionados visualmente antes da utilização. Qualquer solução que contenha precipitado deve ser eliminada.

Não utilize qualquer equipamento ou dispositivo em PVC. Docefrez é incompatível com equipamentos ou dispositivos em PVC.

Docefrez pó e solvente para concentrado para solução para perfusão destina-se a uma só utilização.

Instruções para reconstituição

Pode ser necessário mais de um frasco para obter a dose necessária para o doente. Por exemplo, uma dose de 140 mg de docetaxel necessita de uma embalagem de 80 mg e três embalagens de 20 mg. Deve deixar-se o número necessário de frascos de pó Docefrez atingir a temperatura ambiente (entre 15°C e 25°C) durante 5 minutos.

Utilizando uma seringa com uma agulha, deve retirar-se todo o conteúdo do frasco correcto do solvente para Docefrez e injectá-lo nos respectivos frascos de pó Docefrez.

Agite bem para solubilização completa do pó (o pó dissolve-se em menos de 90 segundos).

A solução reconstituída contém cerca de 24 mg/ml de docetaxel e deve ser utilizada imediatamente após a preparação.

Preparação da solução para perfusão

Após reconstituição, cada frasco contém um volume extraível de cerca de 0,84 ml de concentrado, correspondendo a aproximadamente 20 mg de docetaxel.

O volume de concentrado (24,4 mg/ml de docetaxel) correspondente à dose necessária (mg) para o doente deve ser retirado (do número adequado de frascos) com seringas graduadas equipadas com uma agulha.

Este volume de concentrado deve ser injectado num frasco ou saco de perfusão de 250 ml com uma solução de glucose a 50 mg/ml (5%) ou uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Se for necessária uma dose superior a 200 mg de docetaxel, deve ser utilizado um volume superior do veículo de perfusão, para que a solução final para perfusão não exceda uma concentração de 0,74 mg/ml de docetaxel.

A solução no frasco ou saco para perfusão deve conseguir ser misturada manualmente com um movimento de balanço.

Modo de administração

A solução para perfusão de docetaxel deve ser utilizada dentro de 4 horas e deve ser administrada de forma asséptica como perfusão durante 1 hora à temperatura ambiente e em condições de iluminação normais.

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos
tel: +31-23-5685501
fax: +31-23-5685505

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/630/001

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

Data da primeira autorização: 10 Maio 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Docefrez 80 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco de dose única de pó contém 80 mg de docetaxel (anidro).
Após reconstituição, 1 ml de concentrado contém 24 mg de docetaxel.

Excipientes: o solvente contém 35,4% (w/w) de etanol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para concentrado para solução para perfusão.

Pó liofilizado branco.

O solvente é uma solução viscosa, transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Carcinoma da mama

O DOCEFREZ 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).

O DOCEFREZ 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 estágio da doença.

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

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

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

Carcinoma do pulmão de células não pequenas

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

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

Carcinoma da próstata

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

Adenocarcinoma gástrico

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

Carcinoma da cabeça e pescoço

O DOCEFREZ em associação com a cisplatina e 5 fluorouracilo está indicado no tratamento de indução de doentes com carcinoma espinocelular (epidermóide), 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 corticosteróide oral, tal como a dexametasona na dose de 16 mg/dia (por ex. 8 mg 12/12 horas) durante 3 dias, com início no dia anterior à administração do docetaxel, salvo se contra-indicada, pode ser utilizada (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 da cabeça e pescoço

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

- Indução de quimioterapia seguida de radioterapia (TAX 323)

Para o tratamento de indução de doentes com carcinoma espinocelular (epidermóide) 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 epidermóide localmente avançado (tecnicamente não ressecável, com baixa probabilidade de cura cirúrgica e com o objectivo 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 1000 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 $> 1500 /\text{mm}^3$.

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

Tratamento adjuvante do carcinoma da mama

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

Em associação com cisplatina

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

Em associação com a capecitabina

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

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

Em associação com cisplatina e 5 fluorouracilo

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

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

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

Para ajustes das doses de cisplatina e 5 fluorouracilo, consulte os respectivos 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 (por ex. dia 6-15) em todos os ciclos subsequentes.

Populações especiais:

Doentes com compromisso hepático

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 insuficiência hepática tratados com docetaxel em terapêutica de associação nas outras indicações.

População pediátrica

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

Não existe utilização relevante de Docefrez 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.

Idosos

Com base nos resultados de farmacocinética obtidos, não há quaisquer instruções especiais para a utilização do docetaxel em doentes idosos.

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 Contra-indicações

Reacções de hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

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 insuficiência hepática grave, visto não existirem dados disponíveis nestes casos (ver as secções 4.2 e 4.4).

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Hematologia

A neutropenia é o efeito secundário mais frequentemente observado com o docetaxel. Os valores mínimos de neutrófilos ocorrem, em mediana, ao fim de 7 dias, mas este intervalo pode ser mais curto em doentes já sujeitos a terapêuticas anteriores intensas. Deve realizar-se uma monitorização frequente de hemogramas completos em todos os doentes tratados com docetaxel. Os doentes não deverão voltar a receber docetaxel até que os neutrófilos recuperem para um nível ≥ 1.500 /mm³ (ver a secção 4.2).

Em caso de ocorrência duma neutropenia grave (<500 /mm³ 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 infecção 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 infecção neutropénica). Os doentes a receberem TCF devem ser cuidadosamente vigiados (ver secções 4.2 e 4.8).

Em doentes tratados com docetaxel em associação com doxorubicina e ciclofosfamida (TAC), a taxa de ocorrência de neutropenia febril e infecção 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 infecção neutropénica). Os doentes a receberem TAC devem ser cuidadosamente vigiados (ver secção 4.2 e 4.8).

Reacções de hipersensibilidade

Os doentes devem ser vigiados cuidadosamente quanto a reacções de hipersensibilidade, em especial durante a primeira e segunda perfusões. Poderão ocorrer reacções de hipersensibilidade alguns minutos após o início da perfusão de docetaxel, devendo portanto estar disponíveis recursos para o tratamento de hipotensão e broncospasmo. Caso ocorram reacções de hipersensibilidade, sintomas ligeiros tais como rubor ou reacções cutâneas localizadas, não será necessário interromper o

tratamento. No entanto, em caso de reacções graves, tais como hipotensão grave, broncospasmo, ou erupção/eritema generalizado, deverá interromper-se imediatamente a administração de docetaxel, instituindo-se uma terapêutica adequada. O docetaxel não deverá ser novamente administrado a doentes que desenvolveram reacções de hipersensibilidade graves.

Reacções 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.

Doentes com compromisso hepático

Nos doentes tratados com docetaxel em monoterapia na dose de 100 mg/m² que apresentem transaminases séricas (ALT e/ou AST) superiores a 1,5 vezes o LSN em simultâneo com níveis de fosfatase alcalina superiores a 2,5 vezes o LSN, existe um risco aumentado de ocorrência de reacções adversas graves tais como morte tóxica incluindo sépsis e hemorragias gastrointestinais que podem ser fatais, neutropenia febril, infecções, 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 efectuar no início da terapêutica e antes de cada ciclo (ver a secção 4.2). Nos doentes com níveis de bilirrubina sérica >LSN e/ou ALT e AST >3,5 vezes o LSN em simultâneo com fosfatase alcalina >6 vezes o LSN, não é possível recomendar uma redução da dose, e o docetaxel não deverá ser utilizado, salvo se estritamente indicado.

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

Doentes com compromisso renal

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

Sistema nervoso

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

Toxicidade cardíaca

Foi observada insuficiência cardíaca em doentes que receberam docetaxel em associação com trastuzumab, em particular na sequência de quimioterapia contendo antraciclinas (doxorubicina e 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 (por 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.

Outros

Devem ser tomadas medidas contraceptivas, tanto pelo homem como pela mulher durante o tratamento e o homem até pelo menos 6 meses após o fim da terapêutica (ver a secção 4.6).

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).

Reacções 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

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas de insuficiência cardíaca congestiva durante o tratamento e o período de acompanhamento.

Leucemia

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

Doentes com 4+ gânglios

A relação risco/benefício do TAC para os doentes com 4 ou mais gânglios positivos não foi completamente definida na análise interina (ver secção 5.1).

Idosos

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 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. A incidência de efeitos indesejáveis graves foi mais elevada nos doentes idosos em comparação com os mais novos. Doentes idosos tratados com TCF devem ser cuidadosamente vigiados.

Etanol

Este medicamento contém etanol (álcool) em pequenas quantidades, inferior a 100 mg por dose.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

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

O docetaxel tem uma elevada ligação às proteínas (>95%). Embora a possível interacção *in vivo* do docetaxel com outro produto medicinal concomitante não tenha sido investigado formalmente, as interacções *in vitro* com agentes fortemente ligados às proteínas tais como eritromicina, difenidramina, propranolol, propafenona, fenitoína, salicilato, sulfametoxazol e valproato de sódio não afectou a ligação às proteínas do docetaxel. Além disso, a dexametasona não afectou a ligação às proteínas do docetaxel. O docetaxel não afectou a ligação às proteínas 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 observados para a carboplatina em monoterapia.

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 deve ser administrado com precaução nos doentes que estejam a tomar concomitantemente inibidores potentes do CYP3A4 (por ex. inibidores da protease como o ritonavir, antifúngicos azólicos como o cetoconazol ou o itraconazol). Um estudo sobre interacções medicamentosas efectuado em doentes a receber cetoconazol e docetaxel demonstrou que a depuração do docetaxel foi reduzida a metade pelo cetoconazol, provavelmente porque o metabolismo do docetaxel envolve o CYP3A4 como a via metabólica principal (única). Mesmo nas doses mais baixas, poderá ocorrer uma redução da tolerância do docetaxel.

4.6 Gravidez e aleitamento

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 produtos medicinais 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 seja claramente necessário.

Mulheres em idade fértil/contraceção:

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

Durante o tratamento, deve ser utilizado um método contraceptivo eficaz.

Estudos não-clínicos mostram que o docetaxel tem efeitos genotóxicos, podendo provocar alterações na fertilidade masculina (ver secção 5.3).

Assim sendo, durante o tratamento com docetaxel e os 6 meses seguintes após o mesmo, os homens não devem ser pais e devem aconselhar-se sobre a possibilidade de conservação de esperma antes de iniciar o tratamento.

Aleitamento:

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efectuados estudos relativos aos efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

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

Estas reacções 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 ($\geq 1/100$, até $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, até $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

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

As reacções 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, 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 ≥ 10 %. Observou-se uma incidência acrescida de EA graves (40% vs. 31%) e EA 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 reacções adversas seguintes são frequentemente observadas com docetaxel:

Doenças do sistema imunitário:

Reacções 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. Reacções graves caracterizaram-se por hipotensão e/ou broncospasmo ou erupção/eritema generalizado (ver secção 4.4).

Doenças do sistema nervoso

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

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

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

Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

DOCEFREZ 100mg/m² em monoterapia:

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacções adversas pouco frequentes
Infecções e infestações	Infecções (G3/4: 5,7%; incluindo sepsis e pneumonia, fatal em 1,7%)	Infecção associada com neutropénia G4 (G3/4: 4,6%)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropénia (G4: 74,6%); Anemia (G3/4: 8,9%); Neutropénia febril	Trombocitopénia (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%)	Paragem cardíaca
Vasculopatias		Hipotensão;	

		Hipertensão; Hemorragias	
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%)
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia; Reacções cutâneas (G3/4: 5,9%); Alterações das unhas (grave 2,6%)		
Afecções músculo-esqueléticas, do tecido conjuntivo e ósseas	Mialgia (grave: 1,4%)	Artralgia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Retenção de líquidos (grave 6,5%); Astenia (grave 11,2%); Dor	Reacção no local de administração; Dor no peito não cardíaca (grave: 0,4%)	
Investigações		Bilirrubina sanguínea G3/4 aumentada (< 5%); Fosfatase alcalina sanguínea G3/4 aumentada (< 4%); AST G3/4 aumentada (< 3%); ALT G3/4 aumentada (< 2%)	

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 DOCEFREZ a 100 mg/m² em monoterapia. Estes efeitos foram reversíveis espontaneamente dentro de 3 meses.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

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

Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

DOCEFREZ 75mg/m² em monoterapia:

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes
Infecções e infestações	Infecções (G3/4: 5%)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropénia (G4: 54,2%); Anemia (G3/4: 10,8%); Trombocitopénia (G4: 1,7%)	Neutropénia febril
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (não grave)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 0,8%)	Neuropatia motora periférica (G3/4: 2,5%)
Cardiopatias		Hipersensibilidade (não grave)
Vasculopatias		Hipotensão
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 3,3%); Estomatite (G3/4: 1,7%); Vómitos (G3/4: 0,8%); Diarreia (G3/4: 1,7%)	Obstipação
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia; Reações cutâneas (G3/4: 0,8%)	Alterações das unhas (grave 0,8%)
Afecções músculo-esqueléticas, do tecido conjuntivo e ósseas		Mialgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (grave 12,4%); Retenção de líquidos (grave 0,8%); Dor	
Investigações		Bilirrubina sanguínea G3/4 aumentada (<2%)

DOCEFREZ 75mg/m² em associação com doxorubicina:

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacções adversas pouco frequentes
Infecções e infestações	Infecção (G3/4: 7,8%)		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropénia (G4: 91,7%); Anemia (G3/4: 9,4%); Neutropénia febril; Trombocitopénia (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		Paragem cardíaca; Arritmia (não grave)	
Vasculopatias			Hipotensão
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 5%); Estomatite (G3/4: 7,8%); Diarreia (G3/4: 6,2%); Vómitos (G3/4: 5%); Obstipação		
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia; Alterações das unhas (grave: 0,4%); Reacções cutâneas (não grave)		
Afecções músculo-esqueléticas, do tecido conjuntivo e ósseas		Mialgia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (grave: 8,1%); Retenção de líquidos (grave 1,2%); Dor	Reacção no local de administração	
Investigações		Bilirrubina sanguínea G3/4 aumentada (< 2,5%); Fosfatase alcalina sanguínea G3/4 aumentada (< 2,5%)	AST G3/4 aumentada (<1%); ALT G3/4 aumentada (<1%)

DOCEFREZ 75mg/m² em associação com cisplatina:

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacções adversas pouco frequentes
Infecções e infestações	Infecção (G3/4: 5,7%)		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropénia (G4: 51,5%); Anemia (G3/4: 6,9%); Trombocitopénia (G4: 0,5%)	Neutropénia 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%)	Paragem cardíaca
Vasculopatias		Hipotensão (G3/4: 0,7%)	
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 9,6%) Vómitos (G3/4: 7,6%) Diarreia (G3/4: 6,4%) Estomatite (G3/4: 2%)	Obstipação	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia; Alterações das unhas (grave: 0,7%); Reacções cutâneas (G3/4: 0,2%)		
Afecções músculo-esqueléticas, do tecido conjuntivo e ósseas	Mialgia (grave 0,5%)		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Asténia (grave: 9,9%) Retenção de líquidos (grave 0,7%) Febre (G3/4: 1,2%)	Reacção no local de administração; Dor	
Investigações		Bilirrubina sanguínea G3/4 aumentada (2,1%); ALT G3/4 aumentada (1,3%)	AST G3/4 aumentada (0,5%); Fosfatase alcalina sanguínea G3/4 aumentada (0,3%)

DOCEFREZ 100mg/m² em associação com trastuzumab:

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropénia (G3/4: 32%); Neutropénia febril (inclui neutropénia associada com febre e uso de antibióticos) ou sepsis neutropénica	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia	
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	
Doenças do sistema nervoso	Parestesia; Cefaleia; Disgeusia; Hipostesia	
Afecções oculares	Aumento do lacrimejo; Conjuntivite	
Cardiopatias		Paragem 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	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Eritema; Erupção cutânea; Alterações das unhas	
Afecções músculo-esqueléticas, do tecido conjuntivo e ósseas	Mialgia; Artralgia; Dor nas extremidades; Dor nos ossos; Dor nas costas	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia; Edema periférico; Pirexia; Fadiga; Inflamação das mucosas; Dor; Sintomas gripais; Dor torácica; Arrepios	Letargia
Investigações	Aumento de peso	

Cardiopatias

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

Doenças do sangue e do sistema linfático

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

DOCEFREZ 75mg/m² em associação com capecitabina:

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes
Infecções e infestações		Candidíase oral (G3/4: <1%)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropénia (G3/4: 63%); Anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopénia (G3/4: 3%)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 1%); Diminuição do apetite	Desidratação (G3/4: 2%);
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: <1%); Parestesia (G3/4: <1%)	Tonturas; Cefaleia (G3/4: <1%); Neuropatia periférica
Afecções oculares	Aumento do lacrimejo	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dor faringolaríngea (G3/4: 2%)	Dispneia (G3/4: 1%); Tosse (G3/4: <1%); Epistaxis (G3/4: <1%)
Doenças gastrointestinais	Estomatite (G3/4: 18%); Diarreia (G3/4: 14%); Náuseas (G3/4: 6%); Vómitos (G3/4: 4%); Obstipação (G3/4: 1%); Dor abdominal (G3/4: 2%); Dispepsia	Dor abdominal superior; Boca seca
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Síndrome da mão-pé (G3/4: 24%); Alopécia (G3/4: 6%); Alterações das unhas (G3/4: 2%)	Dermatite; Erupção cutânea eritematosa (G3/4: <1%); Descoloração das unhas; Onicólise (G3/4: 1%)
Afecções músculo-esqueléticas, do tecido conjuntivo e ósseas	Mialgia (G3/4: 2%); Artralgia (G3/4: 1%)	Dor nas extremidades (G3/4: <1%); Dor nas costas (G3/4: 1%);
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Asténia (G3/4: 3%); Pirexia (G3/4: 1%); Fadiga/cansaço (G3/4: 5%); Edema periférico (G3/4: 1%)	Letargia; Dor
Investigações		Perda de peso; Bilirrubina sanguínea G3/4 aumentada (9%)

DOCEFREZ 75mg/m² em associação com prednisona ou prednisolona:

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes
Infecções e infestações	Infecções (G3/4: 3,3%)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropénia (G3/4: 32%); Anemia (G3/4: 4,9%)	Trombocitopénia (G3/4: 0,6%); Neutropénia 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%)
Afecções oculares		Aumento do lacrimejo (G3/4: 0,6%)
Cardiopatias		Diminuição da função cardíaca ventricular esquerda (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%)	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia; Alterações das unhas (não grave)	Erupção cutânea exfoliativa (G3/4: 0,3%)
Afecções músculo-esqueléticas, do tecido conjuntivo e ósseas		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%)	

Tratamento adjuvante com Docefrez 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

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacções adversas pouco frequentes
Infecções e infestações	Infecção (G3/4: 2,4%); Infecção neutropénica (G3/4: 2,7%)		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia (G3/4: 3%); Neutropénia (G3/4: 59,2%); Trombocitopénia (G3/4: 1,6%); Neutropénia 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%)
Afecções 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%)	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia (G3/4:<0,1); Toxicidade cutânea (G3/4: 0,6%); Alterações das unhas (G3/4: 0,4%)		
Afecções músculo-esqueléticas, do tecido conjuntivo e ósseas	Mialgia (G3/4: 0,7%); Artralgia (G3/4: 0,2%)		
Doenças do sistema reprodutivo e da mama	Amenorreia (G3/4: NA)		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (G3/4: 10,0%); Febre (G3/4: N/A); Edema periférico (G3/4:		

	0,2%)		
Investigações		Aumento de peso (G3/4: 0%); Diminuição de peso (G3/4: 0,2%))	

Doenças do sistema nervoso

Observou-se neuropatia sensorial periférica no decorrer do tempo mediano de acompanhamento em 12 dos 83 doentes com efeitos de neuropatia sensorial periférica no final da quimioterapia.

Cardiopatias

Foi também notificada insuficiência cardíaca congestiva (ICC) em 18 dos 1276 doentes durante o período acompanhamento. No estudo de gânglios positivos um doente em cada braço de tratamento morreu devido a insuficiência cardíaca.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Observou-se alopecia contínua no tempo mediano de acompanhamento em 25 dos 736 doentes dos 687 doentes com alopecia no final da quimioterapia.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Observou-se amenorreia contínua no tempo mediano de acompanhamento em 140 dos 251 doentes com amenorreia no final da quimioterapia.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Observou-se o aparecimento de edema periférico contínuo durante o tempo de acompanhamento em 18 doentes dos 112 doentes com edema periférico no final da quimioterapia no estudo TAX 316, enquanto se observou o desenvolvimento de linfedema em 4 dos 5 doentes com linfedema no final da quimioterapia no estudo GEICAM 9805.

Leucemia aguda / Síndrome de mielodisplasia

Observou-se ocorrência de leucemia aguda no tempo mediano de acompanhamento de 77 meses em 1 dos 532 (0,2%) doentes que receberam docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida no estudo GEICAM 9805. Não houve notificação de casos em doentes a receber fluororacilo, doxorrubicina e ciclofosfamida. Não houve doentes diagnosticados com síndrome de mielodisplasia em qualquer grupo de tratamento

A tabela seguinte mostra que a incidência de neutropenia de Grau 4, neutropenia febril e infecção 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=111)	Com profilaxia primária com G-CSF (n=421)
	n (%)	n (%)
Neutropenia (Grau 4)	104 (93.7)	135 (32.1)
Neutropenia febril	28 (25.2)	23 (5.5)
Infecção neutropénica	14 (12.6)	21 (5.0)
Infecção neutropénica (Grau 3-4)	2 (1.8)	5 (1.2)

DOCEFREZ 75mg/m² em associação com cisplatina e 5 fluorouracilo para o adenocarcinoma gástrico:

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes
Infecções e infestações	Infecção neutropénica; Infecção (G3/4: 11,7%).	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia (G3/4: 20,9%); Neutropénia (G3/4: 83,2%); Trombocitopénia (G3/4: 8,8%); Neutropénia 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%).
Afecções oculares		Aumento do lacrimejo (G3/4: 0%).
Afecções do ouvido e do labirinto		Deficiência auditiva (G3/4: 0%).
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 1,0%).
Doenças gastrointestinais	Diarreia (G3/4: 19,7%); Náuseas (G3/4: 16%); Estomatite (G3/4: 23,7%); Vómitos (G3/4: 14,3%).	Obstipação (G3/4: 1,0%); Dor gastrointestinal (G3/4: 1,0%); Esofagite/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,7%).
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia (G3/4: 4,0%).	Erupção cutânea com prurido (G3/4: 0,7%); Alterações das unhas (G3/4: 0,7%); Exfoliação 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/fatal: 1%).	

Doenças do sangue e sistema linfático

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

DOCEFREZ 75mg/m² em associação com cisplatina e 5 fluorouracilo para o carcinoma de cabeça e do pescoço

- Indução quimioterapêutica seguida de radioterapia (TAX 323)

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacções adversas pouco frequentes
Infecções e infestações	Infecção (G3/4: 6,3%); Infecção neutropénica		
Neoplasmas		Dor oncológica (G3/4:	

benignos, malignos e não especificados (incluindo quistos e polipos)		0,6%)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropénia G3/4: 76,3%) Anemia (G3/4: 9,2%) Trombocitopénia (G3/4: 5,2%)	Neutropénia 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	
Afecções oculares		Aumento do lacrimejo Conjuntivite	
Afecções do ouvido e do labirinto		Deficiência auditiva	
Cardiopatas		Isquemia do miocárdio (G3/4: 1,7%)	Arritmia (G3/4: 0,6%)
Vasculopatias		Alterações venosas (G3/4: 0,6%)	
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 0,6%); Estomatite (G3/4: 4,0%); Diarreia (G3/4: 2,9%); Vómitos (G3/4: 0,6%)	Obstipação Esofagite/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,6%); Dor abdominal; Dispepsia; Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,6%)	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Alopécia (G3/4: 10,9%).	Erupção cutânea com prurido; Pele seca; Exfoliação cutânea (G3/4: 0,6%)	
Afecções músculo-esqueléticas, do tecido conjuntivo e ósseas		Mialgia (G3/4: 0,6%)	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Letargia (G3/4: 3,4%); Pirexia (G3/4: 0,6%); Retenção de líquidos; Edema		
Investigações		Aumento de peso	

- Indução quimioterapêutica seguida de quimiorradioterapia (TAX 324)

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacções adversas pouco frequentes
Infecções e infestações	Infecção (G3/4: 3,6%)	Infecção neutropénica	
Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo quistos e polipos)		Dor oncológica (G3/4: 1,2%)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropénia G3/4: 83,5%) Anemia (G3/4: 12,4%) Trombocitopénia (G3/4: 4,0%); Neutropénia 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%)	
Afecções oculares		Aumento do lacrimejo	Conjuntivite
Afecções do ouvido e do labirinto	Deficiência auditiva (G3/4: 1,2%)		
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 2,0%)	Isquémia miocárdica
Vasculopatias			Alterações venosas
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 13,9%); Estomatite (G3/4: 20,7%); Vómitos (G3/4: 8,4%); Diarreia (G3/4: 6,8%); Esofagite/disfagia/odinofagia (G3/4: 12,0%); Obstipação (G3/4: 0,4%)	Dispepsia (G3/4: 0,8%); Dor gastrointestinal (G3/4: 1,2%); Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,4%)	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Alopécia (G3/4: 4,0%); Erupção cutânea com prurido	Pele seca; Descamação	
Afecções músculo-esqueléticas, do tecido conjuntivo e ósseas		Mialgia (G3/4: 0,4%)	

Perturbações gerais e alterações no local de administração	Letargia (G3/4: 4,0%); Pirexia (G3/4: 3,6%); Retenção de líquidos (G3/4: 1,2%); Edema (G3/4: 1,2%)		
Investigações	Perda de peso		Aumento de peso

Experiência pós-comercialização:

Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo quistos e polipos)

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

Cardiopatias

Foram notificados casos raros de enfarte do miocárdio.

Doenças do sistema imunitário

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

Doenças do sangue e sistema linfático

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

Doenças do sistema nervoso

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

Afecções oculares

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

Afecções do ouvido e do labirinto

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

Cardiopatias

Casos raros de enfarte do miocárdio foram notificados.

Vasculopatias

Episódios de tromboembolismo venoso foram raramente notificados.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Foram notificados casos raros de síndrome de dificuldade respiratória aguda, pneumonia intersticial e fibrose pulmonar. 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 íleos e obstrução intestinal.

Afeções hepatobiliares

Casos muito raros de hepatite, por vezes fatal, foram notificados, principalmente em doentes com distúrbios hepáticos pré-existent.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas

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 factores 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.

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.

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 detecção da sobredosagem. Outras medidas sintomáticas apropriadas devem ser tomadas, quando necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: Taxanes, Código ATC: L01CD 02

Dados pré-clínicos

O docetaxel é um agente antineoplásico que actua 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.

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 activo 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 actividade anti-tumoral experimental contra tumores humanos e murinos em estágio avançado.

Dados Clínicos

Carcinoma da mama

DOCEFREZ em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida: terapêutica adjuvante

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

Dados dum estudo multicêntrico aberto aleatorizado sustentam o uso do docetaxel no tratamento adjuvante de doentes com carcinoma da mama 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 DOCEFREZ 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 infecção). 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 receptores positivos de estrogénios e/ou progesterona receberam tamoxifeno 20 mg por dia durante até 5 anos. Foi prescrita radioterapia adjuvante segundo os procedimento em vigor nas instituições participantes e foi aplicada a 69% dos doentes que receberam TAC e 72 % dos doentes que receberam FAC.

Foi realizada uma análise interina com um tempo mediano de acompanhamento de 55 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 5 anos foi reduzida em doentes que receberam TAC em comparação com os que receberam FAC (25% versus 32%, respectivamente) i.e. uma redução absoluta de risco de 7% (p = 0,001). A sobrevivência global aos 5 anos foi também significativamente aumentada com TAC em comparação com FAC (87% versus 81%, respectivamente) i.e. uma redução absoluta do risco de morte de 6% (p = 0,008). Foram analisados subgrupos de doentes tratados com TAC segundo os principais factores de prognóstico definidos prospectivamente:

Subgrupos 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	0,72	0,59 -0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46 -0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63 -1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

*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.

O efeito benéfico do TAC não ficou provado em doentes com 4 ou mais nódulos positivos (37% da população) na fase de análise interina. O efeito parece ser menos pronunciado do que nos doentes com 1-3 nódulos positivos. A relação benefício/risco não foi completamente definida em doentes com 4 ou mais nódulos positivos nesta fase de análise.

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 docetaxel no tratamento adjuvante de doentes com carcinoma da mama operável com glânglios negativos elegíveis

para receber quimioterapia.

Foram randomizados 1060 doentes para receber docetaxel 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 mg/m² (521 doentes no braço FAC), como tratamento adjuvante em doentes com carcinoma da mama operável com gânglios negativos em risco elevado de recidiva de acordo com os critérios de St Gallen datados de 1998 (dimensão do tumor >2cm e/ou ER ou PR negativo e/ou grau elevado histológico / nuclear (grau 2 a 3) e/ou idade < 35 anos. Ambos os regimes foram administrados uma vez de 3 em 3 semanas durante 6 ciclos..

docetaxel foi administrado em perfusão durante 1 hora, todos os outros fármacos foram administrados por via intravenosa no dia 1, de 3 em 3 semanas. Após a randomização de 230 doentes no braço TAC, foi tornada obrigatório a profilaxia primária com G-CSF. A incidência de neutropenia de grau 4, neutropenia febril e infecção neutropénica sofreu redução nos doentes que receberam profilaxia primária com G-CSF (ver secção 4.8). Em ambos os braços, após o último ciclo de quimioterapia, os doentes com carcinomas ER+ e/ou PgR+ receberam Tamoxifeno 20mg por dia durante 5 anos. De acordo com as Guidelines em vigor nas instituições participantes, foi administrado tratamento de radiação adjuvante que foi dado a 57,3% dos doentes que receberam TAC e a 51,2% dos doentes que receberam FAC.

A duração média do período de acompanhamento foi 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). A sobrevivência global (SG) também 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.

Análise dos subgrupos de doentes tratados com TAC, de acordo com factores de prognóstico *major* definidos de forma prospectiva (ver tabela seguinte):

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

<u>Subgrupo de doentes</u>	<u>Nº de doentes no grupo TAC</u>	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 de receptor hormonal			
Negativo	195	0.7	0.45-1.1
Positivo	344	0.62	0.4-0.97
Dimensão do carcinoma			
≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
Grau histológico			
Grau 1 (inclui grau não	64	0.79	0.24-2.6

avaliado)			
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 relative 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, doxorubicina e ciclofosfamida

FAC = 5-fluorouracilo, doxorubicina e ciclofosfamida

CI – intervalo de confiança, ER, receptor de estrogénio

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

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

Docetaxel em monoterapia

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

Nos casos resistentes aos alquilantes, o docetaxel foi comparado com a doxorubicina (75 mg/m² de 3 em 3 semanas). Sem afectar o tempo de sobrevivência global (docetaxel 15 meses vs. doxorubicina 14 meses, p = 0,38), ou o tempo até à progressão (docetaxel 27 semanas vs. doxorubicina 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 doxorubicina (9%) suspenderam o tratamento devido a toxicidade cardíaca (três casos fatais de insuficiência cardíaca congestiva).

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

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

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

Sem alterar o objectivo 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%).

Docefrez 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%), infecção (8% versus 2,4%), diarreia (7,5% versus 1,4%), astenia (8,5% versus 2,4%) e dor (2,8% versus 0%) em relação ao braço AC. Por outro lado, o braço AC revelou uma incidência superior de anemia grave (15,8% versus 8,5%) em relação ao braço AT, e, adicionalmente, revelou uma incidência superior de toxicidade cardíaca grave: insuficiência cardíaca congestiva (3,8% versus 2,8%), diminuição $\geq 20\%$ da Fração de Ejeção Ventricular Esquerda (LVEF) absoluta (13,1% versus 6,1%), diminuição $\geq 30\%$ 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.

Docefrez 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 antraciclinas. Docetaxel mais trastuzumab foi eficaz nos doentes quer tenham ou não recebido terapia adjuvante anterior com antraciclinas. 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

Docefrez em associação com capecitabina

Os dados provenientes de um estudo clínico de fase III, multicêntrico, aleatorizado, controlado, apoiam a utilização de docetaxel em associação com capecitabina, no tratamento de doentes com neoplasia da mama localmente avançada, ou metastizada, após falência da quimioterapia citotóxica incluindo uma antraciclina. Neste estudo, 255 doentes foram aleatorizados para receber tratamento com docetaxel (75 mg/m² de sob a forma de uma perfusão intravenosa com duração de 1 hora, de 3 em 3 semanas) e capecitabina (1250 mg/m² duas vezes por dia durante 2 semanas, seguidas de um período de descanso de 1 semana). 256 doentes foram aleatorizados para receber tratamento apenas com docetaxel (100 mg/m² sob a forma de uma perfusão intravenosa com duração de 1 hora, de 3 em 3 semanas). A sobrevivência foi superior no braço tratado com docetaxel + capecitabina (p = 0,0126). O valor mediano da sobrevivência foi de 442 dias (docetaxel + capecitabina) versus 352 dias (apenas docetaxel). As taxas de resposta objectiva 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.

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

Num estudo de fase III, 1218 doentes com NSCLC em estágio IIIB ou IV não operável, com KPS de 70% ou superior, e que não receberam quimioterapia anterior para esta situação, foram randomizados

para receberem 75 mg/m² de docetaxel (T) em perfusão de 1 hora seguido imediatamente por 75 mg/m² de cisplatina (Cis) durante 30-60 minutos, de 3 em 3 semanas (TCis), ou 75 mg/m² de docetaxel (T) em perfusão de 1 hora em associação com carboplatina (Cb) (AUC 6 mg/ml-min) durante 30-60 minutos, de 3 em 3 semanas, ou 25 mg/m² de vinorelbina (V) administrada durante 6 a 10 minutos nos dias 1, 8, 15 e 22 seguido por 100 mg/m² de cisplatina (Cis) administrada no dia 1 dos ciclos repetidos de 4 em 4 semanas (VCis).

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

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

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

Os objectivos 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 objectivos reforçam os resultados obtidos no objectivo primário.

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

Carcinoma da Próstata

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

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

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

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

Objectivo	Docetaxel 3 em 3 semanas	Docetaxel semanal	Mitoxantrona 3 em 3 semanas
Número de doentes	335	334	337
Sobrevivência mediana (meses)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Índice de causalidade	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
valor p†*	0,0094	0,3624	--
Número de doentes	291	282	300
Taxa de resposta PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
valor p*	0,0005	<0,0001	--
Número de doentes	153	154	157
Taxa de resposta da dor (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
valor p*	0,0107	0,0798	--
Número de doentes	141	134	137
Taxa de resposta do tumor (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
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 gastresofágica, que não tinham recebido quimioterapia prévia para a doença metastática. Um total de 445 doentes com KPS > 70 foi tratado com docetaxel (T) (75 mg/m² no dia 1) em associação com cisplatina (75 mg/m² no dia 1) e 5-fluorouracilo (750 mg/m² por dia durante 5 dias) ou em associação com cisplatina (100 mg/m² no dia 1) e 5-fluorouracilo (1000 mg/m² por dia durante 5 dias). A duração de um ciclo de tratamento foi de 3 semanas para o braço TCF e de 4 semanas para o braço CF. A mediana do número de ciclos administrados por doente foi de 6 (com um intervalo de 1 a 16) para o braço TCF comparada com 4 (com um intervalo de 1 a 12) para o braço CF. O Tempo até à progressão (TTP) foi o objectivo primário. A redução do risco de progressão foi de 32,1% e foi associado com um TTP significativamente maior (p = 0,0004) no braço TCF. A sobrevivência global foi também significativamente 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 DOCEFREZ no tratamento de doentes com adenocarcinoma gástrico

Objectivo	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)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
Estimativa 2 anos (%)	18,4	8,8
Índice de causalidade (95%IC) *valor p	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Taxa de resposta global (CR+PR) (%)	36,7	25,4
*valor p	0,0106	
Progressão de doença como melhor resposta (%)	16,7	25,9

* Teste de ordenação logarítmica não estratificada

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

Uma análise actualizada 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 (epidermóide) 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 fraccionamento convencional (1,8 Gy--2,0 -Gy uma vez por dia, 5 dias por semana para uma dose total de 66 a 70 Gy), ou regimes terapêuticos acelerados/hiperfraccionados de terapia de radioterapia (duas vezes por dia, com um intervalo mínimo entre fracções 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 hiperfraccionados. Foi permitida a ressecção cirúrgica após quimioterapia, antes ou depois da radioterapia. Os doentes no braço TPF receberam profilaxia antibiótica com 500 mg de ciprofloxacina administrada duas vezes por dia por via oral durante 10 dias, iniciando-se ao dia 5 de cada ciclo, ou equivalente. O objectivo 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 respectivamente) 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 respectivamente) com uma redução de 28% do risco de mortalidade, $p = 0,0128$.

Os resultados de eficácia estão resumidos no quadro seguinte:

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

Objectivo	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)
	0,006	
Melhor resposta global ao tratamento em estudo [quimioterapia +/- radioterapia] (%) (IC 95%) ***valor p	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Duração mediana da resposta à quimioterapia ± radioterapia (meses) (IC 95%)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
Índice de causalidade (IC 95%) **valor p	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

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

*Modelo Cox (ajustamento para a localização primária do tumor, estádios 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 (epidermóide) 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 objectivos de sobrevida, uma vez que o sucesso da preservação do órgão não foi formalmente referido. Os doentes no braço de docetaxel receberam docetaxel (T) 75 mg/m² em perfusão intravenosa ao dia 1 seguida de cisplatina (P) 100 mg/m² administrada por perfusão intravenosa durante 30 minutos a três horas, seguida de perfusão intravenosa contínua de 5 fluorouracilo (F) 1000 mg/m²/dia desde o dia 1 ao dia 4. Os ciclos são repetidos a cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos os doentes que não manifestaram progressão da doença deveriam receber quimioterapia (CRT) de acordo com o protocolo (TPF/CRT). Os doentes no braço comparador receberam cisplatina (P) 100 mg/m² numa perfusão intravenosa com duração de 30 minutos a três horas no dia 1, seguido de perfusão intravenosa contínua de 5-fluorouracilo (F) 1000 mg/m²/dia do dia 1 ao dia 5. Os ciclos foram repetidos a cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos os doentes que não manifestaram progressão da doença deveriam receber CRT de acordo com o protocolo (PF/CRT). Os doentes em ambos os braços de tratamento seriam sujeitos a 7 semanas de CRT seguida de indução quimioterapêutica com um intervalo mínimo de 3 semanas, nunca excedendo 8 semanas após o início do último ciclo (dia 22 a dia 56 do último ciclo). Durante a radioterapia, foi administrada semanalmente carboplatina (AUC 1,5) por perfusão intravenosa com a duração de uma hora, num máximo de 7 doses. A radiação foi administrada através de um equipamento de megavoltagem utilizando um fraccionamento 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 profiláctica. O objectivo primário de eficácia deste estudo, a sobrevivência global (OS) foi significativamente mais prolongada (teste de log-rank, $p = 0,0058$) com o regime terapêutico que continha docetaxel, comparativamente com PF (OS mediana: 70,6 versus 30,1 meses respectivamente), com 30% de redução do risco de mortalidade comparativamente com PF (Índice de causalidade (HR) = 0,70, intervalo de confiança a 95% (IC) = 0,54 - 0,90) com uma mediana global de tempo de acompanhamento de 41,9 meses. O objectivo secundário, PFS, demonstrou uma redução do risco de progressão ou morte de 29% e uma melhoria de 22 meses na mediana PFS (35,5 meses para TPF e 13,1 para PF). Foi também estatisticamente significativo com um HR de 0,71; 95% IC 0,56-0,90; teste de log-rank $p = 0,004$.

Os resultados relativos á eficácia encontram-se na tabela abaixo:

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

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

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

*teste de log-rank não ajustado

teste log-rank não ajustado para comparações múltiplas *Teste Qui-quadrado, não ajustado para comparações múltiplas NA - não aplicável

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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 semi-vidas para as fases α , β e γ de 4 min, 36 min e 11,1 h, respectivamente. A fase tardia é devida, em parte, a um efluxo relativamente lento do docetaxel do compartimento periférico. Após a administração de uma dose de 100 mg/m² numa perfusão de uma hora obtém-se uma concentração plasmática máxima de 3,7 (µg/ml com uma AUC correspondente a 4,6 h µg/ml. Os valores medianos para a clearance total e para o volume de distribuição no estado de equilíbrio foram de 21 l/h/m² e 113 l, respectivamente. A variação inter-individual na clearance total foi cerca de 50%. O docetaxel está ligado às proteínas plasmáticas em mais de 95%.

Realizou-se um ensaio 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 radioactividade administrada, respectivamente. Cerca de 80% da radioactividade recuperada nas fezes foi excretada nas primeiras 48 horas sob a forma de 1 metabolito inactivo principal, 3 metabolitos inactivos menores e quantidades muito pequenas de medicamento inalterado.

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

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 co-administração.

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

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.

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.

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

Solvente

Etanol, anidro

Polissorbato 80

6.2 Incompatibilidades

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

Não utilize qualquer equipamento ou dispositivo em PVC. Docefrez é incompatível com equipamentos ou dispositivos em PVC.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injectáveis

24 meses

Solução reconstituída

A solução reconstituída contém 24 mg/ml de docetaxel e deve ser utilizada imediatamente após a preparação.

A estabilidade química e física em utilização da solução reconstituída foi demonstrada durante 8 horas quando armazenada entre 2°C e 8°C ou abaixo dos 25°C, e para a solução para perfusão final durante 4 horas abaixo dos 25°C.

De um ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os períodos e condições de armazenamento em utilização anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder as 24 horas entre 2 e 8°C, a menos que a reconstituição e posterior diluição tenham ocorrido em condições assépticas validadas e controladas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8 °C).

Não congelar.

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento reconstituído e diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Docefrez 80 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão

Frasco para injectáveis contendo pó:

frasco incolor de tipo 1 de 15 ml com tampa cinzenta de borracha bromobutil e selada com um selo de alumínio vermelho-sangue.

Frasco para injectáveis do solvente:

Frasco incolor de tipo 1 de 5 ml com tampa cinzenta de borracha bromobutil selada com um selo de alumínio castanho.

Cada embalagem contém:

- um frasco de dose única de pó com 80 mg de docetaxel (mais 18% para encher: 94,4 mg), e
- um frasco de dose única de solvente com 4 ml de solvente para Docefrez (35,4% (w/w) etanol em polissorbato 80).

O enchimento é incluído para assegurar que, após diluição com o todo o volume do frasco de solvente incluído, possa ser retirado do frasco o volume extraível mínimo do concentrado reconstituído, contendo 20 mg ou 80 mg de docetaxel, respectivamente.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Docetaxel é um agente antineoplástico e, tal como com outros compostos potencialmente citotóxicos, deve ter-se cuidado ao preparar soluções com docetaxel. Deve ser utilizada uma técnica asséptica adequada em todos os passos.

Se o docetaxel em pó, o concentrado reconstituído ou a solução para perfusão entrarem em contacto com a pele, lave imediata e cuidadosamente com água e sabão. Se o docetaxel em pó, o concentrado reconstituído ou a solução para perfusão entrarem em contacto com as membranas mucosas, lave imediata e cuidadosamente com água.

Tanto o concentrado reconstituído como a solução para perfusão devem ser inspecionados visualmente antes da utilização. Qualquer solução que contenha precipitado deve ser eliminada.

Não utilize qualquer equipamento ou dispositivo em PVC. Docefrez é incompatível com equipamentos ou dispositivos em PVC.

Docefrez pó e solvente para concentrado para solução para perfusão destina-se a uma só utilização.

Instruções para reconstituição

Pode ser necessário mais de um frasco para obter a dose necessária para o doente. Por exemplo, uma dose de 140 mg de docetaxel necessita de uma embalagem de 80 mg e três embalagens de 20 mg. Deve deixar-se o número necessário de frascos de pó Docefrez atingir a temperatura ambiente (entre 15 °C e 25 °C) durante 5 minutos.

Utilizando uma seringa com uma agulha, deve retirar-se todo o conteúdo do frasco correcto do solvente para Docefrez e injectá-lo nos respectivos frascos de pó Docefrez.

Agite bem para solubilização completa do pó (o pó dissolve-se em menos de 90 segundos).

A solução reconstituída contém cerca de 24 mg/ml de docetaxel e deve ser utilizada imediatamente após a preparação.

Preparação da solução para perfusão

Após reconstituição, cada frasco contém um volume extraível de cerca de 3,36 ml de concentrado, correspondendo a aproximadamente 80 mg de docetaxel.

O volume de concentrado (24,4 mg/ml de docetaxel) correspondente à dose necessária (mg) para o doente deve ser retirado (do número adequado de frascos) com seringas graduadas equipadas com uma agulha.

Este volume de concentrado deve ser injectado num frasco ou saco de perfusão de 250 ml com uma solução de glucose a 50 mg/ml (5%) ou uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Se for necessária uma dose superior a 200 mg de docetaxel, deve ser utilizado um volume superior do veículo de perfusão, para que a solução final para perfusão não exceda uma concentração de 0,74 mg/ml de docetaxel.

A solução no frasco ou saco para perfusão deve conseguir ser misturada manualmente com um movimento de balanço.

Modo de administração

A solução para perfusão de docetaxel deve ser utilizada dentro de 4 horas e deve ser administrada de forma asséptica como perfusão durante 1 hora à temperatura ambiente e em condições de iluminação

normais.

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos
tel: +31-23-5685501
fax: +31-23-5685505

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/630/002

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

Data da primeira autorização: 10 Maio 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO
RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO**

A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.)

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável

- **OUTRAS CONDIÇÕES**

Sistema de farmacovigilância

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá assegurar que o sistema de farmacovigilância, tal como descrito na versão 6 (datada de Janeiro 2010), apresentado no Módulo 1.8.1 do processo de pedido de Autorização de Introdução no Mercado, está implementado e em funcionamento antes e enquanto o produto estiver no mercado.

Plano de Gestão do Risco

Não aplicável. O pedido baseia-se num medicamento de referência em relação ao qual não foram identificadas preocupações de segurança que requeiram a tomada de medidas específicas de minimização dos riscos.

RPS

O calendário de apresentação de PSUR deverá seguir o calendário de PSUR relativos ao medicamento de referência.

Medicamento já não autorizado

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO, E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Embalagem 20 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Docefrez 20 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão
Docetaxel

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

Cada frasco de dose única de pó contém 20 mg de docetaxel (anidro). Após reconstituição, 1 ml de concentrado contém 24 mg de docetaxel.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Solvente:
Polissorbato 80 e etanol, anidro

Consulte o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para concentrado para solução para perfusão
1 frasco de pó
1 frasco de solvente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Diluir antes de usar. **Apenas para uso único.**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Uso intravenoso, após reconstituição e diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

CITOTÓXICO.

Precauções especiais de manuseamento.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/630/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

A justificação para não incluir a informação em Braille foi aceite.

Medicamento já não autorizado

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

Rótulo do frasco de pó 20 mg

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

Docefrez 20 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Docetaxel
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Diluir antes de usar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO PESO, VOLUME OU UNIDADE

20 mg docetaxel (anidro)
Após reconstituição, 1 ml de concentrado contém 24 mg de docetaxel (anidro).

6. OUTRAS

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

CITOTÓXICO
Precauções especiais de manuseamento

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco de solvente para Docefrez 20 mg

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

Solvente para Docefrez 20 mg

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Ler o folheto informativo antes da utilização

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml (35,4% w/w etanol em polissorbato 80)

6. OUTRAS

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem 80 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Docefrez 80 mg, pó e solvente para concentrado para solução para perfusão
Docetaxel

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

Cada frasco de dose única de pó contém 80 mg de docetaxel (anidro). Após reconstituição, 1 ml de concentrado contém 24 mg de docetaxel.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Solvente:
Polissorbato 80 e etanol, anidro

Consulte o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para concentrado para solução para perfusão
1 frasco de pó
1 frasco de solvente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Diluir antes de usar. **Apenas para uso único.**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Uso intravenoso, após reconstituição e diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA (S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

CITOTÓXICO
Precauções especiais de manuseamento

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/630/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

A justificação para não incluir a informação em Braille foi aceite.

Medicamento já não autorizado

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

Rótulo do frasco de pó 80 mg

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

Docefrez 80 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Docetaxel

Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Diluir antes de usar
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO PESO, VOLUME OU UNIDADE

80 mg docetaxel (anidro)

Após reconstituição, 1 ml de concentrado contém 24 mg de docetaxel (anidro).

6. OUTRAS

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

CITOTÓXICO

Precauções especiais de manuseamento

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

Rótulo do frasco de solvente para Docefrez 80 mg

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

Solvente para Docefrez 80 mg

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Ler o folheto informativo antes da utilização

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO PESO, VOLUME OU UNIDADE

4 ml (35,4% w/w etanol em polissorbato 80)

6. OUTRAS

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

**FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR DOCEFREZ 20 mg
concentrado e solvente para solução para perfusão
Docetaxel**

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou o seu farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é DOCEFREZ e para que é utilizado
2. Antes de utilizar DOCEFREZ
3. Como utilizar DOCEFREZ
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar DOCEFREZ
6. Outras informações

1. O QUE É DOCEFREZ E PARA QUE É UTILIZADO

Docefrez contém a substância activa docetaxel. O docetaxel, substância derivada das agulhas das árvores do teixo, pertence ao grupo de medicamentos contra o cancro chamados taxoides.

O Docefrez é utilizado, quer seja administrado isoladamente ou em associação com outros medicamentos, para o tratamento dos seguintes tipos de cancro:

- cancro da mama avançado, administrado isoladamente ou em associação com doxorrubicina, trastuzumab ou capecitabina
- cancro da mama em fase inicial com ou sem envolvimento de gânglios linfáticos, administrado em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida
- cancro do pulmão, administrado isoladamente ou em associação com cisplatina
- cancro da próstata, administrado em associação com prednisona ou prednisolona
- cancro gástrico (do estômago) metastizado, administrado em associação com a cisplatina e o 5 fluorouracilo
- cancro de cabeça e pescoço, administrado em associação com cisplatina e 5 fluorouracilo.

2. ANTES DE UTILIZAR O DOCEFREZ

Não utilizar Docefrez se

- é alérgico (hipersensível) ao docetaxel ou a qualquer um dos outros constituintes do Docefrez.
- o número de glóbulos brancos é demasiado baixo.
- tiver uma doença hepática grave.

Tome especial cuidado com Docefrez

Comunique ao médico se sofrer de:

- problemas cardíacos (no coração)
- problemas hepáticos (no fígado)

- problemas dos rins

Antes de cada dose de Docefrez, ser-lhe-ão feitas análises ao sangue para verificar se as contagens de leucócitos e a função hepática são adequadas.

Ao utilizar Docefrez com outros medicamentos

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

Em particular, informe o médico se estiver a utilizar medicamentos que contenham qualquer uma das seguintes substâncias activas:

- ritonavir e outros inibidores da protease, utilizados para tratar infecção por VIH/SIDA
- cetoconazol e itraconazol, utilizados para tratar infecções por fungos
- ciclosporina, utilizada para suprimir o sistema imunitário (por ex., após transplantes)
- eritromicina, antibiótico utilizado para infecções bacterianas

Gravidez

Consulte o seu médico antes de tomar qualquer medicamento.

Não deve utilizar Docefrez caso esteja grávida, a menos que tal lhe seja indicado pelo seu médico.

Não deve engravidar durante o tratamento com este medicamento e deve utilizar um método contraceptivo eficaz durante a terapia, uma vez que o Docefrez pode ser prejudicial para o feto. Se engravidar durante o tratamento, deve informar imediatamente o seu médico.

Caso seja do sexo masculino, durante o tratamento com Docefrez e os 6 meses seguintes após o mesmo, não deve ser pai e deve aconselhar-se sobre a possibilidade de conservação de esperma antes de iniciar o tratamento, uma vez que o docetaxel pode provocar alterações na fertilidade masculina.

Aleitamento

Não deve amamentar durante a utilização do Docefrez.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não existem estudos sobre os efeitos de Docefrez na capacidade de condução de veículos e utilização de máquinas. No entanto, dado que pode provocar tonturas, cansaço e desmaios, o utilizador não deve conduzir nem utilizar máquinas se notar qualquer um destes efeitos secundários.

Informações importantes sobre alguns componentes de Docefrez

O solvente contém pequenas quantidades de etanol (álcool), menos de 100 mg por dose.

3. COMO UTILIZAR DOCEFREZ

O seu médico irá calcular a dose segundo a superfície corporal em m² (depende do peso e altura) e do seu estado geral.

Um profissional de cuidados de saúde irá administrar-lhe Docefrez no hospital. É administrado através do gotejamento para uma veia (perfusão intravenosa) durante cerca de uma hora. Deverá receber a perfusão de Docefrez de três em três semanas.

O seu médico pode alterar a dose e/ou frequência de administração, dependendo dos resultados das suas análises ao sangue, do seu estado geral e da ocorrência de determinados efeitos secundários. Informe o seu médico ou enfermeiro se tiver febre, diarreia, feridas na boca, entorpecimento ou formigueiro.

O seu médico pode receitar-lhe outros medicamentos antes ou durante o tratamento com Docefrez:

- para diminuir reacções alérgicas e retenção de líquidos (antes do tratamento com corticóides orais como a dexametasona),
- para estimular a medula a produzir mais leucócitos (por ex., filgrastim).

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Docefrez pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Podem ocorrer efeitos secundários com determinadas frequências, definidos da seguinte forma:

- muito frequentes: afectam mais de 1 utilizador em cada 10
- frequentes: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 100
- pouco frequentes: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000
- raros: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000
- muito raros: afectam menos de 1 utilizador em cada 10.000
- desconhecido: não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis.

Os efeitos secundários mais frequentes do Docefrez, quando administrado individualmente, são redução do número de glóbulos vermelhos ou glóbulos brancos, alopecia (queda de cabelo), náuseas, vómitos, feridas na boca, diarreia e cansaço (todos muito comuns).

Informe imediatamente o médico ou enfermeiro se durante ou pouco depois da perfusão reparar em qualquer dos seguintes sintomas de reacções alérgicas (muito frequentes):

- rubor (vermelhidão), reacções na pele, comichão
- dor torácica, dificuldade em respirar
- febre ou arrepios
- dores nas costas
- tensão arterial baixa.

Outros efeitos secundários muito frequentes:

- febre*: informe imediatamente o médico ou enfermeiro
- infecções, incluindo pneumonia e intoxicação sanguínea
- diminuição da contagem de glóbulos vermelhos (anemia, com sintomas como palidez, fraqueza)
- redução da contagem de glóbulos brancos (pode tornar o doente mais vulnerável a infecções)
- redução da contagem de plaquetas (aumento do risco de hemorragias inesperadas)
- reacções alérgicas (ver acima)
- dor de cabeça*, insónia (problemas em dormir)*
- sensação de entorpecimento ou formigueiro, perturbações do paladar (devido a lesões no nervo)
- dor nas articulações ou músculos
- inflamação do olho ou aumento da produção de lágrimas
- inchaço provocado pela acumulação de fluidos dos nódulos linfáticos em locais pouco comuns

- inchaço das mãos, pés e pernas
- falta de ar, tosse*
- nariz a pingar; inflamação da garganta e nariz*
- hemorragia (sangramento) nasal
- feridas na boca
- náusea, vômitos, indigestão*, dores de barriga*
- diarreia, prisão de ventre*
- perda de cabelo
- vermelhidão e inchaço das palmas das mãos ou plantas dos pés, o que pode fazer com que a pele saia (pode também ocorrer nos braços, rosto ou corpo)*
- alteração da cor das unhas*, que podem lascar
- dores musculares; dores de costas ou nos ossos*
- alteração ou ausência de menstruação*
- cansaço, dores, sintomas de gripe*
- perda de apetite (anorexia), perda ou aumento de peso*

Efeitos secundários frequentes:

- infecção fúngica na boca (candidíase oral)
- desidratação
- tonturas, diminuição auditiva
- baixa da pressão arterial (hipotensão), insuficiência cardíaca; batimento cardíaco irregular (arritmia)
- boca seca, deglutição difícil ou dolorosa, inflamação da garganta (esofagite)
- hemorragias
- aumento das enzimas hepáticas (nas análises ao sangue)

Efeitos secundários pouco frequentes:

- desmaios
- reacções cutâneas, inflamação da veia ou inchaço no local da injeção
- inflamação do cólon, intestino delgado; perfuração intestinal
- coágulos.

Quando Docefrez é administrado em associação com outros medicamentos contra o cancro, a frequência ou gravidade de alguns efeitos secundários pode aumentar. Os efeitos secundários marcados com “*” foram registados quando Docefrez foi administrado em associação.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou enfermeiro.

5. COMO CONSERVAR DOCEFREZ

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Docefrez após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e frasco após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

A solução reconstituída deve ser utilizada imediatamente após a sua preparação.

A estabilidade química e física em utilização da solução reconstituída foi demonstrada durante 8 horas quando armazenada entre 2°C e 8°C ou abaixo dos 25°C, e para a solução para perfusão final durante 4 horas à temperatura ambiente.

A perfusão deve ser utilizada dentro de 4 horas abaixo dos 25 °C.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Docefrez

A substância activa é docetaxel.

Docefrez 20 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão. Cada frasco contém 20 mg de docetaxel (anidro). Após reconstituição, 1 ml de concentrado contém 24 mg de docetaxel.

O solvente contém 35,4% (w/w) de etanol e polissorbato 80.

Qual o aspecto de Docefrez e conteúdo da embalagem

Docefrez 20 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão:

Frasco do pó: Docefrez é um pó branco liofilizado, fornecido num frasco de vidro incolor com uma tampa cinzenta de borracha sem látex e um selo de alumínio verde.

Frasco para injectáveis com solvente: 1 ml de solução transparente e incolor fornecida num frasco de vidro com uma tampa cinzenta de borracha sem látex e um selo de alumínio azul.

Cada embalagem contém: 1 frasco de pó e 1 frasco de solvente.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos
tel: +31 (0)23 568 5501

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

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Germany
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

España

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
Spain
tel. +34 93 798 02 85

France

SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87

78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italy
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Este folheto foi aprovado pela última vez em

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

A informação seguinte destina-se apenas a médicos ou profissionais de saúde:

INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO PARA UTILIZAR COM O DOCEFREZ 20 mg CONCENTRADO PARA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO E O SOLVENTE PARA DOCEFREZ

É importante que leia atentamente este procedimento todo antes da preparação da pré-mistura de DOCEFREZ ou da solução para perfusão de DOCEFREZ.

1. FORMULAÇÃO

O pó Docefrez 20 mg é um pó liofilizado branco ou quase branco, com 20 mg (mais 22% para encher: 24,4 mg) de docetaxel (anidro). O solvente para Docefrez é uma solução a 35,4% w/w de etanol (anidro) em polissorbato 80. Após reconstituição, 1 ml de concentrado contém 24 mg de docetaxel.

2. APRESENTAÇÃO

O Docefrez é fornecido em frascos para injectáveis unidos.

Cada embalagem de Docefrez 20 mg pó para concentrado para solução para perfusão contém um frasco de uma só dose de docetaxel (anidro) (20 mg corresponde a enchimento de 24,4 mg) como pó liofilizado e um frasco de uma só dose correspondente com 1 ml de solvente, consistindo em 35,4% (p/p) de etanol (anidro) em polissorbato 80.

O enchimento assegura que, após a diluição com todo o volume extraível do frasco de solvente anexo para Docefrez, existe uma solução reconstituída extraível mínima de 0,84 ml com 20 mg de docetaxel (anidro).

Os frascos de Docefrez devem ser conservados num frigorífico. Não congelar. Docefrez não deve ser utilizado após a data de validade indicada na embalagem e frascos.

2.1 Docefrez frascos de pó de 20 mg

Docefrez 20 mg pó para concentrado para solução para perfusão

- O frasco de Docefrez 20 mg contém um pó liofilizado branco ou quase branco num frasco de vidro incolor tubular de 5 ml com uma tampa cinzenta de borracha com 20 mm e selado com um selo de alumínio verde-escuro.
- Cada frasco de Docefrez 20 mg contém 20 mg de docetaxel (anidro) (mais 22% para encher: 24,4 mg de docetaxel).

2.2 Docefrez frascos de solvente de 20 mg

O solvente para Docefrez contém 35,4% (p/p) de etanol em polissorbato 80.

Solvente para Docefrez 20 mg, pó para solução para perfusão

- O frasco de solvente para Docefrez 20 mg é um frasco de 1 ml, de vidro incolor tubular de tipo 1, com uma tampa cinzenta de borracha bromobutil de 20 mm, selada com um selo de alumínio azul escuro de 20 mm.

- Cada frasco de solvente de Docefrez 20 mg contém 1 ml de 35,4% w/w etanol em polissorbato 80

O enchimento é incluído para assegurar que, após diluição com o todo o volume do frasco de solvente incluído, possa ser retirado do frasco o volume extraível mínimo do concentrado reconstituído, contendo 20 mg ou 80 mg de docetaxel, respectivamente.

3. RECOMENDAÇÕES PARA UM MANUSEAMENTO SEGURO

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

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

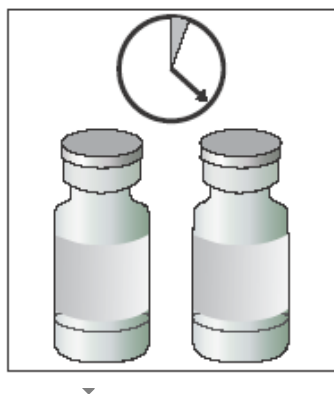
4. PREPARAÇÃO DA SOLUÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

Não utilize qualquer equipamento ou dispositivo em PVC. Docefrez é incompatível com equipamentos ou dispositivos em PVC.

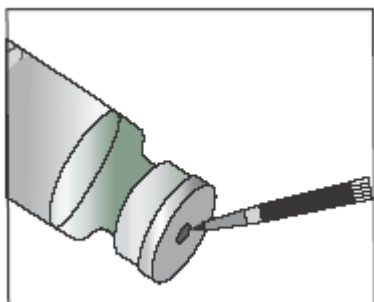
Docefrez pó e solvente para concentrado para solução para perfusão destina-se a uma só utilização.

4.1 Preparação da solução de pré-mistura de DOCEFREZ (10 mg docetaxel/ml)

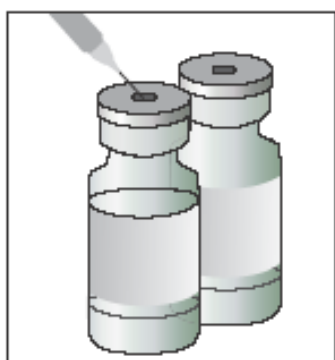
4.1.1 Se os frascos para injectáveis forem conservados no frigorífico, deixe permanecer durante 5 minutos à temperatura ambiente (abaixo de 25 °C) o número necessário de embalagens de DOCEFREZ.



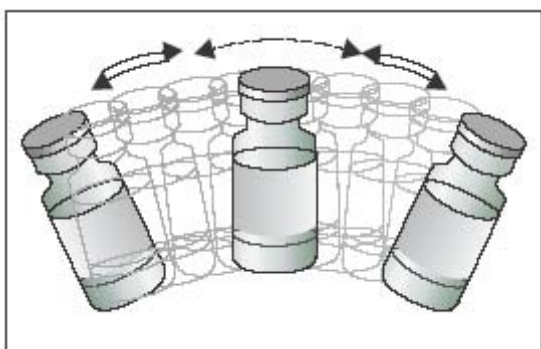
4.1.2 Usando uma seringa com uma agulha, retire assepticamente todo o conteúdo do frasco para injectáveis de solvente para DOCEFREZ invertendo parcialmente o frasco para injectáveis.



4.1.3 Injecte o conteúdo total da seringa no frasco para injectáveis de DOCEFREZ correspondente.

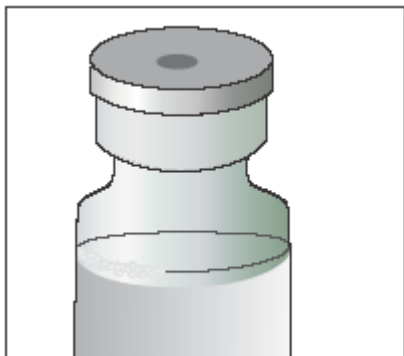


4.1.4 Retire a seringa e a agulha e agite bem para solubilização completa do pó.



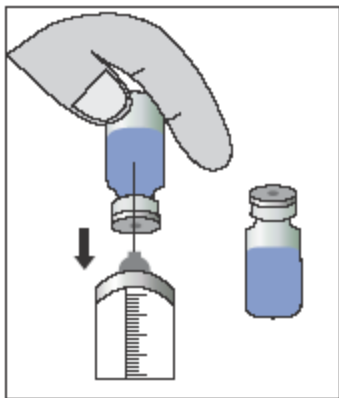
4.1.5 Deixe o frasco reconstituído repousar durante 5 minutos à temperatura ambiente (abaixo dos 25 °C) e, em seguida, verifique se a solução está homogênea e transparente.

A solução reconstituída contém aproximadamente 24 mg/ml de docetaxel e deve ser utilizada imediatamente após a preparação. No entanto, a estabilidade química e física da solução antes de ser misturada foi demonstrada durante 8 horas quando armazenada entre 2 °C e 8 °C ou à temperatura ambiente (abaixo dos 25 °C).



4.2 Preparação da solução para perfusão

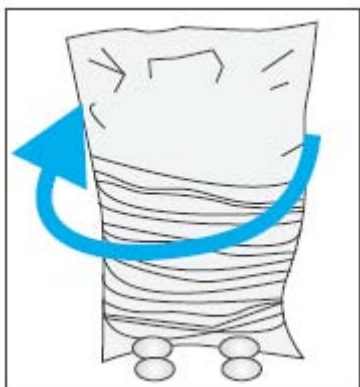
4.2.1 Pode ser necessário mais de um frasco de solução reconstituída para obter a dose necessária para o doente. Com base na dose necessária para o doente expressa em mg, retire de forma asséptica o volume correspondente do número adequado de soluções reconstituídas com seringas graduadas com agulha. Por exemplo, uma dose de 140 mg de docetaxel necessitaria de uma embalagem de 80 mg e de três embalagens de 20 mg. A solução reconstituída contém ~ 24 mg/ml de docetaxel, correspondendo a um volume extraível de cerca de 20 mg/0,84 ml e 80 mg/3,36 ml.



4.2.2 Injecte o volume exigido de solução reconstituída num saco de perfusão ou frasco, contendo solução de glicose a 5% ou 9 mg/ml de solução de cloreto de sódio (a 0,9%) para perfusão. Se for requerida uma dose superior a 200 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.



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



4.2.4 A solução para perfusão de DOCEFREZ deve ser utilizada dentro de 4 horas e deve ser administrada assepticamente numa perfusão de 1 hora à temperatura ambiente (abaixo de 25 °C) e em condições normais de luminosidade.

4.2.5 Tal como todos os produtos de uso parentérico, a solução de pré-mistura e a solução para perfusão de DOCEFREZ devem ser inspeccionadas visualmente antes do uso, sendo rejeitadas as soluções contendo precipitação.



5. INUTILIZAÇÃO DOS MATERIAIS

Todos os materiais usados na diluição e administração devem ser inutilizados de acordo com os procedimentos estabelecidos.

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR DOCEFREZ 80 mg concentrado e solvente para solução para perfusão Docetaxel

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou o seu farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é DOCEFREZ e para que é utilizado
2. Antes de utilizar DOCEFREZ
3. Como utilizar DOCEFREZ
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar DOCEFREZ
6. Outras informações

1. O QUE É DOCEFREZ E PARA QUE É UTILIZADO

Docefrez contém a substância activa docetaxel. O docetaxel, substância derivada das agulhas das árvores do teixo, pertence ao grupo de medicamentos contra o cancro chamados taxoides.

O Docefrez é utilizado, quer seja administrado isoladamente ou em associação com outros medicamentos, para o tratamento dos seguintes tipos de cancro:

- cancro da mama avançado, administrado isoladamente ou em associação com doxorrubicina, trastuzumab ou capecitabina
- cancro da mama em fase inicial com ou sem envolvimento de gânglios linfáticos, administrado em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida
- cancro do pulmão, administrado isoladamente ou em associação com cisplatina
- cancro da próstata, administrado em associação com prednisona ou prednisolona
- cancro gástrico (do estômago) metastizado, administrado em associação com a cisplatina e o 5 fluorouracilo
- cancro de cabeça e pescoço, administrado em associação com cisplatina e 5 fluorouracilo.

2. ANTES DE UTILIZAR O DOCEFREZ

Não utilizar Docefrez se

- é alérgico (hipersensível) ao docetaxel ou a qualquer um dos outros constituintes do Docefrez.
- o número de glóbulos brancos é demasiado baixo.
- tiver uma doença hepática grave.

Tome especial cuidado com Docefrez

Comunique ao médico se sofrer de:

- problemas cardíacos (no coração)
- problemas hepáticos (no fígado)
- problemas dos rins

Antes de cada dose de Docefrez, ser-lhe-ão feitas análises ao sangue para verificar se as contagens de leucócitos e a função hepática são adequadas.

Ao utilizar Docefrez com outros medicamentos

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

Em particular, informe o médico se estiver a utilizar medicamentos que contenham qualquer uma das seguintes substâncias activas:

- ritonavir e outros inibidores da protease, utilizados para tratar infecção por VIH/SIDA
- cetoconazol e itraconazol, utilizados para tratar infecções por fungos
- ciclosporina, utilizada para suprimir o sistema imunitário (por ex., após transplantes)
- eritromicina, antibiótico utilizado para infecções bacterianas

Gravidez

Consulte o seu médico antes de tomar qualquer medicamento.

Não deve utilizar Docefrez caso esteja grávida, a menos que tal lhe seja indicado pelo seu médico.

Não deve engravidar durante o tratamento com este medicamento e deve utilizar um método contraceptivo eficaz durante a terapia, uma vez que o Docefrez pode ser prejudicial para o feto. Se engravidar durante o tratamento, deve informar imediatamente o seu médico.

Caso seja do sexo masculino, durante o tratamento com Docefrez e os 6 meses seguintes após o mesmo, não deve ser pai e deve aconselhar-se sobre a possibilidade de conservação de esperma antes de iniciar o tratamento, uma vez que o docetaxel pode provocar alterações na fertilidade masculina.

Aleitamento

Não deve amamentar durante a utilização do Docefrez.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não existem estudos sobre os efeitos de Docefrez na capacidade de condução de veículos e utilização de máquinas. No entanto, dado que pode provocar tonturas, cansaço e desmaios, o utilizador não deve conduzir nem utilizar máquinas se notar qualquer um destes efeitos secundários.

Informações importantes sobre alguns componentes de Docefrez

O solvente contém pequenas quantidades de etanol (álcool), menos de 100 mg por dose.

3. COMO UTILIZAR DOCEFREZ

O seu médico irá calcular a dose segundo a superfície corporal em m² (depende do peso e altura) e do seu estado geral.

Um profissional de cuidados de saúde irá administrar-lhe Docefrez no hospital. É administrado através do gotejamento para uma veia (perfusão intravenosa) durante cerca de uma hora. Deverá receber a perfusão de Docefrez de três em três semanas.

O seu médico pode alterar a dose e/ou frequência de administração, dependendo dos resultados das suas análises ao sangue, do seu estado geral e da ocorrência de determinados efeitos secundários. Informe o seu médico ou enfermeiro se tiver febre, diarreia, feridas na boca, entorpecimento ou formigueiro.

O seu médico pode receitar-lhe outros medicamentos antes ou durante o tratamento com Docefrez:

- para diminuir reacções alérgicas e retenção de líquidos (antes do tratamento com corticóides orais como a dexametasona),
- para estimular a medula a produzir mais leucócitos (por ex., filgrastim).

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Docefrez pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Podem ocorrer efeitos secundários com determinadas frequências, definidos da seguinte forma:

- muito frequentes: afectam mais de 1 utilizador em cada 10
- frequentes: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 100
- pouco frequentes: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000
- raros: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000
- muito raros: afectam menos de 1 utilizador em cada 10.000
- desconhecido: não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis.

Os efeitos secundários mais frequentes do Docefrez, quando administrado individualmente, são redução do número de glóbulos vermelhos ou glóbulos brancos, alopecia (queda de cabelo), náuseas, vómitos, feridas na boca, diarreia e cansaço (todos muito comuns).

Informe imediatamente o médico ou enfermeiro se durante ou pouco depois da perfusão reparar em qualquer dos seguintes sintomas de reacções alérgicas (muito frequentes):

- rubor (vermelhidão), reacções na pele, comichão
- dor torácica, dificuldade em respirar
- febre ou arrepios
- dores nas costas
- tensão arterial baixa.

Outros efeitos secundários muito frequentes:

- febre*: informe imediatamente o médico ou enfermeiro
- infecções, incluindo pneumonia e intoxicação sanguínea
- diminuição da contagem de glóbulos vermelhos (anemia, com sintomas como palidez, fraqueza)
- diminuição da contagem de glóbulos brancos (pode tornar o doente mais vulnerável a infecções)
- diminuição da contagem de plaquetas (aumento do risco de hemorragias inesperadas)
- reacções alérgicas (ver acima)
- dor de cabeça*, insónia (problemas em dormir)*
- sensação de entorpecimento ou formigueiro, perturbações do paladar (devido a lesões no nervo)
- dor nas articulações ou músculos
- inflamação do olho ou aumento da produção de lágrimas

- inchaço provocado pela acumulação de fluidos dos nódulos linfáticos em locais pouco comuns
- inchaço das mãos, pés e pernas
- falta de ar, tosse*
- nariz a pingar; inflamação da garganta e nariz*
- hemorragia (sangramento) nasal
- feridas na boca
- náusea, vômitos, indigestão*, dores de barriga*
- diarreia, prisão de ventre*
- perda de cabelo
- vermelhidão e inchaço das palmas das mãos ou plantas dos pés, o que pode fazer com que a pele saia (pode também ocorrer nos braços, rosto ou corpo)*
- alteração da cor das unhas*, que podem lascar
- dores musculares; dores de costas ou nos ossos*
- alteração ou ausência de menstruação*
- cansaço, dores, sintomas de gripe*
- perda de apetite (anorexia), perda ou aumento de peso*

Efeitos secundários frequentes:

- infecção fúngica na boca (candidíase oral)
- desidratação
- tonturas, diminuição auditiva
- baixa da pressão arterial (hipotensão), insuficiência cardíaca; batimento cardíaco irregular (arritmia)
- boca seca, dor ou dificuldade em engolir, inflamação da garganta (esofagite)
- hemorragias (sangramentos)
- aumento das enzimas hepáticas (nas análises ao sangue)

Efeitos secundários pouco frequentes:

- desmaios
- reacções cutâneas, inflamação da veia ou inchaço no local da injeção
- inflamação do cólon, intestino delgado; perfuração intestinal
- coágulos.

Quando Docefrez é administrado em associação com outros medicamentos contra o cancro, a frequência ou gravidade de alguns efeitos secundários pode aumentar. Os efeitos secundários marcados com “*” foram registados quando Docefrez foi administrado em associação.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou enfermeiro.

5. COMO CONSERVAR DOCEFREZ

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Docefrez após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e frasco após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

A solução reconstituída deve ser utilizada imediatamente após a sua preparação.

A estabilidade química e física em utilização da solução reconstituída foi demonstrada durante 8 horas quando armazenada entre 2°C e 8°C ou abaixo dos 25°C, e para a solução para perfusão final durante 4 horas à temperatura ambiente.

A perfusão deve ser utilizada dentro de 4 horas abaixo dos 25 °C.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Docefrez

A substância activa é docetaxel.

Docefrez 80 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão. Cada frasco contém 80 mg de docetaxel (anidro). Após reconstituição, 1 ml de concentrado contém 24 mg de docetaxel. O solvente contém 35,4% (w/w) de etanol e polissorbato 80.

Qual o aspecto de Docefrez e conteúdo da embalagem

Docefrez 80 mg pó e solvente para concentrado para solução para perfusão:

Frasco para injectáveis com pó: Docefrez é um pó branco liofilizado, fornecido num frasco de vidro incolor com uma tampa cinzenta de borracha sem látex e um selo de alumínio vermelho.

Frasco do solvente: 4 ml de solução transparente e incolor fornecida num frasco de vidro com uma tampa cinzenta de borracha sem látex e um selo de alumínio castanho.

Cada embalagem contém: 1 frasco de pó e 1 frasco de solvente.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos
tel: +31 (0)23 568 5501

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

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Germany
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

España

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
Spain
tel. +34 93 798 02 85

France

SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France

Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands

tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italy
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Este folheto foi aprovado pela última vez em

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

A informação seguinte destina-se apenas a médicos ou profissionais de saúde:

INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO PARA UTILIZAR COM O DOCEFREZ 80 mg CONCENTRADO PARA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO E O SOLVENTE PARA DOCEFREZ

É importante que leia atentamente este procedimento todo antes da preparação da pré-mistura de DOCEFREZ ou da solução para perfusão de DOCEFREZ

1. FORMULAÇÃO

O pó Docefrez 80 mg é um pó liofilizado branco ou quase branco, com 80 mg (mais 18% para encher: 94,4 mg) de docetaxel (anidro). O solvente para Docefrez é uma solução a 35,4% w/w de etanol (anidro) em polissorbato 80. Após reconstituição, 1 ml de concentrado contém 24 mg de docetaxel.

2. APRESENTAÇÃO

O Docefrez é fornecido em frascos para injectáveis de unidose.

Cada embalagem de Docefrez 80 mg pó para concentrado para solução para perfusão contém um frasco de uma só dose de docetaxel (anidro) (80 mg corresponde a enchimento de 94,4 mg como) pó liofilizado e um frasco de uma só dose correspondente com 4.0 ml de solvente, consistindo em 35,4% (p/p) de etanol (anidro) em polissorbato 80.

O enchimento assegura que, após a diluição com todo o volume extraível do frasco de solvente anexo para Docefrez, existe uma solução reconstituída extraível mínima de 3,36 ml com 80 mg de docetaxel (anidro).

Os frascos de Docefrez devem ser conservados num frigorífico. Não congelar. Docefrez não deve ser utilizado após a data de validade indicada na embalagem e frascos.

2.1 Docefrez frascos de pó de 80 mg

Docefrez 80 mg, pó para concentrado para solução para perfusão

- O frasco de Docefrez 80 mg contém um pó liofilizado branco ou quase branco num frasco de vidro incolor tubular de 15 ml com uma tampa cinzenta de borracha com 20 mm e selado com um selo de alumínio vermelho.
- Cada frasco de Docefrez 80 mg contém 80 mg de docetaxel (anidro) (mais 18% para encher: 94,4 mg de docetaxel).

2.2 Docefrez frascos de solvente de 80 mg

O solvente para Docefrez contém 35,4% (w/w) de etanol em polissorbato 80.

Solvente para Docefrez 80 mg, pó para solução para perfusão

- O frasco de solvente para Docefrez 80 mg é um frasco de 5 ml, de vidro incolor tubular de tipo 1, com uma tampa cinzenta de borracha bromobutil de 20 mm, selada com um selo de alumínio castanho de 20 mm.
- Cada frasco de solvente de Docefrez 80 mg contém 4 ml de 35,4% p/p etanol em polissorbato 80

O enchimento é incluído para assegurar que, após diluição com o todo o volume do frasco de solvente incluído, possa ser retirado do frasco o volume extraível mínimo do concentrado reconstituído, contendo 20 mg ou 80 mg de docetaxel, respectivamente.

3. RECOMENDAÇÕES PARA UM MANUSEAMENTO SEGURO

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

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

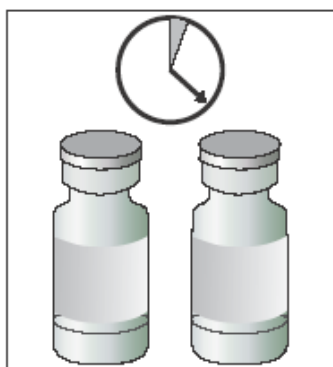
4. PREPARAÇÃO DA SOLUÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

Não utilize qualquer equipamento ou dispositivo em PVC. Docefrez é incompatível com equipamentos ou dispositivos em PVC.

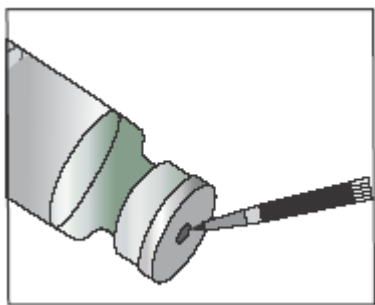
Docefrez pó e solvente para concentrado para solução para perfusão destina-se a uma só utilização.

4.1 Preparação da solução de pré-mistura de DOCEFREZ (10 mg docetaxel/ml)

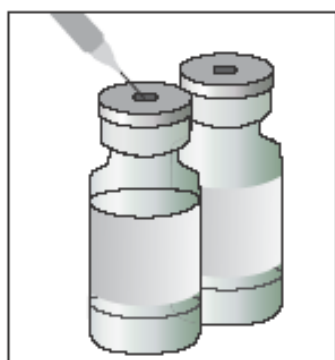
4.1.1 Se os frascos para injectáveis forem conservados no frigorífico, deixe permanecer durante 5 minutos à temperatura ambiente (abaixo de 25 °C) o número necessário de embalagens de DOCEFREZ.



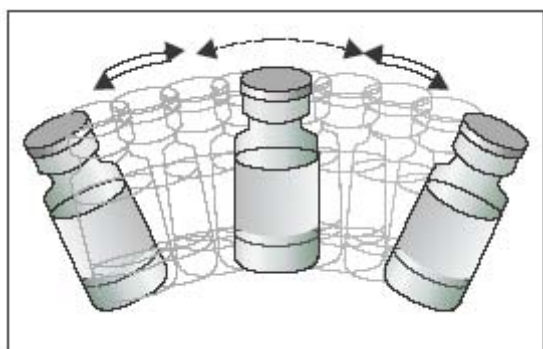
- 4.1.2** Usando uma seringa com uma agulha, retire assepticamente todo o conteúdo do frasco para injectáveis de solvente para DOCEFREZ invertendo parcialmente o frasco para injectáveis.



- 4.1.3** Injecte o conteúdo total da seringa no frasco para injectáveis de DOCEFREZ correspondente.

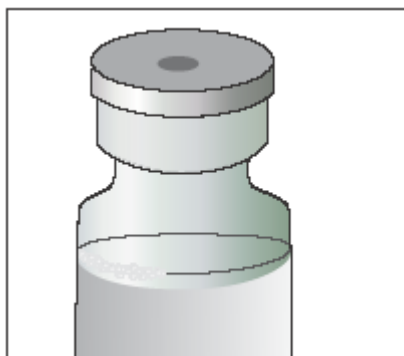


- 4.1.4** Retire a seringa e a agulha e agite bem para solubilização completa do pó.



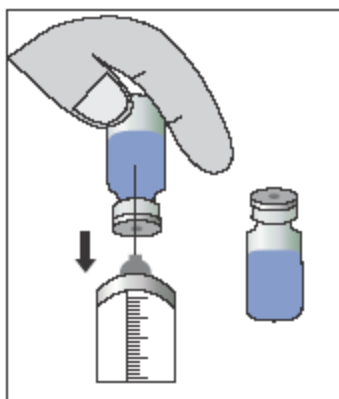
4.1.5 Deixe o frasco reconstituído repousar durante 5 minutos à temperatura ambiente (abaixo dos 25 °C) e, em seguida, verifique se a solução está homogênea e transparente.

A solução reconstituída contém aproximadamente 24 mg/ml de docetaxel e deve ser utilizada imediatamente após a preparação. No entanto, a estabilidade química e física da solução antes de ser misturada foi demonstrada durante 8 horas quando armazenada entre 2 °C e 8 °C ou à temperatura ambiente (abaixo dos 25 °C).



4.2 Preparação da solução para perfusão

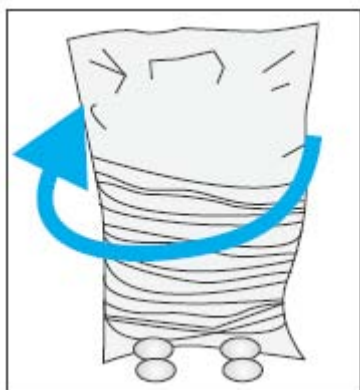
4.2.1 Pode ser necessário mais de um frasco de solução reconstituída para obter a dose necessária para o doente. Com base na dose necessária para o doente expressa em mg, retire de forma asséptica o volume correspondente do número adequado de soluções reconstituídas com seringas graduadas com agulha. Por exemplo, uma dose de 140 mg de docetaxel necessitaria de uma embalagem de 80 mg e de três embalagens de 20 mg. A solução reconstituída contém ~ 24 mg/ml de docetaxel, correspondendo a um volume extraível de cerca de 20 mg/0,84 ml e 80 mg/3,36 ml.



4.2.2 Injecte o volume exigido de solução reconstituída num saco de perfusão ou frasco, contendo solução de glicose a 5% ou 9 mg/ml de solução de cloreto de sódio (a 0,9%) para perfusão. Se for requerida uma dose superior a 200 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.



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



4.2.4 A solução para perfusão de DOCEFREZ deve ser utilizada dentro de 4 horas e deve ser administrada assepticamente numa perfusão de 1 hora à temperatura ambiente (abaixo de 25 °C) e em condições normais de luminosidade.

4.2.5 Tal como todos os produtos de uso parentérico, a solução de pré-mistura e a solução para perfusão de DOCEFREZ devem ser inspeccionadas visualmente antes do uso, sendo rejeitadas as soluções contendo precipitação.



5. INUTILIZAÇÃO DOS MATERIAIS

Todos os materiais usados na diluição e administração devem ser inutilizados de acordo com os procedimentos estabelecidos.

Medicamento já não autorizado