ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 20 mg de docetaxel (anidro).
Um frasco para injectáveis de 1 ml de concentrado contém 20 mg de docetaxel.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 395 mg de etanol anidro.

Um frasco para injectáveis de 1 ml do concentrado contém 395 mg de etanol anidro.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

O concentrado é amarelo pálido ou amarelo-acastanhado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Carcinoma da mama

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

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

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

O Docetaxel Mylan 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.

Medicamento já não autorizado

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

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

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

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

Carcinoma da cabeça e pescoço
O Docetaxel Mylan 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 (p.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/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.

Medicamento já não autorizado

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 prémedicação 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/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 1.000 mg/m²/dia em perfusão contínua do dia 1 ao dia 4. Este regime é administrado a cada 3 semanas durante 3 ciclos. Após a finalização da quimioterapia, os doentes deverão receber quimioradioterapia.

Para ajustes de posologia de cisplatina e 5fluorouracilo, 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 ≥ 1.500 /mm^3.

Medicamento já não autorizado

Nos doentes que tenham experimentado neutropenia febril, contagem de neutrófilos <500/mm³ 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/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 (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/mm³, ou em doentes que manifestaram neutropenia febril, ou em doentes com toxicidades não hematológica graves, a dose de docetaxel nos ciclos subsequentes deve ser reduzida para 65 mg/m². Para os ajustes da dose de cisplatina, ver o resumo das características do medicamento correspondente.

Em associação com a capecitabina
- Para os ajustes da dose de capecitabina quando associada com docetaxel, consulte o resumo das características do medicamento da capecitabina.
- Para os doentes que desenvolvam pela primeira vez toxicidade de Grau 2 que persista até à altura do tratamento seguinte com docetaxel/capecitabina, deve-se adiar o tratamento até resolução para Grau 01, 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 01, 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 /mm^3 e de plaquetas para> 100.000/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):

Medicamento já não autorizado

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 (p.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/m^2 (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 compromisso hepático tratados com docetaxel em terapêutica de associação nas outras indicações.

População pediátrica
A segurança e eficácia de docetaxel no carcinoma nasofaríngico em crianças com idade entre 1 mês e menos de 18 anos ainda não foi estabelecida.
Não existe utilização relevante de docetaxel 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 nasofaríngico menos diferenciado de tipo II e III.

População idosa
Com base nos resultados de farmacocinética obtidos, não há quaisquer instruções especiais para a utilização do docetaxel na população idosa . Em associação com a capecitabina, em doentes com 60 ou mais anos de idade, recomenda-se uma redução da dose de capecitabina para 75% (ver o resumo das características do medicamento da capecitabina).

4.3 Contra-indicações

Reacções de hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

O docetaxel não pode ser administrado em doentes com contagens basais de neutrófilos <1.500 células/mm^3.

Medicamento já não autorizado

O docetaxel não pode ser administrado em doentes com compromisso hepático 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 (p.ex. 8 mg 12/12 horas) durante 3 dias, com início no dia anterior à administração do docetaxel, salvo se contra-indicada, pode reduzir a incidência e a gravidade da retenção de líquidos, bem como a gravidade das 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 /mm^3 (ver a secção 4.2).

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

Em doentes tratados com docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo (TCF), a taxa de ocorrência de neutropenia febril e 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 doxorrubicina 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, instituindose 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

Medicamento já não autorizado

seguida de descamação que levaram à interrupção ou suspensão do tratamento com docetaxel (ver a secção 4.2).

Retenção de líquidos

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

Doenças Respiratórias

Síndrome de dificuldade respiratória aguda, pneumonia intersticial/pneumonite, doença pulmonar intersticial, fibrose pulmonar e insuficiência respiratória têm sido notificados e podem ser associados a morte. Foram notificados casos de pneumonite por radiação em doentes a fazer radioterapia concomitante.
Em caso de desenvolvimento de novos sintomas pulmonares ou agravamento, os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente, avaliados de imediato e tratados apropriadamente. É recomendada a interrupção da terapêutica com docetaxel até ao diagnóstico ser conhecido. O início precoce dos cuidados paliativos podem ajudar a melhorar o estado do doente. O benefício de reiniciar o tratamento com docetaxel deve ser cuidadosamente avaliado.

Doentes com 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 >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 5fluorouracilo 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 compromisso hepático tratados com docetaxel, em terapêutica de associação nas outras indicações.

Doentes com compromisso renal

Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso 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 (doxorrubicina e epirrubicina). Esta pode ser moderada a grave e tem sido associada a morte (ver secção 4.8).
Quando os doentes são candidatos ao tratamento com docetaxel em associação com trastuzumab, devem ser sujeitos a uma avaliação cardíaca inicial. A função cardíaca deve ser também monitorizada durante o tratamento (p.ex. de três em três meses) para ajudar a identificar doentes que possam desenvolver disfunções cardíacas. Para mais detalhes consulte o resumo das características do medicamento de trastuzumab.

Medicamento já não autorizado

Afeções oculares

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

Outros

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

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

Precauções adicionais para uso no tratamento adjuvante do carcinoma da mama

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

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(ICC)
Os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas de insuficiência cardíaca congestiva durante o tratamento e o período de acompanhamento. Em doentes tratados com o regime TAC, para nódulos positivos do cancro da mama, o risco de ocorrência de ICC evidenciou ser mais elevado durante o primeiro ano de tratamento (ver secção 4.8 e 5.1).

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+ nódulos
Como os benefícios observados nos doentes com 4+ nódulos não foi estatisticamente significativa na taxa de sobrevivência livre de doença (DFS) e na taxa global de sobrevivência (OS) o risco/benefício positivo do TAC para os doentes com 4+ nódulos não foi completamente demonstrado na análise final (ver secção 5.1).

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

Dos 333 doentes tratados com docetaxel de três em três semanas num estudo no carcinoma da próstata, 209 doentes tinham idade igual ou superior a 65 anos e 68 doentes tinham mais de 75 anos. Nos doentes tratados com docetaxel de 3 em 3 semanas, a incidência de consequentes alterações nas unhas ocorreu com uma frequência ≥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 ≥10 % mais elevada em doentes com idade igual ou superior a 75 anos face aos doentes com menos de 65 anos.

Medicamento já não autorizado

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

Excipientes

Este medicamento contém 50% vol em etanol (álcool), i.e. até 0,395 g por frasco para injectáveis, equivalente a 10 ml de cerveja ou a 4 ml de vinho por frasco para injectáveis.
Prejudicial para os doentes que sofrem de alcoolismo. Isto deve ser tido em consideração em mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e grupos de alto risco, como doentes com doença hepática ou epilepsia.

A quantidade de álcool neste medicamento pode alterar o efeito de outros medicamentos.

A quantidade de álcool neste medicamento pode prejudicar a capacidade do doente de conduzir ou utilizar máquinas.

4.5 Interacções 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 P4503A (e assim possam inibir a enzima competitivamente), tais como ciclosporinacetoconazol e eritromicina. Por conseguinte, deverão tomar-se precauções no tratamento de doentes com esta terapêutica concomitante, visto haver um potencial para uma interacção significativa.

Em caso de combinação com inibidores do CYP3A4, a ocorrência de reacções adversas ao docetaxel pode aumentar, como resultado do metabolismo reduzido. Se a utilização concomitante de um inibidor forte do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina e voriconazol) não puder ser evitada, é recomendada uma monitorização clínica e um ajuste da dose de docetaxel durante o tratamento com o inibidor forte do CYP3A4 (ver secção 4.4). Num estudo farmacocinético com 7 doentes, a co-administração de docetaxel com o inibidor forte do CYP3A4 cetoconazol leva a uma diminuição significativa da depuração do docetaxel de 49%.
A farmacocinética do docetaxel na presença de prednisona foi estudada em doentes com carcinoma da próstata metastático. O docetaxel é metabolizado pelo CYP3A4 e a prednisona é conhecida como indutor do CYP3A4. Não se observou qualquer efeito estatisticamente significativo da prednisona sobre a farmacocinética do docetaxel.

O docetaxel tem uma elevada ligação às proteínas (>95%). Embora a possível interacção *in vivo* do docetaxel com outros medicamentos administrados concomitantemente não tenha sido investigada formalmente, as interacções *in vitro* com agentes fortemente ligados às proteínas tais como eritromicina, difenidramina, propanolol, 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 coadministração. 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.

Medicamento já não autorizado

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existe informação sobre o uso de docetaxel em mulheres grávidas. O docetaxel demonstrou ser embriotóxico e fetotóxico em coelhos e ratos, e reduziu a fertilidade em ratos. Tal como outros medicamentos citotóxicos, o docetaxel pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. Portanto, o docetaxel não deve ser administrado durante a gravidez a menos que tal seja claramente indicado.
As mulheres em idade fértil tratadas com docetaxel devem ser aconselhadas a não engravidar e a avisarem o médico assistente imediatamente caso isso aconteça.

Amamentação

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

Contracepção em homens e mulheres

Deverá ser utilizado um método contraceptivo eficaz durante o tratamento.

Fertilidade

Nos estudos não clínicos, o docetaxel demonstrou efeitos genotóxicos, podendo alterar a fertilidade masculina (ver secção 5.3). Consequentemente, os homens a ser tratados com docetaxel são aconselhados a não conceber uma criança durante o tratamento e até pelo menos 6 meses após o fim da terapêutica, bem como a aconselhar-se sobre a conservação de esperma antes de iniciar o tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança para todas as indicações

As 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 (apresentamse 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 (apresentamse 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 5fluorouracilo (apresentamse 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 5fluorouracilo (apresentamse os efeitos adversos clinicamente importantes relacionados com o tratamento).

Medicamento já não autorizado

Estas reacções foram descritas usando o Critério Comum de Toxicidade do NCI (grau 3 = G3; grau 3 4 = G34 = G3-4; grau 4 = G4) e os termos COSTART e os termos MedDRA. A frequência é definida como: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito raros (< 1/10.000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As 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, alopécia, naúseas, vómitos, 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 EAs graves (40% vs.31%) e EAs de Grau 4 (34% vs.23%) no braço da associação com trastuzumab em comparação com o docetaxel em monoterapia.

Na associação com capecitabina, são apresentados os efeitos indesejáveis mais frequentes relacionados com o tratamento (≥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 e fusão pleural, efusão pericárdica, ascite e aumento de peso. O edema periférico normalmente tem início nas

Medicamento já não autorizado

extremidades inferiores e pode generalizar-se com um aumento de peso igual ou superior a 3 kg. A retenção de líquidos é cumulativa em incidência e gravidade (ver a secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas no cancro da mama para docetaxel 100 mg/m^2 em monoterapia

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	**Reacções adversas muito frequentes**	**Reacções adversas frequentes**	**Reacçoes adversas pouco frequentes**
Infecções e infestações	Infecções (G3/4: 5,7%; incluindo sepsis e pneumonia, fatais em 1,7%)	Infecção associada com neutropenia G4 (G3/4: 4,6%)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G4: 76,4%); Anemia (G3/4: 8,9%); Neutropenia febril	Trombocitopenia (G4: 0,2%)	
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade (G3/4: 5,3%)		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia		
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3: 4,1%); Neuropatia motora periférica (G3/4: 4%); Disgeusia (grave: 0,07%)		
Cardiopatia		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Insuficiência cardíaca
Vasculopatias		Hipotensão; Hipertensão; Hemorragia	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia (grave: 2,7%)		
Doenças gastrointestinais	Estomatite (G3/4: 5,3%); Diarreia (G3/4: 4%); Náusea (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	Alopécia; Reacções cutâneas (G3/4: 5,9%); Alterações das unhas (graves: 2,6%)		
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (grave: 1,4%)	Artralgia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Retenção de líquidos (grave: 6,5%); Astenia (grave: 11,2%); Dor	Reacção no local de perfusão; Dor no peito sem envolvimento cardíaco (grave: 0,4%)	

Medicamento já não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Exames complementares de diagnóstico		G3/4 Aumento da bilirrubina sérica (< 5%); G3/4 Aumento da fosfatase alcalina sérica (< 4%); G3/4 Aumento da AST (< 3%); G3/4 Aumento da ALT (< 2%)	

Descrição das reações adversas selecionadas no cancro da mama com Docetaxel 100 mg /m^2 em monoterapia

Doenças do sangue e do sistema linfático
Raros: episódios hemorrágicos associados a trombocitopenia de grau 3/4.

Doenças do sistema nervoso
Quanto à reversibilidade existem dados disponíveis em 35,3% dos doentes que desenvolveram neurotoxicidade após o tratamento com docetaxel a 100 mg/m^2 em monoterapia. Estes efeitos foram reversíveis espontaneamente dentro de 3 meses.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Muito raros: um caso de alopécia 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/m^2 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/m^2) em doentes com pré-medicação comparativamente com doentes sem prémedicação (dose mediana cumulativa: 489,7 mg/m^2) foi no entanto notificado em alguns doentes durante os estadios iniciais da terapêutica.

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

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes
Infecções e infestações	Infecções (G3/4: 5%)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G4: 54,2%); Anemia (G3/4: 10,8%); Trombocitopenia (G4: 1,7%)	Neutropenia Febril
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (não grave)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 0,8%)	Neuropatia motora periférica (G3/4: 2,5%)
Cardiopatia		Arritmia (não grave)
Vasculopatias		Hipotensão

Medicamento já não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes
Doenças gastrointestinais	Nausea (G3/4: 3,3%); Estomatite (G3/4: 1,7%); Vomitos (G3/4: 0,8%); Diarreia (G3/4: 1,7%)	Obstipação
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Reacções cutânea (G3/4: 0,8%)	Alterações das unhas (grave: 0,8%)
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos		Mialgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (grave: 12,4%); Retenção de líquidos (grave: 0,8%); Dor	
Exames complementares de diagnóstico		G3/4 Aumento da bilirrubina sérica (< 2%)

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

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Infecções e infestações	Infecção (G3/4: 7,8%)		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G4: 91,7%); Anemia (G3/4: 9,4%); Neutropenia febril; trombocitopenia (G4: 0,8%)		
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (G3/4: 1,2%)	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Anorexia	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3: 0,4%)	Neuropatia motora periferica (G3/4: 0,4%)	
Cardiopatia		Insuficiência cardíaca; Arritmia (não grave)	
Vasculopatias			Hipotensão
Doenças gastrointestinais	Nauseas (G3/4: 5%); Estomatite (G3/4: 7,8%); Diarreia (G3/4: 6,2%); Vómitos (G3/4: 5%); Obstipação		
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Alterações das unhas (grave: 0,4%); Reacção cutânea (não grave)		
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos		Mialgia	

Medicamento já não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (grave: 8,1%); Retenção líquidos (grave: 1,2%); Dor	Reacção no local de perfusão	
Exames complementares de diagnóstico		G3/4 Aumento da bilirrubina sérica (< 2,5%); G3/4 Aumento da fosfatase alacalina (< 2,5%)	G3/4 Aumento da AST (< 1%); G3/4 Aumento da ALT (< 1%)

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

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário 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	Neutropenia (G4: 51,5%); Anemia (G3/4: 6,9%); Trombocitopenia (G4: 0,5%)	Neutropenia febril	
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade (G3/4: 2,5%)		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia		
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3: 3,7%); Neuropatia motora periférica (G3/4: 2%)		
Cardiopatia		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Insuficiência Cardíaca
Vasculopatias		Hipotensão (G3/4: 0,7%)	
Doenças gastrointestinais	Náusea (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	Alopécia; Alteração das unhas (grave: 0,7%); Reacção cutânea (G3/4:< 0,2%)		
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (grave: 0,5%)		

Medicamento já não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacções adversas pouco frequentes
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 perfusão; Dor	
Exames complementares de diagnóstico		G3/4 Aumento da bilirrubina sanguinea G3/4 (2,1%); Aumento da ALT G3/4 (1,3%)	Aumento da AST G3/4 (0,5%); G3/4 Aumento da fosfatase alcalina sanguínea (0,3%)

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

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes
Infecções e infestações	Neutropenia (G3/4: 32%); Neutropenia febril (inclui neutropenia associada a febre e a uso de antibióticos) or sepsis neutropénia	
Doenças do metabolismo e nutrição	Anorexia	
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	
Doenças do sistema nervoso	Parestesia; Cefaleias; Disgeusia; Hipoaestesia	
Afecções oculares	Aumento do lacrimejo; Conjuntivite	
Cardiopatia		Insuficiência Cardíaca
Vasculopatias	Linfoedema	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Epistaxis; Dor faringolaríngea; Nasofaringite; Dispnoea; Tosse; Rinorreia	
Doenças gastrointestinais	Nausea; Diarrea; Vómitos; Obstipação; Estomatite; Dispepsia; Dor Abdominal	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Eritema, Erupção cutânea; Alterações das unhas	
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia; Artralgia; Dor nas extremidades; dor nos ossos; dor nas costas	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia; edema periferico; Pirexia; Fadiga; Inflamação das mucosas; Dor, sintomas gripais; dor torácica; Arrepios	Letargia
Exames complementares de diagnóstico	Aumento de peso	

Medicamento já não autorizado

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

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 sub estimativa, 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).

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

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	**Reacções adversas muito frequentes**	**Reacções adversas frequentes**
Infecções e infestações		Candidíase oral (G3/4: < 1%)
Doenças do sangue e sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 63%); Anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopenia (G3/4: 3%)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 1%); Diminuição do apetite	Desidratação (G3/4: 2%)
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: < 1%); Parestesia (G3/4: < 1%)	Tonturas; Cefaleias (G3/4: <1%); Neuropatia periférica
Afecções oculares	Aumento da lacrimação	
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%); Nausea (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 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 musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (G3/4: 2%); Artralgia (G3/4: 1%)	Dor nas extremidades (G3/4: < 1%); Lombalgia (G3/4: 1%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (G3/4: 3%); Pirexia (G3/4: 1%); Fatida/fraqueza (G3/4: 5%); Edema periférico (G3/4: 1%)	Letargia; Dor

Medicamento não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes
Exames complementares de diagnóstico		Diminuição do peso; G3/4 Aumento da bilirrubina sanguinea (9%)

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

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

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

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Infecções e infestações	Infecção (G3/4: 2,4%); Infecção neutropénica (G3/4: 2,7%)		

Medicamento já não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Doenças do sangue e sistema linfático	Anemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Trombocitopenia (G3/4: 1,6%); Neutropenia febril (G3/4: NA)		
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (G3/4:0,6%)	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: 0,6%); Neuropatia sensorial periférica (G3/4:<0,1%)	Neuropatia motora periférica (G3/4: 0%);	Síncope (G3/4: 0%) Neurotoxicidade (G3/4: 0%); Sonolência (G3/4: 0%)
Afecções oculares	Conjuntivite (G3/4: <0,1%)	Distúrbios do lacrimejo (G3/4:<0,1%)	
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 0,2%)	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	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	Nausea (G3/4: 5,0%); Estomatite (G3/4: 6,0%); Vómito (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 (persistente: < 3%); Toxicidade cutânea (G3/4: 0,6%); Alterações das unhas (G3/4: 0,4%)		
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (G3/4: 0,7%); Artralgia (G3/4: 0,2%)		
Doenças dos orgãos genitais e da mama	Amenorreia (G3/4: NA)		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (G3/4: 10,0%); Pirexia (G3/4: NA); Edema periperal (G3/4: 0,2%)		

Medicamento já não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso (G3/4: 0%); Diminuição do peso (G3/4: 0,2%)	

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

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

Cardiopatias
No estudo TAX 316, 26 doentes (3,5%) no braço TAC e 17 doentes (2,3%) no braço FAC sofreram de insuficiência cardíaca congestiva. A todos os doentes, excepto a um em cada braço, foi-lhes diagnosticada ICC mais de 30 dias após o período de tratamento. Dois doentes no braço TAC e 4 doentes no braço FAC morreram devido a insuficiência cardíaca.
No estudo GEICAM 9805, 3 doentes (0,6%) no braço TAC e 3 doentes (0,6%) no braço FAC desenvolveram insuficiência cardíaca congestiva durante o período de acompanhamento. Um doente no braço TAC morreu devido a cardiomiopatia dilatada.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
No estudo TAX316, foi notificada alopécia persistindo durante o período de acompanhamento após o final da quimioterapia, em 687 de 744 doentes TAC e em 645 de 736 doentes FAC.
No final do período de acompanhamento (mediana actual do tempo de seguimento de 96 meses), foi observada alopécia contínua em 29 doentes TAC (3,9%) e 16 doentes FAC (2,2%).

No estudo GEICAM 9805, a alopécia persistiu durante o período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses) e foi observada continuamente em 49 doentes (9,2%) no braço TAC e 35 doentes (6,7%) no braço FAC. A alopécia relacionada com o medicamento em estudo, começou ou piorou em 42 doentes (7,9%) no braço TAC e 30 doentes (5,8%) no braço FAC durante o período de acompanhamento.

Doenças dos órgãos genitais e da mama
Observou-se amenorreia contínua no tempo mediano de acompanhamento em 121 dos 202 doentes com amenorreia no final da quimioterapia no estudo TAX316.
No estudo GEICAM 9805, a amenorreia persistiu durante o período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses) e foi observada continuamente em 18 doentes (3,4%) no braço TAC e 5 doentes (1,0%) no braço FAC.

Perturbações gerais e alterações no local de administração
No estudo TAX316, observou-se o aparecimento de edema periférico contínuo durante o tempo de acompanhamento em 19 doentes dos 119 doentes com edema periférico no braço TAC e em 4 doentes dos 23 doentes com edema periférico no braço FAC.
No estudo GEICAM 9805, observou-se o desenvolvimento de linfoedema em 4 dos 5 doentes no braço TAC e em 1 dos 2 doentes no braço FAC no final da quimioterapia, e não foi solucionado durante o período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses). A alopécia persistiu durante o período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses) e foi observada continuamente em 12 doentes (2,3%) no braço TAC e 4 doentes (0,8%) no braço FAC.

Medicamento já não autorizado

Leucemia aguda / Síndrome de mielodisplasia
Ao fim de 10 anos de acompanhamento no estudo TAX316, foi notificada leucemia aguda em 4 dos 744 doentes TAC e em 1 dos 736 doentes FAC. Síndrome de mielodisplasia foi notificada em 2 dos 744 doentes TAC e em 1 dos 736 doentes FAC .
Ao fim de 10 anos de acompanhamento no estudo GEICAM 9805, observou-se ocorrência de leucemia aguda em 1 dos 532 (0,2%) doentes no braço TAC. Não houve notificação de casos em doentes no braço FAC. Não houve doentes diagnosticados com síndroma de mielodisplasia em qualquer grupo de tratamento.

Complicações neutropénicas
A tabela seguinte mostra que a incidência de neutropenia de Grau 4, neutropenia febril e infecção neutropénica foi reduzida em doentes que 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 s (n = 111) n (%)	**Com profilaxia primária 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)

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

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	**Reacções adversas muito frequentes**	**Reacções adversas frequentes**
Infecções e infestações	Infecção neutropénica; Infecção (G3/4: 11,7%)	
Doenças do sangue e sistema linfático	Anemia (G3/4: 20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Trombocitopenia (G3/4: 8,8%); Neutropenia febril	
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade (G3/4: 1,7%)	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 8,7%)	Tonturas (G3/4: 2,3%); Neuropatia motora periférica (G3/4: 1,3%)
Afecções oculares		Aumento do lacrimejo (G3/4: 0%)
Afecções do ouvido e do labirinto		Alteração da audição (G3/4: 0%)
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 1,0%)
Doenças gastrointestinais	Diarrea (G3/4: 19,7%); Nausea (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%)

Medicamento já não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia (G3/4: 4,0%)	Erupção cutânea / Prurido (G3/4: 0,7%); Alterações das unhas (G3/4: 0,7%); Descamação cutânea (G3/4: 0%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Letargia (G3/4: 19,0%); Febre (G3/4: 2,3%); Retenção de fluidos (grave/com risco de vida: 1%)	

Descrição das reações adversas selecionadas no adenocarcinoma gástrico para docetaxel 75 mg/m² em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo

Doenças do sangue e sistema linfático
A neutropenia febril e a infecção neutropénica ocorreram em 17,2% e 13,5% dos doentes 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).

Lista tabelada de reações adversas no carcinoma da cabeça e do pescoço para docetaxel 75 mg/m² em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo

- Indução quimioterapêutica seguida de radioterapia (TAX 323)

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Infecções e infestações	Infecção (G3/4: 6,3%); Infecção neutropenica		
Neoplasias benignas e malignas (incluindo quistos e pólipos)		Dor oncológica (G3/4: 0,6%)	
Doenças do sangue e sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 76,3%); Anemia (G3/4: 9,2%); Trombocitopenia (G3/4: 5,2%)	Neutropenia febril	
Doenças do sistema imunitário		Hypersensibilidade (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; Conjunctivite	
Afecções do ouvido e do labirinto		Alteração da audição	
Cardiopatias		Isquemia miocárdica (G3/4:1,7%)	Arritmia (G3/4: 0,6%)

Medicamento já não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Vasculopatias		Alterações venosas (G3/4: 0,6%)	
Doenças gastrointestinais	Nausea (G3/4: 0,6%); Estomatite (G3/4: 4,0%); Diarreia (G3/4: 2,9%); Vomitos (G3/4: 0,6%)	Obstipação; Esofagite/disfagia/ odinofagia (G3/4: 0,6%); Dor abdominal; Dispepsia; Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,6%)	
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Alopécia (G3/4: 10,9%)	Erupção cutânea com prurido; Pele seca; Descamação cutânea (G3/4: 0,6%)	
Doenças dos orgãos genitais e da mama		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 Fluidos; Edema		
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso	

- Indução quimioterapêutica seguida de quimioradioterapia (TAX 324)

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Infecções e infestações	Infecção (G3/4: 3,6%)	Infecção neutropénica	
Neoplasias benignas e malignas (incluindo quistos e pólipos)		Dor Oncologica (G3/4: 1,2%)	
Doenças do sangue e sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anemia (G3/4: 12,4%); Trombocitopenia (G3/4: 4,0%); Neutropenia febril	Neutropenia febril	
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia/Parosmia (G3/4: 0,4%); Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 1,2%)	Tonturas (G3/4: 2,0%); Neuropatia motora periferica (G3/4: 0,4%)	
Afecções oculares		Aumento do lacrimejo	Conjunctivite
Afecções do ouvido e do labirinto	Alteração da audição (G3/4: 1,2%)		

Medicamento já não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 2,0%)	Isquémia miocárdica
Vasculopatias			Alterações venosas
Doenças gastrointestinais	Nausea (G3/4: 13,9%); Estomatite (G3/4: 20,7%); Vomitos (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 musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Alopécia (G3/4: 4,0%); Erupção cutânea com prurido	Pele seca; Descamação	
Doenças dos orgãos genitais e da mama		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 Fluidos (G3/4: 1,2); Edema (G3/4: 1,2%)		
Exames complementares de diagnóstico	Perda de peso		Aumento de peso

Experiência pós-comercialização

Neoplasias benignas e malignas (incluindo quistos e pólipos)
Casos muito de leucemia aguda mielóide e síndroma mielodisplástico foram notificados em associação com o docetaxel quando administrado em combinação com outros agentes de quimioterapia e/ou radioterapia.

Doenças do sangue e sistema linfático
Foram notificadas supressão da medula óssea e outras 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. Foram notificados casos de edema macular cistóide (EMC) em doentes sob terapêutica com docetaxel.

Medicamento já não autorizado

Afecções do ouvido e do labirinto
Foram notificados raramente casos de ototoxicidade, afecções de audição e/ou perda de audição.

Cardiopatias
Foram notificados casos raros de enfarte do miocárdio.

Vasculopatias
Foram notificados raramente episódios de tromboembolismo venoso.

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

Doenças gastrointestinais
Foram notificados episódios raros de desidratação em consequência de acontecimentos gastrointestinais, perfurações gastrointestinais, colite isquémica, colite e enterocolite neutropénica. Foram notificados casos raros de íleus e obstrução intestinal.

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

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Casos muito raros de lúpus eritematoso cutâneo e erupções bolhosas, tais como eritema multiforme, síndroma 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. Foram notificados casos de alopécia persistente.

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

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Fenómenos de reaparecimento dos efeitos da radiação foram notificados raramente. A retenção de líquidos não foi acompanhada de episódios agudos de oliguria ou hipotensão. Edema pulmonar e desidratação foram notificados raramente.

Doenças do metabolismo e da nutrição
Foram notificados casos de hiponatremia, principalmente associados a desidratação, vómitos e pneumonia.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Foram notificados alguns casos de sobredosagem. Não existe antídoto conhecido para a sobredosagem com docetaxel. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser mantido numa unidade especializada, com monitorização regular das funções vitais. Em caso de sobredosagem, é previsível a exacerbação

Medicamento já não autorizado

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: Citotóxicos que interferem com a tubulina, Código ATC: L01CD 02

Mecanismo de ação

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.

Efeitos farmacodinâmicos

O docetaxel demonstrou ser citotóxico *in vitro* relativamente a uma série de linhagens de células tumorais humanas e murinas e ainda em ensaios clonogénicos com células tumorais humanas de remoção recente. O docetaxel atinge elevadas concentrações intracelulares, com um longo tempo de permanência nas células. Além disso, verificou-se que o docetaxel era 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 estadio avançado.

Eficácia e segurança clínicas

Carcinoma da mama

Docetaxel em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida: terapêutica adjuvante

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

Dados de um estudo multicêntrico aberto aleatorizado suportam o uso de docetaxel para o tratamento adjuvante de doentes com cancro de mama operável nó positivo e KPS≥80%, entre 18 e 70 anos de idade. Após a estratificação de acordo com o número de nodulos positivos (1 3, 4 +), 1491 doentes foram aleatorizados para receber ou docetaxel 75 mg/m² administrado uma hora após a doxorrubicina 50 mg / m² e ciclofosfamida 500 mg/m² (braço TAC), ou doxorrubicina 50 mg /m² seguido por fluorouracil 500 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg / m² (braço FAC). Ambos os regimes foram administrados uma vez a cada três semanas durante 6 ciclos. Docetaxel foi administrado como uma infusão de 1 hora, todos os outros medicamentos foram dadas como bolus intravenoso no dia um. G-CSF foi administrado como profilaxia secundária para 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.

Medicamento já não autorizado

Foram realizadas duas análises interinas e uma análise final. A primeira análise interina foi planeada 3 anos após a data em que metade do recrutamento para o estudo foi feita. A segunda análise interina foi realizada após 400 eventos SLD terem sido registados na globalidade, o que levou a um tempo mediano de acompanhamento de 55 meses. A análise final foi realizada quando todos os doentes concluíram os 10 anos de visita de acompanhamento (caso não tenham tido um evento SLD ou tenham anteriormente deixado de ser acompanhados). A sobrevivência livre de doença (SLD) foi o objectivo de eficácia primário e a sobrevivência global (SG) foi o objectivo de eficácia secundário.

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

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

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

		Sobrevivência livre de doença			**Sobrevivência global**		
Sub-grupos de doentes	Número de doentes	Índice de causalidade*	IC 95%	p =	Indice de causalidade*	IC 95%	p =
Nº de gânglios positivos							
Global	745	0,80	0,680,93	0,0043	0,74	0,610,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,580,91	0,0047	0,62	0,460,82	0,0008
4+	278	0,87	0,701,09	0,2290	0,87	0,671,12	0,2746

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

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

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

Medicamento já não autorizado

tratamento de radiação adjuvante que foi dado a 57,3% dos doentes que receberam TAC e a 51,2% dos doentes que receberam FAC.

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

No tempo mediano de acompanhamento de 77 meses, ficou demonstrada a sobrevivência livre de doença, significativamente mais longa, nos doentes do braço TAC em comparação com os do braço FAC. Os doentes tratados com TAC tiveram uma redução de 32% do risco de recidiva quando comparados com os tratados com FAC (índice de causalidade =0,68, 95% CI (0,490,93) p=0,01). No tempo mediano de acompanhamento de 10 anos e 5 meses, doentes tratados com TAC tiveram uma redução de 16,5% do risco de recidiva quando comparados com os tratados com FAC (índice de causalidade =0,84, 95% CI (0,65-1,08), p=0,1646). Os dados de SLD não foram estatisticamente significativos mas ainda foram associados a uma tendência positiva a favor do TAC.

No tempo mediano de acompanhamento de 77 meses, a sobrevivência global (SG) foi mais longa no braço TAC em doentes tratados com TAC havendo uma redução de 24% do risco de morte comparado com a FAC (índice de causalidade = 0,76, 95% CI (0,461,26) p=0,29). No entanto, a distribuição da SG não foi significativamente diferente entre os dois grupos.
No tempo mediano de acompanhamento de 10 anos e 5 meses, doentes tratados com TAC tiveram um redução de 9% do risco de morte quando comparados com os doentes tratados com FAC (índice de causalidade =0,91, 95% CI (0,63-1,32)).
A taxa de sobrevivência foi de 93,7% no braço TAC e 91,4% no braço FAC, à data de 8 anos de acompanhamento, e 91,3% no braço TAC e 89% no braço FAC, à data de 10 anos de acompanhamento.

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

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

Análise de subgrupoTratamento adjuvante em doentes com carcinoma da mama com gânglios negativos (Análise Intenção de Tratar)

Sub-grupos de doentes	**Nº de doentes no grupo TAC**	**Sobrevivência livre de doença**	
		Índice de causalidade*	**95% CI**
Global	539	0,68	0,490-93
Categoria Idade 1			
< 50 anos	260	0,67	0,431,05
≥ 50 anos	279	0,67	0,431,05
Categoria Idade 2			
< 35 anos	42	0,31	0,110,89
≥ 35 anos	497	0,73	0,521,01
Estado do receptor hormonal			
Negativo	195	0,7	0,451,1
Positivo	344	0,62	0,40,97

Medicamento já não autorizado

Sub-grupos de doentes	Nº de doentes no grupo TAC	Sobrevivência livre de doença	
		Índice de causalidade*	95% CI
Dimensão do Carcinoma			
≤ 2 cm	285	0,69	0,431,1
> 2 cm	254	0,68	0,451,04
Grau histológico			
Grau1 (inclui grau não avaliado)	64	0,79	0,242,6
Grau2	216	0,77	0,461,3
Grau 3	259	0,59	0,390,9
Estado Menopausico			
Pré-Menopausa	285	0,64	0,401
Pos-Menopausa	254	0,72	0,471,12

*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]				
Não	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,4341,459)	0,4593
Sim	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,420,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida
FAC = 5fluorouracilo, doxorrubicina e ciclofosfamida
CIintervalo de confiança,
ERreceptor 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 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).

Medicamento já não autorizado

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 foi randomizado 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%).

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/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%: 33,442,1) no braço AT e de 31,9 semanas (IC 95% : 27,436,0) 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%: 52,865,9) 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 ≤20% da Fracção de Ejecção Ventricular Esquerda (LVEF) absoluta (13,1% versus 6,1%), diminuição ≤30% da LVEF absoluto (6,2% versus 1,1%).

Morte tóxica ocorreu num doente no braço AT (insuficiência cardíaca congestiva), e em 4 doentes no braço AC (1 devido a choque séptico e 3 devido a insuficiência cardíaca congestiva). Em ambos os braços, a qualidade de vida medida pelo questionário EORTC foi comparável e estável durante o tratamento e período de seguimento.

Docetaxel 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 receberam 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 foi testada usando a hibridização por fluorescência in-situ (FISH). Neste estudo, 87% dos doentes tinham doença que era IHC 3+, e

Medicamento já não autorizado

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) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
TTP mediano(meses) (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Sobrevivência mediana (meses) (95% CI)	30,5[2] (26,8-ne)	22,1[2] (17,6-28,9)

TTP = tempo até progressão; "ne" indica que não pode ser estimado ou que não foi ainda alcançado.
1 Grupo total de análise (intenção de tratar)
2 Sobrevivência mediana estimada

Docetaxel 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/m^2 de sob a forma de uma perfusão intravenosa com duração de 1 hora, de 3 em 3 semanas) e capecitabina (1.250 mg/m^2 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/m^2 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.

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

Num estudo de fase III, 1.218 doentes com Cancro do Pulmão de Células Não Pequenas (NSCLC) em estadio IIIB não operável ou IV, com índice de Karnofsky de 70% ou superior e que não receberam quimioterapia anterior para esta situação, foram randomizados para receberem 75 mg/m² de docetaxel (T) em perfusão de 1 hora seguido imediatamente por 75 mg/m² de cisplatina (Cis) durante 30-60 minutos, de 3 em 3 semanas (TCis), ou 75 mg/m² de docetaxel em perfusão de 1 hora em associação com carboplatina (AUC 6 mg/ml.min) durante 30-60 minutos, de 3 em 3 semanas, ou 25 mg/m² de

Medicamento não autorizado

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

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):			
Sobrevivencia mediana (meses)	11,3	10,1	Índice de causalidade: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
Sobrevivencia a 1 ano (%)	46	41	Diferença do tratamento: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
Sobrevivencia a 2 ano (%)	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 (estadio 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 Karnosfky. 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/m^2 de 3 em 3 semanas durante 10 ciclos.
• Docetaxel 30 mg/m^2 administrados semanalmente durante as primeiras 5 semanas num ciclo de 6 semanas durante 5 ciclos.
• Mitoxantrona 12 mg/m^2 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:

Medicamento já não autorizado

Objectivo	Docetaxel 3 em 3 semanas	Docetaxel semanal	Mitoxantrona 3 em 3 semanas
Número de doentes	335	334	337
Sobrevivência média (meses)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,021,2)	(15,719,0)	(14,418,6)
Índice de causalidade	0,761	0,912	--
95% CI	(0,6190,936)	(0,7471,113)	--
Valor p† *	0,0094	0,3624	--
Número de doentes	291	282	300
Taxa de resposta PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,551,3)	(41,953,9)	(26,437,3)
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	(27,142,7)	(24,039,1)	(15,528,9)
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	(7,218,6)	(4,214,2)	(3,012,1)
p-value*	0,1112	0,5853	--

† Teste de ordenação logarítmica estratificada
*Limiar para significado estatístico = 0,0175
**PSA: Antigénio Específico da Próstata

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

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

Adenocarcinoma gástrico

Um estudo clínico multicêntrico, aberto e randomizado foi realizado para avaliar a segurança e eficácia de docetaxel no tratamento de doentes com adenocarcinoma gástrico metastizado, incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica, que não tinham recebido quimioterapia prévia para a doença metastásica. Um total de 445 doentes com índice de Karnofsky > 70% foi tratado com docetaxel (T) (75 mg/m^2 no dia 1) em associação com cisplatina (C) (75 mg/m^2 no dia 1) e 5-fluorouracilo (F) (750 mg/m^2 por dia durante 5 dias) ou em associação com cisplatina (100 mg/m² no dia 1) e 5-fluorouracilo (1000 mg/m^2 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 significamente maior (p = 0,0004) no braço TCF. A sobrevivência global foi também significamente maior (p = 0,0201) no braço TCF com um risco de redução de mortalidade de 22,7%. Os resultados de eficácia estão resumidos no quadro seguinte:

Eficácia de docetaxel no tratamento de doentes com adenocarcinoma gástrico

Objectivo	**TCF** **n = 221**	**CF** **n = 224**
TTP Mediana (meses) (95% CI)	5,6 (4,865,91)	3,7 (3,454,47)
Indice de causalidade (95% CI) *valor p-	1,473 (1,1891,825) 0,0004	

Medicamento já não autorizado

Objectivo	**TCF** **n = 221**	**CF** **n = 224**
Sobrevivência Mediana(meses) (95% CI) Estimativa de 2 anos (%)	9,2 (8,3810,58) 18,4	8,6 (7,169,46) 8,8
Índice de causalidade (95% CI) *valor p	1,293 (1,0411,606) 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 beneficio 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 Karnosfky (p = 0,0088) em comparação com os doentes tratados com CF.

Medicamento já não autorizado

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) foram avaliadas 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/m^2 seguido por cisplatina (P) 75 mg/m^2 seguida de 5fluorouracilo (F) 750 mg/m^2 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* (≥ 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/m^2 seguida de 5fluorouracilo1000 mg/m^2 (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* (≥ 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 inter 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 (10,114,0)	8,3 (7,49,1)
Índice de causalidade ajustada (IC 95%) *Valor p	0,70 (0,550,89) 0,0042	
Sobrevivência mediana (meses) (IC 95%)	18,6 (15,724,0)	14,5 (11,618,7)
Taxa de risco (CI 95%) **valor p	0,72 (0,560,93) 0,0128	
Melhor resposta global à quimioterapia (%) (CI 95%)	67,8 (60,474,6)	53,6 (46,061,0)
***valor p	0,006	
Melhor resposta global à quimioterapia [quimioterapia +/- radioterapia] (%) (IC 95%)	72,3 (65,178,8)	58,6 (51,065,8)
***Valor p	0,006	
Duração mediana da resposta à quimioterapia +/- radioterapia (meses) (IC 95%)	n = 128 15,7 (13,424,6)	n = 106 11,7 (10,217,4)
Índice de causalidade (95% CI) **valor p	0,72 (0,520,99) 0,0457	

Um índice de causalidade inferior a 1 é favorável ao regime terapêutico docetaxel + cisplatina + 5-FU
*Modelo Cox (ajustamento para a localização primária do tumor, estadios clínicos T e N e PSOMS)
**Teste Logrank
***Teste Qui-quadrado

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

Parâmetros de benefício clínico
A escala de desempenho, sub-escala 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 álgica melhorou em ambos os grupos durante o tratamento, indicando uma gestão adequada da dor.

Medicamento já não autorizado

- 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) foram avaliadas 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/m^2 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 5fluorouracilo (F) 1000 mg/m^2/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/m^2 numa perfusão intravenosa com duração de 30 minutos a três horas no dia 1, seguido de perfusão intravenosa contínua de 5fluorouracilo (F) 1.000 mg/m^2/dia do dia 1 ao dia 5. Os ciclos foram repetidos a cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos os doentes que não manifestaram progressão da doença deveriam receber CRT de acordo com o protocolo (PF/CRT). Os doentes em ambos os braços de tratamento seriam sujeitos a 7 semanas de CRT seguida de indução quimioterapêutica com um intervalo mínimo de 3 semanas, nunca excedendo 8 semanas após o início do último ciclo (dia 22 a dia 56 do último ciclo). Durante a radioterapia, foi administrada semanalmente carboplatina (AUC 1,5) por perfusão intravenosa com a duração de uma hora, num máximo de 7 doses. A radiação foi administrada através de um equipamento de megavoltagem utilizando um fracionamento de uma vez por dia (2 Gy por dia, 5 dias por semana durante 7 semanas, para uma dose total de 70-72 Gy). Após a finalização do CRT, poderá considerar-se em qualquer altura a cirurgia no local primário da doença e/ou pescoço. Todos os doentes do braço do estudo que continha docetaxel receberam antibióticos como terapêutica 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) = 0,540,90) 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 0,560,90; teste de log-rank p = 0,004. Os resultados relativos á eficácia encontram-se na tabela abaixo:

Medicamento já não autorizado

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 progressão da sobrevivência livre de doença (meses) (IC 95%)	70,6 (49,0NA)	30,1 (20,951,5)
Índice de causalidade ajustada (IC 95%) *Valor p	0,70 (0,540,90) 0,0058	
PFS Mediana (meses) (IC 95%)	35,5 (19,3NA)	13,1 (10,620,2)
Índice de causalidade ajustada (IC 95%) *Valor p	0,71 (0,560,90) 0,004	

Objectivo	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Melhor resposta global à quimioterapia (%) (CI 95%)	71,8 (65,877,2)	64,2 (57,970,2)
***valor p	0,070	
Melhor resposta global à quimioterapia [quimioterapia +/- radioterapia] (%) (IC 95%)	76,5 (70,881,5)	71,5 (65,577,1)
***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
NAnão aplicável

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A farmacocinética do docetaxel foi avaliada em doentes com carcinomas incluídos nos estudos da fase I, após administração de 20-115 mg/m². O perfil cinético do docetaxel é independente da dose e corresponde a um modelo de farmacocinética de três compartimentos com 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.

Distribuição

Após a administração de uma dose de 100 mg/m^2 numa perfusão de uma hora obtém-se uma concentração plasmática máxima de 3,7 µg/ml com uma AUC correspondente a 4,6 h·µg/ml. Os valores médios para a depuração total e para o volume de distribuição no estado de equilíbrio foram de 21 l/h/m² e 113 l, respectivamente. A variação inter-individual na depuração total foi cerca de 50%. O docetaxel está ligado às proteínas plasmáticas em mais de 95%.

Eliminação

Realizou-se um estudo com ^{14}C-docetaxel em três doentes com carcinomas. O docetaxel foi eliminado tanto pela urina como pelas fezes, após metabolismo oxidativo do grupo éster ter butilo mediado pelo citocromo P450; ao fim de sete dias, as excreções urinária e fecal corresponderam a cerca de 6% e 75% da 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.

Populações especiais

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

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

Medicamento já não autorizado

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

Tratamento em associação

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

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

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

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

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foi estudado o potencial carcinogénico do docetaxel.

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

Etanol anidro
Polissorbato 80.
Ácido cítrico (ajustamento de PH)

Medicamento já não autorizado

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Frasco para injectáveis não aberto
12 meses

Após a abertura do frasco para injectáveis
Cada frasco para injectáveis é para uso individual e deve ser utilizado imediatamente após a abertura. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação são de responsabilidade do utilizador.

Uma vez adicionado ao saco de perfusão
Do ponto de vista microbiológico, a diluição deve ocorrer em condições controladas e assépticas eo medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação são de responsabilidade do utilizador.

Uma vez adicionado, como recomendado no saco de perfusão não-PVC, a solução para perfusão de docetaxel, se armazenado abaixo de 25° C, é estável durante 6 horas. Deve ser usado dentro de 6 horas (incluindo a uma hora de infusão administração intravenosa).

Além disso, física e química em uso estabilidade da solução de infusão preparada conforme recomendado tem sido demonstrada em não-PVC sacos até 48 horas, quando conservada entre 2° C a 8° C.

Docetaxel solução para perfusão é supersaturada, pois pode cristalizar ao longo do tempo. Se os cristais aparecem, a solução não deve mais ser usada e deve ser descartada.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

Para condições de conservação da solução diluída, ver a secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injectáveis de 6 ml de vidro transparente tipo I com uma rolha de borracha bromobutílica com selo de alumínio e tampa flip-off de plástico, contendo 1 ml de concentrado para solução para perfusão.

Caixa com 1 frasco para injectáveis ou 5 frascos para injectáveiss.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

Se o Docetaxel Mylan concentrado ou a solução para perfusão entrarem em contacto com a pele, lavea imediata e cuidadosamente com água e sabão.

Medicamento já não autorizado

Se o Docetaxel Mylan concentrado ou a solução para perfusão entrarem em contacto com membranas mucosas, lave-as imediatamente e cuidadosamente com água.

Preparação da solução para administração intravenosa

Preparação da solução para perfusão

Mais de um frasco para injectáveis pode ser necessário para obter a dose requerida para o doente.

Com base na dose necessária para o doente, expressa em mg, retire assepticamente o volume correspondente de concentrado para solução contendo 20 mg/ml de docetaxel do número apropriado de frasco para injectáveis, utilizando seringas graduadas com uma agulha 21G. Por exemplo, uma dose de 140 mg de docetaxel requer 7 ml de concentrado de docetaxel para solução para perfusão.

Injectar o volume necessário de concentrado para solução para um saco de perfusão de 250 ml ou frasco para injectáveis contendo solução de glicose 5% ou cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para perfusão. Se uma dose maior que 190 mg de docetaxel é necessário, utilize um volume superior de veículo de modo que a concentração de 0,74 mg/ml de docetaxel não seja ultrapassado.

Misture o saco ou frasco para injectáveis de perfusão manualmente usando um movimento de rotação.

A solução no saco de perfusão deve ser utilizada no intervalo de 6 horas a temperatura ambiente inferior a 25°C e condições normais de iluminação, incluindo a infusão de uma hora para o doente.

Tal como acontece com todos os produtos parenterais, Docetaxel Mylan concentrado para solução ou a solução diluída para solução para perfusão deve ser inspeccionada visualmente antes do uso, soluções contendo um precipitado deve ser descartado.

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

Medicamento já não autorizado

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
France

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/748/001 - 1 frasco
EU/1/11/748/002 - 5 frascos

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

Data da primeira autorização: 31 de janeiro de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 20 mg de docetaxel (anidro).
Um frasco para injectáveis de 4 ml de concentrado contém 80 mg de docetaxel.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 395 mg de etanol anidro.

Um frasco para injectáveis de 4 ml do concentrado contém 1,58 g de etanol anidro.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

O concentrado é amarelo pálido ou amarelo-acastanhado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Carcinoma da mama

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

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

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

O Docetaxel Mylan 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.

Medicamento já não autorizado

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

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

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

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

Carcinoma da cabeça e pescoço
O Docetaxel Mylan 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 (p.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/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.

Medicamento já não autorizado

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 prémedicação 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/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 1.000 mg/m²/dia em perfusão contínua do dia 1 ao dia 4. Este regime é administrado a cada 3 semanas durante 3 ciclos. Após a finalização da quimioterapia, os doentes deverão receber quimioradioterapia.

Para ajustes de posologia de cisplatina e 5fluorouracilo, 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 ≥ 1.500 /mm^3.

Medicamento já não autorizado

Nos doentes que tenham experimentado neutropenia febril, contagem de neutrófilos <500/mm³ 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/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 (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/mm³, ou em doentes que manifestaram neutropenia febril, ou em doentes com toxicidades não hematológica graves, a dose de docetaxel nos ciclos subsequentes deve ser reduzida para 65 mg/m². Para os ajustes da dose de cisplatina, ver o resumo das características do medicamento correspondente.

Em associação com a capecitabina
- Para os ajustes da dose de capecitabina quando associada com docetaxel, consulte o resumo das características do medicamento da capecitabina.
- Para os doentes que desenvolvam pela primeira vez toxicidade de Grau 2 que persista até à altura do tratamento seguinte com docetaxel/capecitabina, deve-se adiar o tratamento até resolução para Grau 01, 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 01, 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 /mm^3 e de plaquetas para> 100.000/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):

Medicamento já não autorizado

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 (p.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/m^2 (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 5fluorouracilo 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 compromisso hepático tratados com docetaxel em terapêutica de associação nas outras indicações.

População pediátrica
A segurança e eficácia de docetaxel no carcinoma nasofaríngico em crianças com idade entre 1 mês e menos de 18 anos ainda não foi estabelecida.
Não existe utilização relevante de docetaxel 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 nasofaríngico menos diferenciado de tipo II e III.

População idosa
Com base nos resultados de farmacocinética obtidos, não há quaisquer instruções especiais para a utilização do docetaxel na população idosa. Em associação com a capecitabina, em doentes com 60 ou mais anos de idade, recomenda-se uma redução da dose de capecitabina para 75% (ver o resumo das características do medicamento da capecitabina).

4.3 Contra-indicações

Reacções de hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1..

O docetaxel não pode ser administrado em doentes com contagens basais de neutrófilos <1.500 células/mm^3.

Medicamento já não autorizado

O docetaxel não pode ser administrado em doentes com compromisso hepático 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 (p.ex. 8 mg 12/12 horas) durante 3 dias, com início no dia anterior à administração do docetaxel, salvo se contra-indicada, pode reduzir a incidência e a gravidade da retenção de líquidos, bem como a gravidade das 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 /mm^3 (ver a secção 4.2).

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

Em doentes tratados com docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo (TCF), a taxa de ocorrência de neutropenia febril e 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 doxorrubicina 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, instituindose 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

Medicamento já não autorizado

seguida de descamação que levaram à interrupção ou suspensão do tratamento com docetaxel (ver a secção 4.2).

Retenção de líquidos

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

Doenças Respiratórias

Síndrome de dificuldade respiratória aguda, pneumonia intersticial/pneumonite, doença pulmonar intersticial, fibrose pulmonar e insuficiência respiratória têm sido notificados e podem ser associados a morte. Foram notificados casos de pneumonite por radiação em doentes a fazer radioterapia concomitante.
Em caso de desenvolvimento de novos sintomas pulmonares ou agravamento, os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente, avaliados de imediato e tratados apropriadamente. É recomendada a interrupção da terapêutica com docetaxel até ao diagnóstico ser conhecido. O início precoce dos cuidados paliativos podem ajudar a melhorar o estado do doente. O benefício de reiniciar o tratamento com docetaxel deve ser cuidadosamente avaliado.

Doentes com 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 >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 5fluorouracilo 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 compromisso hepático tratados com docetaxel, em terapêutica de associação nas outras indicações.

Doentes com compromisso renal

Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso 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 (doxorrubicina e epirrubicina). Esta pode ser moderada a grave e tem sido associada a morte (ver secção 4.8).
Quando os doentes são candidatos ao tratamento com docetaxel em associação com trastuzumab, devem ser sujeitos a uma avaliação cardíaca inicial. A função cardíaca deve ser também monitorizada durante o tratamento (p.ex. de três em três meses) para ajudar a identificar doentes que possam desenvolver disfunções cardíacas. Para mais detalhes consulte o resumo das características do medicamento de trastuzumab.

Medicamento já não autorizado

Afeções oculares

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

Outros

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

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

Precauções adicionais para uso no tratamento adjuvante do carcinoma da mama

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

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(ICC)
Os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas de insuficiência cardíaca congestiva durante o tratamento e o período de acompanhamento. Em doentes tratados com o regime TAC, para nódulos positivos do cancro da mama, o risco de ocorrência de ICC evidenciou ser mais elevado durante o primeiro ano de tratamento (ver secção 4.8 e 5.1).

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+ nódulos
Como os benefícios observados nos doentes com 4+ nódulos não foi estatisticamente significativa na taxa de sobrevivência livre de doença (DFS) e na taxa global de sobrevivência (OS) o risco/benefício positivo do TAC para os doentes com 4+ nódulos não foi completamente demonstrado na análise final (ver secção 5.1).

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

Dos 333 doentes tratados com docetaxel de três em três semanas num estudo no carcinoma da próstata, 209 doentes tinham idade igual ou superior a 65 anos e 68 doentes tinham mais de 75 anos. Nos doentes tratados com docetaxel de 3 em 3 semanas, a incidência de consequentes alterações nas unhas ocorreu com uma frequência ≥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 ≥10 % mais elevada em doentes com idade igual ou superior a 75 anos face aos doentes com menos de 65 anos.

Medicamento já não autorizado

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

Excipientes

Este medicamento contém 50% vol em etanol (álcool), i.e. até 0,1,58 g por frasco para injectáveis para injectáveis, equivalente a 40 ml de cerveja ou a 17 ml de vinho por frasco para injectáveis .
Prejudicial para os doentes que sofrem de alcoolismo. Isto deve ser tido em consideração em mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e grupos de alto risco, como doentes com doença hepática ou epilepsia.

A quantidade de álcool neste medicamento pode alterar o efeito de outros medicamentos.

A quantidade de álcool neste medicamento pode prejudicar a capacidade do doente de conduzir ou utilizar máquinas.

4.5 Interacções 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 P4503A (e assim possam inibir a enzima competitivamente), tais como ciclosporina, cetoconazol e eritromicina. Por conseguinte, deverão tomar-se precauções no tratamento de doentes com esta terapêutica concomitante, visto haver um potencial para uma interacção significativa.

Em caso de combinação com inibidores do CYP3A4, a ocorrência de reacções adversas ao docetaxel pode aumentar, como resultado do metabolismo reduzido. Se a utilização concomitante de um inibidor forte do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina e voriconazol) não puder ser evitada, é recomendada uma monitorização clínica e um ajuste da dose de docetaxel durante o tratamento com o inibidor forte do CYP3A4 (ver secção 4.4). Num estudo farmacocinético com 7 doentes, a co-administração de docetaxel com o inibidor forte do CYP3A4 cetoconazol leva a uma diminuição significativa da depuração do docetaxel de 49%.
A farmacocinética do docetaxel na presença de prednisona foi estudada em doentes com carcinoma da próstata metastático. O docetaxel é metabolizado pelo CYP3A4 e a prednisona é conhecida como indutor do CYP3A4. Não se observou qualquer efeito estatisticamente significativo da prednisona sobre a farmacocinética do docetaxel.

O docetaxel tem uma elevada ligação às proteínas (>95%). Embora a possível interacção *in vivo* do docetaxel com outros medicamentos administrados concomitantemente não tenha sido investigada formalmente, as interacções *in vitro* com agentes fortemente ligados às proteínas tais como eritromicina, difenidramina, propanolol, 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 coadministração. 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.

Medicamento já não autorizado

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existe informação sobre o uso de docetaxel em mulheres grávidas. O docetaxel demonstrou ser embriotóxico e fetotóxico em coelhos e ratos, e reduziu a fertilidade em ratos. Tal como outros medicamentos citotóxicos, o docetaxel pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. Portanto, o docetaxel não deve ser administrado durante a gravidez a menos que tal seja claramente indicado.
As mulheres em idade fértil tratadas com docetaxel devem ser aconselhadas a não engravidar e a avisarem o médico assistente imediatamente caso isso aconteça.

Amamentação

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

Contracepção em homens e mulheres

Deverá ser utilizado um método contraceptivo eficaz durante o tratamento.

Fertilidade

Nos estudos não clínicos, o docetaxel demonstrou efeitos genotóxicos, podendo alterar a fertilidade masculina (ver secção 5.3). Consequentemente, os homens a ser tratados com docetaxel são aconselhados a não conceber uma criança durante o tratamento e até pelo menos 6 meses após o fim da terapêutica, bem como a aconselhar-se sobre a conservação de esperma antes de iniciar o tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança para todas as indicações

As 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 (apresentamse 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 (apresentamse 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 5fluorouracilo (apresentamse 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 5fluorouracilo (apresentamse os efeitos adversos clinicamente importantes relacionados com o tratamento).

Medicamento já não autorizado

Estas reacções foram descritas usando o Critério Comum de Toxicidade do NCI (grau 3 = G3; grau 3 4 = G34 = G3-4; grau 4 = G4) e os termos COSTART e os termos MedDRA. A frequência é definida como: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito raros (< 1/10.000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As 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, alopécia, naúseas, vómitos, 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 EAs graves (40% vs.31%) e EAs de Grau 4 (34% vs.23%) no braço da associação com trastuzumab em comparação com o docetaxel em monoterapia.

Na associação com capecitabina, são apresentados os efeitos indesejáveis mais frequentes relacionados com o tratamento (≥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 e fusão pleural, efusão pericárdica, ascite e aumento de peso. O edema periférico normalmente tem início nas

Medicamento já não autorizado

extremidades inferiores e pode generalizar-se com um aumento de peso igual ou superior a 3 kg. A retenção de líquidos é cumulativa em incidência e gravidade (ver a secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas no cancro da mama para Docetaxel 100 mg/m^2 em monoterapia

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	**Reacções adversas muito frequentes**	**Reacções adversas frequentes**	**Reacçoes adversas pouco frequentes**
Infecções e infestações	Infecções (G3/4: 5,7%; incluindo sepsis e pneumonia, fatais em 1,7%)	Infecção associada com neutropenia G4 (G3/4: 4,6%)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G4: 76,4%); Anemia (G3/4: 8,9%); Neutropenia febril	Trombocitopenia (G4: 0,2%)	
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade (G3/4: 5,3%)		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia		
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3: 4,1%); Neuropatia motora periférica (G3/4: 4%); Disgeusia (grave: 0,07%)		
Cardiopatia		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Insuficiência cardíaca
Vasculopatias		Hipotensão; Hipertensão; Hemorragia	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia (grave: 2,7%)		
Doenças gastrointestinais	Estomatite (G3/4: 5,3%); Diarreia (G3/4: 4%); Náusea (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	Alopécia; Reacções cutâneas (G3/4: 5,9%); Alterações das unhas (graves: 2,6%)		
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (grave: 1,4%)	Artralgia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Retenção de líquidos (grave: 6,5%); Astenia (grave: 11,2%); Dor	Reacção no local de perfusão; Dor no peito sem envolvimento cardíaco (grave: 0,4%)	

Medicamento já não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Exames complementares de diagnóstico		G3/4 Aumento da bilirrubina sérica (< 5%); G3/4 Aumento da fosfatase alcalina sérica (< 4%); G3/4 Aumento da AST (< 3%); G3/4 Aumento da ALT (< 2%)	

Descrição das reações adversas selecionadas no cancro da mama com Docetaxel 100 mg /m^2 em monoterapia

Doenças do sangue e do sistema linfático
Raros: episódios hemorrágicos associados a trombocitopenia de grau 3/4.

Doenças do sistema nervoso
Quanto à reversibilidade existem dados disponíveis em 35,3% dos doentes que desenvolveram neurotoxicidade após o tratamento com docetaxel a 100 mg/m^2 em monoterapia. Estes efeitos foram reversíveis espontaneamente dentro de 3 meses.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Muito raros: um caso de alopécia 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/m^2 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/m^2) em doentes com pré-medicação comparativamente com doentes sem prémedicação (dose mediana cumulativa: 489,7 mg/m^2) foi no entanto notificado em alguns doentes durante os estadios iniciais da terapêutica.

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

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes
Infecções e infestações	Infecções (G3/4: 5%)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G4: 54,2%); Anemia (G3/4: 10,8%); Trombocitopenia (G4: 1,7%)	Neutropenia Febril
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (não grave)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 0,8%)	Neuropatia motora periférica (G3/4: 2,5%)
Cardiopatia		Arritmia (não grave)
Vasculopatias		Hipotensão

Medicamento já não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes
Doenças gastrointestinais	Nausea (G3/4: 3,3%); Estomatite (G3/4: 1,7%); Vomitos (G3/4: 0,8%); Diarreia (G3/4: 1,7%)	Obstipação
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Reacções cutânea (G3/4: 0,8%)	Alterações das unhas (grave: 0,8%)
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos		Mialgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (grave: 12,4%); Retenção de líquidos (grave: 0,8%); Dor	
Exames complementares de diagnóstico		G3/4 Aumento da bilirrubina sérica (< 2%)

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

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Infecções e infestações	Infecção (G3/4: 7,8%)		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G4: 91,7%); Anemia (G3/4: 9,4%); Neutropenia febril; trombocitopenia (G4: 0,8%)		
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (G3/4: 1,2%)	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Anorexia	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3: 0,4%)	Neuropatia motora periferica (G3/4: 0,4%)	
Cardiopatia		Insuficiência cardíaca; Arritmia (não grave)	
Vasculopatias			Hipotensão
Doenças gastrointestinais	Nauseas (G3/4: 5%); Estomatite (G3/4: 7,8%); Diarreia (G3/4: 6,2%); Vómitos (G3/4: 5%); Obstipação		
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Alterações das unhas (grave: 0,4%); Reacção cutânea (não grave)		
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos		Mialgia	

Medicamento já não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (grave: 8,1%); Retenção líquidos (grave: 1,2%); Dor	Reacção no local de perfusão	
Exames complementares de diagnóstico		G3/4 Aumento da bilirrubina sérica (< 2,5%); G3/4 Aumento da fosfatase alacalina (< 2,5%)	G3/4 Aumento da AST (< 1%); G3/4 Aumento da ALT (< 1%)

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

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário 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	Neutropenia (G4: 51,5%); Anemia (G3/4: 6,9%); Trombocitopenia (G4: 0,5%)	Neutropenia febril	
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade (G3/4: 2,5%)		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia		
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3: 3,7%); Neuropatia motora periférica (G3/4: 2%)		
Cardiopatia		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Insuficiência Cardíaca
Vasculopatias		Hipotensão (G3/4: 0,7%)	
Doenças gastrointestinais	Náusea (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	Alopécia; Alteração das unhas (grave: 0,7%); Reacção cutânea (G3/4:< 0,2%)		
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (grave: 0,5%)		

Medicamento já não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacções adversas pouco frequentes
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 perfusão; Dor	
Exames complementares de diagnóstico		G3/4 Aumento da bilirrubina sanguinea G3/4 (2,1%); Aumento da ALT G3/4 (1,3%)	Aumento da AST G3/4 (0,5%); G3/4 Aumento da fosfatase alcalina sanguínea (0,3%)

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

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes
Infecções e infestações	Neutropenia (G3/4: 32%); Neutropenia febril (inclui neutropenia associada a febre e a uso de antibióticos) or sepsis neutropénia	
Doenças do metabolismo e nutrição	Anorexia	
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	
Doenças do sistema nervoso	Parestesia; Cefaleias; Disgeusia; Hipoaestesia	
Afecções oculares	Aumento do lacrimejo; Conjuntivite	
Cardiopatia		Insuficiência Cardíaca
Vasculopatias	Linfoedema	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Epistaxis; Dor faringolaríngea; Nasofaringite; Dispnoea; Tosse; Rinorreia	
Doenças gastrointestinais	Nausea; Diarrea; Vómitos; Obstipação; Estomatite; Dispepsia; Dor Abdominal	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Eritema, Erupção cutânea; Alterações das unhas	
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia; Artralgia; Dor nas extremidades; dor nos ossos; dor nas costas	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia; edema periferico; Pirexia; Fadiga; Inflamação das mucosas; Dor, sintomas gripais; dor torácica; Arrepios	Letargia
Exames complementares de diagnóstico	Aumento de peso	

Medicamento já não autorizado

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

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 sub estimativa, 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).

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

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	**Reacções adversas muito frequentes**	**Reacções adversas frequentes**
Infecções e infestações		Candidíase oral (G3/4: < 1%)
Doenças do sangue e sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 63%); Anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopenia (G3/4: 3%)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 1%); Diminuição do apetite	Desidratação (G3/4: 2%)
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: < 1%); Parestesia (G3/4: < 1%)	Tonturas; Cefaleias (G3/4: <1%); Neuropatia periférica
Afecções oculares	Aumento da lacrimação	
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%); Nausea (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 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 musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (G3/4: 2%); Artralgia (G3/4: 1%)	Dor nas extremidades (G3/4: < 1%); Lombalgia (G3/4: 1%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (G3/4: 3%); Pirexia (G3/4: 1%); Fatida/fraqueza (G3/4: 5%); Edema periférico (G3/4: 1%)	Letargia; Dor

Medicamento não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes
Exames complementares de diagnóstico		Diminuição do peso; G3/4 Aumento da bilirrubina sanguinea (9%)

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

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

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

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Infecções e infestações	Infecção (G3/4: 2,4%); Infecção neutropénica (G3/4: 2,7%)		

Medicamento já não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Doenças do sangue e sistema linfático	Anemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Trombocitopenia (G3/4: 1,6%); Neutropenia febril (G3/4: NA)		
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (G3/4:0,6%)	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: 0,6%); Neuropatia sensorial periférica (G3/4:<0,1%)	Neuropatia motora periférica (G3/4: 0%);	Síncope (G3/4: 0%) Neurotoxicidade (G3/4: 0%); Sonolência (G3/4: 0%)
Afecções oculares	Conjuntivite (G3/4: <0,1%)	Distúrbios do lacrimejo (G3/4:<0,1%)	
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 0,2%)	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	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	Nausea (G3/4: 5,0%); Estomatite (G3/4: 6,0%); Vómito (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 (persistente: < 3%); Toxicidade cutânea (G3/4: 0,6%); Alterações das unhas (G3/4: 0,4%)		
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (G3/4: 0,7%); Artralgia (G3/4: 0,2%)		
Doenças dos orgãos genitais e da mama	Amenorreia (G3/4: NA)		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (G3/4: 10,0%); Pirexia (G3/4: NA); Edema periperal (G3/4: 0,2%)		

Medicamento já não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso (G3/4: 0%); Diminuição do peso (G3/4: 0,2%)	

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

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

Cardiopatias
No estudo TAX 316, 26 doentes (3,5%) no braço TAC e 17 doentes (2,3%) no braço FAC sofreram de insuficiência cardíaca congestiva. A todos os doentes, excepto a um em cada braço, foi-lhes diagnosticada ICC mais de 30 dias após o período de tratamento. Dois doentes no braço TAC e 4 doentes no braço FAC morreram devido a insuficiência cardíaca.
No estudo GEICAM 9805, 3 doentes (0,6%) no braço TAC e 3 doentes (0,6%) no braço FAC desenvolveram insuficiência cardíaca congestiva durante o período de acompanhamento. Um doente no braço TAC morreu devido a cardiomiopatia dilatada.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
No estudo TAX316, foi notificada alopécia persistindo durante o período de acompanhamento após o final da quimioterapia, em 687 de 744 doentes TAC e em 645 de 736 doentes FAC.
No final do período de acompanhamento (mediana actual do tempo de seguimento de 96 meses), foi observada alopécia contínua em 29 doentes TAC (3,9%) e 16 doentes FAC (2,2%).
No estudo GEICAM 9805, a alopécia persistiu durante o período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses) e foi observada continuamente em 49 doentes (9,2%) no braço TAC e 35 doentes (6,7%) no braço FAC. A alopécia relacionada com o medicamento em estudo, começou ou piorou em 42 doentes (7,9%) no braço TAC e 30 doentes (5,8%) no braço FAC durante o período de acompanhamento.

Doenças dos órgãos genitais e da mama
Observou-se amenorreia contínua no tempo mediano de acompanhamento em 121 dos 202 doentes com amenorreia no final da quimioterapia no estudo TAX316.
No estudo GEICAM 9805, a amenorreia persistiu durante o período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses) e foi observada continuamente em 18 doentes (3,4%) no braço TAC e 5 doentes (1,0%) no braço FAC.

Perturbações gerais e alterações no local de administração
No estudo TAX316, observou-se o aparecimento de edema periférico contínuo durante o tempo de acompanhamento em 19 doentes dos 119 doentes com edema periférico no braço TAC e em 4 doentes dos 23 doentes com edema periférico no braço FAC.
No estudo GEICAM 9805, observou-se o desenvolvimento de linfoedema em 4 dos 5 doentes no braço TAC e em 1 dos 2 doentes no braço FAC no final da quimioterapia, e não foi solucionado durante o período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses). A alopécia persistiu durante o período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses) e foi observada continuamente em 12 doentes (2,3%) no braço TAC e 4 doentes (0,8%) no braço FAC.

Medicamento não autorizado

Leucemia aguda / Síndrome de mielodisplasia
Ao fim de 10 anos de acompanhamento no estudo TAX316, foi notificada leucemia aguda em 4 dos 744 doentes TAC e em 1 dos 736 doentes FAC. Síndrome de mielodisplasia foi notificada em 2 dos 744 doentes TAC e em 1 dos 736 doentes FAC .
Ao fim de 10 anos de acompanhamento no estudo GEICAM 9805, observou-se ocorrência de leucemia aguda em 1 dos 532 (0,2%) doentes no braço TAC. Não houve notificação de casos em doentes no braço FAC. Não houve doentes diagnosticados com síndroma de mielodisplasia em qualquer grupo de tratamento

Complicações neutropénicas
A tabela seguinte mostra que a incidência de neutropenia de Grau 4, neutropenia febril e infecção neutropénica foi reduzida em doentes que 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 s (n = 111) n (%)	**Com profilaxia primária 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)

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

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	**Reacções adversas muito frequentes**	**Reacções adversas frequentes**
Infecções e infestações	Infecção neutropénica; Infecção (G3/4: 11,7%)	
Doenças do sangue e sistema linfático	Anemia (G3/4: 20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Trombocitopenia (G3/4: 8,8%); Neutropenia febril	
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade (G3/4: 1,7%)	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 8,7%)	Tonturas (G3/4: 2,3%); Neuropatia motora periférica (G3/4: 1,3%)
Afecções oculares		Aumento do lacrimejo (G3/4: 0%)
Afecções do ouvido e do labirinto		Alteração da audição (G3/4: 0%)
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 1,0%)
Doenças gastrointestinais	Diarrea (G3/4: 19,7%); Nausea (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%)

Medicamento já não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia (G3/4: 4,0%)	Erupção cutânea / Prurido (G3/4: 0,7%); Alterações das unhas (G3/4: 0,7%); Descamação cutânea (G3/4: 0%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Letargia (G3/4: 19,0%); Febre (G3/4: 2,3%); Retenção de fluidos (grave/com risco de vida: 1%)	

Descrição das reações adversas selecionadas no adenocarcinoma gástrico para docetaxel 75 mg/m² em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo

Doenças do sangue e sistema linfático
A neutropenia febril e a infecção neutropénica ocorreram em 17,2% e 13,5% dos doentes 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).

Lista tabelada de reações adversas no carcinoma da cabeça e do pescoço para docetaxel 75 mg/m² em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo

- Indução quimioterapêutica seguida de radioterapia (TAX 323)

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Infecções e infestações	Infecção (G3/4: 6,3%); Infecção neutropenica		
Neoplasias benignas e malignas (incluindo quistos e pólipos)		Dor oncológica (G3/4: 0,6%)	
Doenças do sangue e sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 76,3%); Anemia (G3/4: 9,2%); Trombocitopenia (G3/4: 5,2%)	Neutropenia febril	
Doenças do sistema imunitário		Hypersensibilidade (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; Conjunctivite	
Afecções do ouvido e do labirinto		Alteração da audição	
Cardiopatias		Isquemia miocárdica (G3/4:1,7%)	Arritmia (G3/4: 0,6%)

Medicamento já não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Vasculopatias		Alterações venosas (G3/4: 0,6%)	
Doenças gastrointestinais	Nausea (G3/4: 0,6%); Estomatite (G3/4: 4,0%); Diarreia (G3/4: 2,9%); Vomitos (G3/4: 0,6%)	Obstipação; Esofagite/disfagia/ odinofagia (G3/4: 0,6%); Dor abdominal; Dispepsia; Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,6%)	
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Alopécia (G3/4: 10,9%)	Erupção cutânea com prurido; Pele seca; Descamação cutânea (G3/4: 0,6%)	
Doenças dos orgãos genitais e da mama		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 Fluidos; Edema		
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso	

- Indução quimioterapêutica seguida de quimioradioterapia (TAX 324)

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Infecções e infestações	Infecção (G3/4: 3,6%)	Infecção neutropénica	
Neoplasias benignas e malignas (incluindo quistos e pólipos)		Dor Oncologica (G3/4: 1,2%)	
Doenças do sangue e sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anemia (G3/4: 12,4%); Trombocitopenia (G3/4: 4,0%); Neutropenia febril	Neutropenia febril	
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia/Parosmia (G3/4: 0,4%); Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 1,2%)	Tonturas (G3/4: 2,0%); Neuropatia motora periferica (G3/4: 0,4%)	
Afecções oculares		Aumento do lacrimejo	Conjunctivite
Afecções do ouvido e do labirinto	Alteração da audição (G3/4: 1,2%)		

Medicamento já não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 2,0%)	Isquémia miocárdica
Vasculopatias			Alterações venosas
Doenças gastrointestinais	Nausea (G3/4: 13,9%); Estomatite (G3/4: 20,7%); Vomitos (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 musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Alopécia (G3/4: 4,0%); Erupção cutânea com prurido	Pele seca; Descamação	
Doenças dos orgãos genitais e da mama		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 Fluidos (G3/4: 1,2); Edema (G3/4: 1,2%)		
Exames complementares de diagnóstico	Perda de peso		Aumento de peso

Experiência pós-comercialização

Neoplasias benignas e malignas (incluindo quistos e pólipos)
Casos muito de leucemia aguda mielóide e síndroma mielodisplástico foram notificados em associação com o docetaxel quando administrado em combinação com outros agentes de quimioterapia e/ou radioterapia.

Doenças do sangue e sistema linfático
Foram notificadas supressão da medula óssea e outras 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. Foram notificados casos de edema macular cistóide (EMC) em doentes sob terapêutica com docetaxel.

Medicamento já não autorizado

Afecções do ouvido e do labirinto
Foram notificados raramente casos de ototoxicidade, afecções de audição e/ou perda de audição.

Cardiopatias
Foram notificados casos raros de enfarte do miocárdio.

Vasculopatias
Foram notificados raramente episódios de tromboembolismo venoso.

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

Doenças gastrointestinais
Foram notificados episódios raros de desidratação em consequência de acontecimentos gastrointestinais, perfurações gastrointestinais, colite isquémica, colite e enterocolite neutropénica. Foram notificados casos raros de íleus e obstrução intestinal.

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

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Casos muito raros de lúpus eritematoso cutâneo e erupções bolhosas, tais como eritema multiforme, síndroma 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. Foram notificados casos de alopécia persistente.

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

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Fenómenos de reaparecimento dos efeitos da radiação foram notificados raramente. A retenção de líquidos não foi acompanhada de episódios agudos de oliguria ou hipotensão. Edema pulmonar e desidratação foram notificados raramente.

Doenças do metabolismo e da nutrição
Foram notificados casos de hiponatremia, principalmente associados a desidratação, vómitos e pneumonia.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Foram notificados alguns casos de sobredosagem. Não existe antídoto conhecido para a sobredosagem com docetaxel. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser mantido numa unidade especializada, com monitorização regular das funções vitais. Em caso de sobredosagem, é previsível a exacerbação

Medicamento já não autorizado

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: Citotóxicos que interferem com a tubulina, Código ATC: L01CD 02

Mecanismo de ação

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.

Efeitos farmacodinâmicos

O docetaxel demonstrou ser citotóxico *in vitro* relativamente a uma série de linhagens de células tumorais humanas e murinas e ainda em ensaios clonogénicos com células tumorais humanas de remoção recente. O docetaxel atinge elevadas concentrações intracelulares, com um longo tempo de permanência nas células. Além disso, verificou-se que o docetaxel era 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 estadio avançado.

Eficácia e segurança clínicas

Carcinoma da mama

Docetaxel em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida: terapêutica adjuvante

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

Dados de um estudo multicêntrico aberto aleatorizado suportam o uso de docetaxel para o tratamento adjuvante de doentes com cancro de mama operável nó positivo e KPS≥80%, entre 18 e 70 anos de idade. Após a estratificação de acordo com o número de nodulos positivos (1 3, 4 +), 1491 doentes foram aleatorizados para receber ou docetaxel 75 mg/m² administrado uma hora após a doxorrubicina 50 mg / m² e ciclofosfamida 500 mg/m² (braço TAC), ou doxorrubicina 50 mg /m² seguido por fluorouracil 500 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg / m² (braço FAC). Ambos os regimes foram administrados uma vez a cada três semanas durante 6 ciclos. Docetaxel foi administrado como uma infusão de 1 hora, todos os outros medicamentos foram dadas como bolus intravenoso no dia um. G-CSF foi administrado como profilaxia secundária para 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.

Medicamento já não autorizado

Foram realizadas duas análises interinas e uma análise final. A primeira análise interina foi planeada 3 anos após a data em que metade do recrutamento para o estudo foi feita. A segunda análise interina foi realizada após 400 eventos SLD terem sido registados na globalidade, o que levou a um tempo mediano de acompanhamento de 55 meses. A análise final foi realizada quando todos os doentes concluíram os 10 anos de visita de acompanhamento (caso não tenham tido um evento SLD ou tenham anteriormente deixado de ser acompanhados). A sobrevivência livre de doença (SLD) foi o objectivo de eficácia primário e a sobrevivência global (SG) foi o objectivo de eficácia secundário.

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

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

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

		Sobrevivência livre de doença			**Sobrevivência global**		
Sub-grupos de doentes	Número de doentes	Índice de causalidade*	IC 95%	p =	Indice de causalidade*	IC 95%	p =
Nº de gânglios positivos							
Global	745	0,80	0,680,93	0,0043	0,74	0,610,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,580,91	0,0047	0,62	0,460,82	0,0008
4+	278	0,87	0,701,09	0,2290	0,87	0,671,12	0,2746

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

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

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

Medicamento já não autorizado

tratamento de radiação adjuvante que foi dado a 57,3% dos doentes que receberam TAC e a 51,2% dos doentes que receberam FAC.

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

No tempo mediano de acompanhamento de 77 meses, ficou demonstrada a sobrevivência livre de doença, significativamente mais longa, nos doentes do braço TAC em comparação com os do braço FAC. Os doentes tratados com TAC tiveram uma redução de 32% do risco de recidiva quando comparados com os tratados com FAC (índice de causalidade =0,68, 95% CI (0,490,93) p=0,01). No tempo mediano de acompanhamento de 10 anos e 5 meses, doentes tratados com TAC tiveram uma redução de 16,5% do risco de recidiva quando comparados com os tratados com FAC (índice de causalidade =0,84, 95% CI (0,65-1,08), p=0,1646). Os dados de SLD não foram estatisticamente significativos mas ainda foram associados a uma tendência positiva a favor do TAC.

No tempo mediano de acompanhamento de 77 meses, a sobrevivência global (SG) foi mais longa no braço TAC em doentes tratados com TAC havendo uma redução de 24% do risco de morte comparado com a FAC (índice de causalidade = 0,76, 95% CI (0,461,26) p=0,29). No entanto, a distribuição da SG não foi significativamente diferente entre os dois grupos.
No tempo mediano de acompanhamento de 10 anos e 5 meses, doentes tratados com TAC tiveram um redução de 9% do risco de morte quando comparados com os doentes tratados com FAC (índice de causalidade =0,91, 95% CI (0,63-1,32)).
A taxa de sobrevivência foi de 93,7% no braço TAC e 91,4% no braço FAC, à data de 8 anos de acompanhamento, e 91,3% no braço TAC e 89% no braço FAC, à data de 10 anos de acompanhamento.

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

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

Análise de subgrupoTratamento adjuvante em doentes com carcinoma da mama com gânglios negativos (Análise Intenção de Tratar)

Sub-grupos de doentes	**Nº de doentes no grupo TAC**	**Sobrevivência livre de doença**	
		Índice de causalidade*	**95% CI**
Global	539	0,68	0,490-93
Categoria Idade 1			
< 50 anos	260	0,67	0,431,05
≥ 50 anos	279	0,67	0,431,05
Categoria Idade 2			
< 35 anos	42	0,31	0,110,89
≥ 35 anos	497	0,73	0,521,01
Estado do receptor hormonal			
Negativo	195	0,7	0,451,1
Positivo	344	0,62	0,40,97

Medicamento já não autorizado

Sub-grupos de doentes	Nº de doentes no grupo TAC	Sobrevivência livre de doença	
		Índice de causalidade*	95% CI
Dimensão do Carcinoma			
≤ 2 cm	285	0,69	0,431,1
> 2 cm	254	0,68	0,451,04
Grau histológico			
Grau1 (inclui grau não avaliado)	64	0,79	0,242,6
Grau2	216	0,77	0,461,3
Grau 3	259	0,59	0,390,9
Estado Menopausico			
Pré-Menopausa	285	0,64	0,401
Pos-Menopausa	254	0,72	0,471,12

*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]				
Não	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,4341,459)	0,4593
Sim	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,420,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida
FAC = 5fluorouracilo, doxorrubicina e ciclofosfamida
CIintervalo de confiança,
ERreceptor 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 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).

Medicamento não autorizado

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 foi randomizado 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%).

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/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%: 33,442,1) no braço AT e de 31,9 semanas (IC 95% : 27,436,0) 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%: 52,865,9) 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 ≤20% da Fracção de Ejecção Ventricular Esquerda (LVEF) absoluta (13,1% versus 6,1%), diminuição ≤30% da LVEF absoluto (6,2% versus 1,1%).

Morte tóxica ocorreu num doente no braço AT (insuficiência cardíaca congestiva), e em 4 doentes no braço AC (1 devido a choque séptico e 3 devido a insuficiência cardíaca congestiva). Em ambos os braços, a qualidade de vida medida pelo questionário EORTC foi comparável e estável durante o tratamento e período de seguimento.

Docetaxel 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 receberam 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 foi testada usando a hibridização por fluorescência in-situ (FISH). Neste estudo, 87% dos doentes tinham doença que era IHC 3+, e

Medicamento já não autorizado

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) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
TTP mediano(meses) (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Sobrevivência mediana (meses) (95% CI)	30,5[2] (26,8-ne)	22,1[2] (17,6-28,9)

TTP = tempo até progressão; "ne" indica que não pode ser estimado ou que não foi ainda alcançado.
1 Grupo total de análise (intenção de tratar)
2 Sobrevivência mediana estimada

Docetaxel 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/m^2 de sob a forma de uma perfusão intravenosa com duração de 1 hora, de 3 em 3 semanas) e capecitabina (1.250 mg/m^2 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/m^2 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.

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

Num estudo de fase III, 1.218 doentes com Cancro do Pulmão de Células Não Pequenas (NSCLC) em estadio IIIB não operável ou IV, com índice de Karnofsky de 70% ou superior e que não receberam quimioterapia anterior para esta situação, foram randomizados para receberem 75 mg/m² de docetaxel (T) em perfusão de 1 hora seguido imediatamente por 75 mg/m² de cisplatina (Cis) durante 30-60 minutos, de 3 em 3 semanas (TCis), ou 75 mg/m² de docetaxel em perfusão de 1 hora em associação com carboplatina (AUC 6 mg/ml.min) durante 30-60 minutos, de 3 em 3 semanas, ou 25 mg/m² de

Medicamento não autorizado

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

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 ano (%)	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 (estadio 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 Karnosfky. 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/m^2 de 3 em 3 semanas durante 10 ciclos.
• Docetaxel 30 mg/m^2 administrados semanalmente durante as primeiras 5 semanas num ciclo de 6 semanas durante 5 ciclos.
• Mitoxantrona 12 mg/m^2 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:

Medicamento já não autorizado

Objectivo	Docetaxel 3 em 3 semanas	Docetaxel semanal	Mitoxantrona 3 em 3 semanas
Número de doentes	335	334	337
Sobrevivência média (meses)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,021,2)	(15,719,0)	(14,418,6)
Índice de causalidade	0,761	0,912	--
95% CI	(0,6190,936)	(0,7471,113)	--
Valor p† *	0,0094	0,3624	--
Número de doentes	291	282	300
Taxa de resposta PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,551,3)	(41,953,9)	(26,437,3)
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	(27,142,7)	(24,039,1)	(15,528,9)
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	(7,218,6)	(4,214,2)	(3,012,1)
p-value*	0,1112	0,5853	--

† Teste de ordenação logarítmica estratificada
*Limiar para significado estatístico = 0,0175
**PSA: Antigénio Específico da Próstata

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

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

Adenocarcinoma gástrico

Um estudo clínico multicêntrico, aberto e randomizado foi realizado para avaliar a segurança e eficácia de docetaxel no tratamento de doentes com adenocarcinoma gástrico metastizado, incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica, que não tinham recebido quimioterapia prévia para a doença metastásica. Um total de 445 doentes com índice de Karnofsky > 70% foi tratado com docetaxel (T) (75 mg/m^2 no dia 1) em associação com cisplatina (C) (75 mg/m^2 no dia 1) e 5-fluorouracilo (F) (750 mg/m^2 por dia durante 5 dias) ou em associação com cisplatina (100 mg/m² no dia 1) e 5-fluorouracilo (1000 mg/m^2 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 significamente maior (p = 0,0004) no braço TCF. A sobrevivência global foi também significamente maior (p = 0,0201) no braço TCF com um risco de redução de mortalidade de 22,7%. Os resultados de eficácia estão resumidos no quadro seguinte:

Eficácia de docetaxel no tratamento de doentes com adenocarcinoma gástrico

Objectivo	**TCF** **n = 221**	**CF** **n = 224**
TTP Mediana (meses) (95% CI)	5,6 (4,865,91)	3,7 (3,454,47)
Indice de causalidade (95% CI) *valor p-	1,473 (1,1891,825) 0,0004	

Medicamento já não autorizado

Objectivo	**TCF** **n = 221**	**CF** **n = 224**
Sobrevivência Mediana(meses) (95% CI) Estimativa de 2 anos (%)	9,2 (8,3810,58) 18,4	8,6 (7,169,46) 8,8
Índice de causalidade (95% CI) *valor p	1,293 (1,0411,606) 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 beneficio 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 Karnosfky (p = 0,0088) em comparação com os doentes tratados com CF.

Medicamento já não autorizado

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) foram avaliadas 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/m^2 seguido por cisplatina (P) 75 mg/m^2 seguida de 5fluorouracilo (F) 750 mg/m^2 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* (≥ 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/m^2 seguida de 5fluorouracilo1000 mg/m^2 (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* (≥ 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 inter 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 (10,114,0)	8,3 (7,49,1)
Índice de causalidade ajustada (IC 95%) *Valor p	0,70 (0,550,89) 0,0042	
Sobrevivência mediana (meses) (IC 95%)	18,6 (15,724,0)	14,5 (11,618,7)
Taxa de risco (CI 95%) **valor p	0,72 (0,560,93) 0,0128	
Melhor resposta global à quimioterapia (%) (CI 95%)	67,8 (60,474,6)	53,6 (46,061,0)
***valor p	0,006	
Melhor resposta global à quimioterapia [quimioterapia +/- radioterapia] (%) (IC 95%)	72,3 (65,178,8)	58,6 (51,065,8)
***Valor p	0,006	
Duração mediana da resposta à quimioterapia +/- radioterapia (meses) (IC 95%)	n = 128 15,7 (13,424,6)	n = 106 11,7 (10,217,4)
Índice de causalidade (95% CI) **valor p	0,72 (0,520,99) 0,0457	

Um índice de causalidade inferior a 1 é favorável ao regime terapêutico docetaxel + cisplatina + 5-FU
*Modelo Cox (ajustamento para a localização primária do tumor, estadios clínicos T e N e PSOMS)
**Teste Logrank
***Teste Qui-quadrado

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

Parâmetros de benefício clínico
A escala de desempenho, sub-escala 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 álgica melhorou em ambos os grupos durante o tratamento, indicando uma gestão adequada da dor.

Medicamento já não autorizado

- 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) foram avaliadas 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/m^2 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 5fluorouracilo (F) 1000 mg/m^2/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/m^2 numa perfusão intravenosa com duração de 30 minutos a três horas no dia 1, seguido de perfusão intravenosa contínua de 5fluorouracilo (F) 1.000 mg/m^2/dia do dia 1 ao dia 5. Os ciclos foram repetidos a cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos os doentes que não manifestaram progressão da doença deveriam receber CRT de acordo com o protocolo (PF/CRT). Os doentes em ambos os braços de tratamento seriam sujeitos a 7 semanas de CRT seguida de indução quimioterapêutica com um intervalo mínimo de 3 semanas, nunca excedendo 8 semanas após o início do último ciclo (dia 22 a dia 56 do último ciclo). Durante a radioterapia, foi administrada semanalmente carboplatina (AUC 1,5) por perfusão intravenosa com a duração de uma hora, num máximo de 7 doses. A radiação foi administrada através de um equipamento de megavoltagem utilizando um fracionamento de uma vez por dia (2 Gy por dia, 5 dias por semana durante 7 semanas, para uma dose total de 70-72 Gy). Após a finalização do CRT, poderá considerar-se em qualquer altura a cirurgia no local primário da doença e/ou pescoço. Todos os doentes do braço do estudo que continha docetaxel receberam antibióticos como terapêutica 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) = 0,540,90) 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 0,560,90; teste de log-rank p = 0,004. Os resultados relativos á eficácia encontram-se na tabela abaixo:

Medicamento já não autorizado

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 progressão da sobrevivência livre de doença (meses) (IC 95%)	70,6 (49,0NA)	30,1 (20,951,5)
Índice de causalidade ajustada (IC 95%) *Valor p	0,70 (0,540,90) 0,0058	
PFS Mediana (meses) (IC 95%)	35,5 (19,3NA)	13,1 (10,620,2)
Índice de causalidade ajustada (IC 95%) *Valor p	0,71 (0,560,90) 0,004	

Objectivo	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Melhor resposta global à quimioterapia (%) (CI 95%)	71,8 (65,877,2)	64,2 (57,970,2)
***valor p	0,070	
Melhor resposta global à quimioterapia [quimioterapia +/- radioterapia] (%) (IC 95%)	76,5 (70,881,5)	71,5 (65,577,1)
***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
NAnão aplicável

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A farmacocinética do docetaxel foi avaliada em doentes com carcinomas incluídos nos estudos da fase I, após administração de 20-115 mg/m². O perfil cinético do docetaxel é independente da dose e corresponde a um modelo de farmacocinética de três compartimentos com 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.

Distribuição

Após a administração de uma dose de 100 mg/m^2 numa perfusão de uma hora obtém-se uma concentração plasmática máxima de 3,7 µg/ml com uma AUC correspondente a 4,6 h·µg/ml. Os valores médios para a depuração total e para o volume de distribuição no estado de equilíbrio foram de 21 l/h/m² e 113 l, respectivamente. A variação inter-individual na depuração total foi cerca de 50%. O docetaxel está ligado às proteínas plasmáticas em mais de 95%.

Eliminação

Realizou-se um estudo com ^{14}C-docetaxel em três doentes com carcinomas. O docetaxel foi eliminado tanto pela urina como pelas fezes, após metabolismo oxidativo do grupo éster ter butilo mediado pelo citocromo P450; ao fim de sete dias, as excreções urinária e fecal corresponderam a cerca de 6% e 75% da 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.

Populações especiais

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

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

Medicamento já não autorizado

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

Tratamento em associação

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

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

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

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

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foi estudado o potencial carcinogénico do docetaxel.

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

Etanol anidro
Polissorbato 80.
Ácido cítrico (ajustamento de pH)

Medicamento já não autorizado

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Frasco para injectáveis não aberto
12 meses

Após a abertura do frasco para injectáveis
Cada frasco para injectáveis é para uso individual e deve ser utilizado imediatamente após a abertura. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação são de responsabilidade do utilizador.

Uma vez adicionado ao saco de perfusão
Do ponto de vista microbiológico, a diluição deve ocorrer em condições controladas e assépticas eo medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação são de responsabilidade do utilizador.

Uma vez adicionado, como recomendado no saco de perfusão não-PVC, a solução para perfusão de docetaxel, se armazenado abaixo de 25° C, é estável durante 6 horas. Deve ser usado dentro de 6 horas (incluindo a uma hora de infusão administração intravenosa).

Além disso, física e química em uso estabilidade da solução de infusão preparada conforme recomendado tem sido demonstrada em não-PVC sacos até 48 horas, quando conservada entre 2° C a 8° C.

Docetaxel solução para perfusão é supersaturada, pois pode cristalizar ao longo do tempo. Se os cristais aparecem, a solução não deve mais ser usada e deve ser descartada.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

Para condições de conservação da solução diluída, ver a secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injectáveis de 10 ml de vidro transparente tipo I com uma rolha de borracha bromobutílica com selo de alumínio e tampa flip-off de plástico, contendo 4 ml de concentrado para solução para perfusão.

Caixa com 1 frasco para injectáveis ou 5 frascos para injectáveiss.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

Se o Docetaxel Mylan concentradoou a solução para perfusão entrarem em contacto com a pele, lave-a imediata e cuidadosamente com água e sabão. Se o Docetaxel Mylan concentrado ou a solução para

Medicamento já não autorizado

perfusão entrarem em contacto com membranas mucosas, lave-as imediatamente e cuidadosamente com água.

Preparação da solução para administração intravenosa

Preparação da solução para perfusão

Mais de um frasco para injectáveis pode ser necessário para obter a dose requerida para o doente. Com base na dose necessária para o doente, expressa em mg, retire assepticamente o volume correspondente de concentrado para solução contendo 20 mg/ml de docetaxel do número apropriado de frasco para injectáveis cutilizando seringas graduadas com uma agulha 21G. Por exemplo, uma dose de 140 mg de docetaxel requer 7 ml de concentrado de docetaxel para solução para perfusão. Injectar o volume necessário de concentrado para solução para um saco de perfusão de 250 ml ou frasco para injectáveis contendo solução de glicose 5% ou cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para perfusão. Se uma dose maior que 190 mg de docetaxel é necessário, utilize um volume superior de veículo de modo que a concentração de 0,74 mg/ml de docetaxel não seja ultrapassado.
Misture o saco ou frasco para injectáveis de perfusão manualmente usando um movimento de rotação.

A solução no saco de perfusão deve ser utilizada durante um período de 6 horas a temperatura ambiente inferior a 25°C e condições normais de iluminação, incluindo a infusão de uma hora para o doente.

Tal como acontece com todos os produtos parenterais, Docetaxel Mylan concentrado para solução ou a solução diluída para solução para perfusão deve ser inspeccionada visualmente antes do uso, soluções contendo um precipitado deve ser descartado.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
France

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/748/003 - 1 frasco
EU/1/11/748/004 - 5 frascos

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

Data da primeira autorização: 31 de janeiro de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 20 mg de docetaxel (anidro).
Um frasco para injectáveis de 10 ml de concentrado contém 200 mg de docetaxel.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 395 mg de etanol anidro.

Um frasco para injectáveis de 10 ml do concentrado contém 3,95 g de etanol anidro.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

O concentrado é amarelo pálido ou amarelo-acastanhado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Carcinoma da mama

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

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

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

O Docetaxel Mylan 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.

Medicamento já não autorizado

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

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

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

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

Carcinoma da cabeça e pescoço
O Docetaxel Mylan 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 (p.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/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.

Medicamento já não autorizado

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 prémedicação 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/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 5fluorouracilo 1.000 mg/m²/dia em perfusão contínua do dia 1 ao dia 4. Este regime é administrado a cada 3 semanas durante 3 ciclos. Após a finalização da quimioterapia, os doentes deverão receber quimioradioterapia.

Para ajustes de posologia de cisplatina e 5fluorouracilo, 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 ≥ 1.500 /mm^3.

Medicamento já não autorizado

Nos doentes que tenham experimentado neutropenia febril, contagem de neutrófilos <500/mm³ 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/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 (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/mm³, ou em doentes que manifestaram neutropenia febril, ou em doentes com toxicidades não hematológica graves, a dose de docetaxel nos ciclos subsequentes deve ser reduzida para 65 mg/m². Para os ajustes da dose de cisplatina, ver o resumo das características do medicamento correspondente.

Em associação com a capecitabina
- Para os ajustes da dose de capecitabina quando associada com docetaxel, consulte o resumo das características do medicamento da capecitabina.
- Para os doentes que desenvolvam pela primeira vez toxicidade de Grau 2 que persista até à altura do tratamento seguinte com docetaxel/capecitabina, deve-se adiar o tratamento até resolução para Grau 01, 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 01, 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 /mm^3 e de plaquetas para> 100.000/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):

Medicamento já não autorizado

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 5fluorouracilo, 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 (p.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/m^2 (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 5fluorouracilo 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 compromisso hepático tratados com docetaxel em terapêutica de associação nas outras indicações.

População pediátrica
A segurança e eficácia de docetaxel no carcinoma nasofaríngico em crianças com idade entre 1 mês e menos de 18 anos ainda não foi estabelecida.
Não existe utilização relevante de docetaxel 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 nasofaríngico menos diferenciado de tipo II e III.

População idosa
Com base nos resultados de farmacocinética obtidos, não há quaisquer instruções especiais para a utilização do docetaxel na população idosa. Em associação com a capecitabina, em doentes com 60 ou mais anos de idade, recomenda-se uma redução da dose de capecitabina para 75% (ver o resumo das características do medicamento da capecitabina).

4.3 Contra-indicações

Reacções de hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1..

O docetaxel não pode ser administrado em doentes com contagens basais de neutrófilos <1.500 células/mm^3.

Medicamento já não autorizado

O docetaxel não pode ser administrado em doentes com compromisso hepático 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 (p.ex. 8 mg 12/12 horas) durante 3 dias, com início no dia anterior à administração do docetaxel, salvo se contra-indicada, pode reduzir a incidência e a gravidade da retenção de líquidos, bem como a gravidade das 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 $\geq \geq 1.500$ /mm^3 (ver a secção 4.2).

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

Em doentes tratados com docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo (TCF), a taxa de ocorrência de neutropenia febril e 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 doxorrubicina 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, instituindose 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

Medicamento já não autorizado

seguida de descamação que levaram à interrupção ou suspensão do tratamento com docetaxel (ver a secção 4.2).

Retenção de líquidos

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

Doenças Respiratórias

Síndrome de dificuldade respiratória aguda, pneumonia intersticial/pneumonite, doença pulmonar intersticial, fibrose pulmonar e insuficiência respiratória têm sido notificados e podem ser associados a morte. Foram notificados casos de pneumonite por radiação em doentes a fazer radioterapia concomitante.
Em caso de desenvolvimento de novos sintomas pulmonares ou agravamento, os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente, avaliados de imediato e tratados apropriadamente. É recomendada a interrupção da terapêutica com docetaxel até ao diagnóstico ser conhecido. O início precoce dos cuidados paliativos podem ajudar a melhorar o estado do doente. O benefício de reiniciar o tratamento com docetaxel deve ser cuidadosamente avaliado.

Doentes com 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 >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 5fluorouracilo 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 compromisso hepático tratados com docetaxel, em terapêutica de associação nas outras indicações.

Doentes com compromisso renal

Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso 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 (doxorrubicina e epirrubicina). Esta pode ser moderada a grave e tem sido associada a morte (ver secção 4.8).
Quando os doentes são candidatos ao tratamento com docetaxel em associação com trastuzumab, devem ser sujeitos a uma avaliação cardíaca inicial. A função cardíaca deve ser também monitorizada durante o tratamento (p.ex. de três em três meses) para ajudar a identificar doentes que possam desenvolver disfunções cardíacas. Para mais detalhes consulte o resumo das características do medicamento de trastuzumab.

Medicamento já não autorizado

Afeções oculares

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

Outros

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

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

Precauções adicionais para uso no tratamento adjuvante do carcinoma da mama

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

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(ICC)
Os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas de insuficiência cardíaca congestiva durante o tratamento e o período de acompanhamento. Em doentes tratados com o regime TAC, para nódulos positivos do cancro da mama, o risco de ocorrência de ICC evidenciou ser mais elevado durante o primeiro ano de tratamento (ver secção 4.8 e 5.1).

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+ nódulos
Como os benefícios observados nos doentes com 4+ nódulos não foi estatisticamente significativa na taxa de sobrevivência livre de doença (DFS) e na taxa global de sobrevivência (OS) o risco/benefício positivo do TAC para os doentes com 4+ nódulos não foi completamente demonstrado na análise final (ver secção 5.1).

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

Dos 333 doentes tratados com docetaxel de três em três semanas num estudo no carcinoma da próstata, 209 doentes tinham idade igual ou superior a 65 anos e 68 doentes tinham mais de 75 anos. Nos doentes tratados com docetaxel de 3 em 3 semanas, a incidência de consequentes alterações nas unhas ocorreu com uma frequência ≥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 ≥10 % mais elevada em doentes com idade igual ou superior a 75 anos face aos doentes com menos de 65 anos.

Medicamento já não autorizado

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

Excipientes

Este medicamento contém 50% vol em etanol (álcool), i.e. até 3,95 g por frasco para injectáveis, equivalente a 100 ml de cerveja ou a 40 ml de vinho por frasco para injectáveis.
Prejudicial para os doentes que sofrem de alcoolismo. Isto deve ser tido em consideração em mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e grupos de alto risco, como doentes com doença hepática ou epilepsia.

A quantidade de álcool neste medicamento pode alterar o efeito de outros medicamentos.

A quantidade de álcool neste medicamento pode prejudicar a capacidade do doente de conduzir ou utilizar máquinas.

4.5 Interacções 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 P4503A (e assim possam inibir a enzima competitivamente), tais como ciclosporina, cetoconazol e eritromicina. Por conseguinte, deverão tomar-se precauções no tratamento de doentes com esta terapêutica concomitante, visto haver um potencial para uma interacção significativa.

Em caso de combinação com inibidores do CYP3A4, a ocorrência de reacções adversas ao docetaxel pode aumentar, como resultado do metabolismo reduzido. Se a utilização concomitante de um inibidor forte do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina e voriconazol) não puder ser evitada, é recomendada uma monitorização clínica e um ajuste da dose de docetaxel durante o tratamento com o inibidor forte do CYP3A4 (ver secção 4.4). Num estudo farmacocinético com 7 doentes, a co-administração de docetaxel com o inibidor forte do CYP3A4 cetoconazol leva a uma diminuição significativa da depuração do docetaxel de 49%.
A farmacocinética do docetaxel na presença de prednisona foi estudada em doentes com carcinoma da próstata metastático. O docetaxel é metabolizado pelo CYP3A4 e a prednisona é conhecida como indutor do CYP3A4. Não se observou qualquer efeito estatisticamente significativo da prednisona sobre a farmacocinética do docetaxel.

O docetaxel tem uma elevada ligação às proteínas (>95%). Embora a possível interacção *in vivo* do docetaxel com outros medicamentos administrados concomitantemente não tenha sido investigada formalmente, as interacções *in vitro* com agentes fortemente ligados às proteínas tais como eritromicina, difenidramina, propanolol, 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 coadministração. 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.

Medicamento já não autorizado

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existe informação sobre o uso de docetaxel em mulheres grávidas. O docetaxel demonstrou ser embriotóxico e fetotóxico em coelhos e ratos, e reduziu a fertilidade em ratos. Tal como outros medicamentos citotóxicos, o docetaxel pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. Portanto, o docetaxel não deve ser administrado durante a gravidez a menos que tal seja claramente indicado.
As mulheres em idade fértil tratadas com docetaxel devem ser aconselhadas a não engravidar e a avisarem o médico assistente imediatamente caso isso aconteça.

Amamentação

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

Contracepção em homens e mulheres

Deverá ser utilizado um método contraceptivo eficaz durante o tratamento.

Fertilidade

Nos estudos não clínicos, o docetaxel demonstrou efeitos genotóxicos, podendo alterar a fertilidade masculina (ver secção 5.3). Consequentemente, os homens a ser tratados com docetaxel são aconselhados a não conceber uma criança durante o tratamento e até pelo menos 6 meses após o fim da terapêutica, bem como a aconselhar-se sobre a conservação de esperma antes de iniciar o tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança para todas as indicações

As 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 (apresentamse 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 (apresentamse 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 5fluorouracilo (apresentamse 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 5fluorouracilo (apresentamse os efeitos adversos clinicamente importantes relacionados com o tratamento).

Medicamento já não autorizado

Estas reacções foram descritas usando o Critério Comum de Toxicidade do NCI (grau 3 = G3; grau 3 4 = G34 = G3-4; grau 4 = G4) e os termos COSTART e os termos MedDRA. A frequência é definida como: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito raros (< 1/10.000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As 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, alopécia, naúseas, vómitos, 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 EAs graves (40% vs.31%) e EAs de Grau 4 (34% vs.23%) no braço da associação com trastuzumab em comparação com o docetaxel em monoterapia.

Na associação com capecitabina, são apresentados os efeitos indesejáveis mais frequentes relacionados com o tratamento (≥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 e fusão pleural, efusão pericárdica, ascite e aumento de peso. O edema periférico normalmente tem início nas

Medicamento já não autorizado

extremidades inferiores e pode generalizar-se com um aumento de peso igual ou superior a 3 kg. A retenção de líquidos é cumulativa em incidência e gravidade (ver a secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas no cancro da mama para docetaxel 100 mg/m^2 em monoterapia

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	**Reacções adversas muito frequentes**	**Reacções adversas frequentes**	**Reacçoes adversas pouco frequentes**
Infecções e infestações	Infecções (G3/4: 5,7%; incluindo sepsis e pneumonia, fatais em 1,7%)	Infecção associada com neutropenia G4 (G3/4: 4,6%)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G4: 76,4%); Anemia (G3/4: 8,9%); Neutropenia febril	Trombocitopenia (G4: 0,2%)	
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade (G3/4: 5,3%)		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia		
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3: 4,1%); Neuropatia motora periférica (G3/4: 4%); Disgeusia (grave: 0,07%)		
Cardiopatia		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Insuficiência cardíaca
Vasculopatias		Hipotensão; Hipertensão; Hemorragia	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia (grave: 2,7%)		
Doenças gastrointestinais	Estomatite (G3/4: 5,3%); Diarreia (G3/4: 4%); Náusea (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	Alopécia; Reacções cutâneas (G3/4: 5,9%); Alterações das unhas (graves: 2,6%)		
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (grave: 1,4%)	Artralgia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Retenção de líquidos (grave: 6,5%); Astenia (grave: 11,2%); Dor	Reacção no local de perfusão; Dor no peito sem envolvimento cardíaco (grave: 0,4%)	

Medicamento já não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Exames complementares de diagnóstico		G3/4 Aumento da bilirrubina sérica (< 5%); G3/4 Aumento da fosfatase alcalina sérica (< 4%); G3/4 Aumento da AST (< 3%); G3/4 Aumento da ALT (< 2%)	

Descrição das reações adversas selecionadas no cancro da mama com Docetaxel 100 mg /m^2 em monoterapia

Doenças do sangue e do sistema linfático
Raros: episódios hemorrágicos associados a trombocitopenia de grau 3/4.

Doenças do sistema nervoso
Quanto à reversibilidade existem dados disponíveis em 35,3% dos doentes que desenvolveram neurotoxicidade após o tratamento com docetaxel a 100 mg/m^2 em monoterapia. Estes efeitos foram reversíveis espontaneamente dentro de 3 meses.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Muito raros: um caso de alopécia 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/m^2 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/m^2) em doentes com pré-medicação comparativamente com doentes sem prémedicação (dose mediana cumulativa: 489,7 mg/m^2) foi no entanto notificado em alguns doentes durante os estadios iniciais da terapêutica.

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

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes
Infecções e infestações	Infecções (G3/4: 5%)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G4: 54,2%); Anemia (G3/4: 10,8%); Trombocitopenia (G4: 1,7%)	Neutropenia Febril
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (não grave)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 0,8%)	Neuropatia motora periférica (G3/4: 2,5%)
Cardiopatia		Arritmia (não grave)
Vasculopatias		Hipotensão

Medicamento já não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes
Doenças gastrointestinais	Nausea (G3/4: 3,3%); Estomatite (G3/4: 1,7%); Vomitos (G3/4: 0,8%); Diarreia (G3/4: 1,7%)	Obstipação
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Reacções cutânea (G3/4: 0,8%)	Alterações das unhas (grave: 0,8%)
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos		Mialgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (grave: 12,4%); Retenção de líquidos (grave: 0,8%); Dor	
Exames complementares de diagnóstico		G3/4 Aumento da bilirrubina sérica (< 2%)

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

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Infecções e infestações	Infecção (G3/4: 7,8%)		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G4: 91,7%); Anemia (G3/4: 9,4%); Neutropenia febril; trombocitopenia (G4: 0,8%)		
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (G3/4: 1,2%)	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Anorexia	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3: 0,4%)	Neuropatia motora periferica (G3/4: 0,4%)	
Cardiopatia		Insuficiência cardíaca; Arritmia (não grave)	
Vasculopatias			Hipotensão
Doenças gastrointestinais	Nauseas (G3/4: 5%); Estomatite (G3/4: 7,8%); Diarreia (G3/4: 6,2%); Vómitos (G3/4: 5%); Obstipação		
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Alterações das unhas (grave: 0,4%); Reacção cutânea (não grave)		
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos		Mialgia	

Medicamento já não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (grave: 8,1%); Retenção líquidos (grave: 1,2%); Dor	Reacção no local de perfusão	
Exames complementares de diagnóstico		G3/4 Aumento da bilirrubina sérica (< 2,5%); G3/4 Aumento da fosfatase alacalina (< 2,5%)	G3/4 Aumento da AST (< 1%); G3/4 Aumento da ALT (< 1%)

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

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário 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	Neutropenia (G4: 51,5%); Anemia (G3/4: 6,9%); Trombocitopenia (G4: 0,5%)	Neutropenia febril	
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade (G3/4: 2,5%)		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia		
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3: 3,7%); Neuropatia motora periférica (G3/4: 2%)		
Cardiopatia		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Insuficiência Cardíaca
Vasculopatias		Hipotensão (G3/4: 0,7%)	
Doenças gastrointestinais	Náusea (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	Alopécia; Alteração das unhas (grave: 0,7%); Reacção cutânea (G3/4:< 0,2%)		
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (grave: 0,5%)		

Medicamento já não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacções adversas pouco frequentes
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 perfusão; Dor	
Exames complementares de diagnóstico		G3/4 Aumento da bilirrubina sanguinea G3/4 (2,1%); Aumento da ALT G3/4 (1,3%)	Aumento da AST G3/4 (0,5%); G3/4 Aumento da fosfatase alcalina sanguínea (0,3%)

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

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes
Infecções e infestações	Neutropenia (G3/4: 32%); Neutropenia febril (inclui neutropenia associada a febre e a uso de antibióticos) or sepsis neutropénia	
Doenças do metabolismo e nutrição	Anorexia	
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	
Doenças do sistema nervoso	Parestesia; Cefaleias; Disgeusia; Hipoaestesia	
Afecções oculares	Aumento do lacrimejo; Conjuntivite	
Cardiopatia		Insuficiência Cardíaca
Vasculopatias	Linfoedema	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Epistaxis; Dor faringolaríngea; Nasofaringite; Dispnoea; Tosse; Rinorreia	
Doenças gastrointestinais	Nausea; Diarrea; Vómitos; Obstipação; Estomatite; Dispepsia; Dor Abdominal	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Eritema, Erupção cutânea; Alterações das unhas	
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia; Artralgia; Dor nas extremidades; dor nos ossos; dor nas costas	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia; edema periferico; Pirexia; Fadiga; Inflamação das mucosas; Dor, sintomas gripais; dor torácica; Arrepios	Letargia
Exames complementares de diagnóstico	Aumento de peso	

Medicamento já não autorizado

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

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 sub estimativa, 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).

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

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	**Reacções adversas muito frequentes**	**Reacções adversas frequentes**
Infecções e infestações		Candidíase oral (G3/4: < 1%)
Doenças do sangue e sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 63%); Anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopenia (G3/4: 3%)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 1%); Diminuição do apetite	Desidratação (G3/4: 2%)
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: < 1%); Parestesia (G3/4: < 1%)	Tonturas; Cefaleias (G3/4: <1%); Neuropatia periférica
Afecções oculares	Aumento da lacrimação	
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%); Nausea (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 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 musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (G3/4: 2%); Artralgia (G3/4: 1%)	Dor nas extremidades (G3/4: < 1%); Lombalgia (G3/4: 1%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (G3/4: 3%); Pirexia (G3/4: 1%); Fatida/fraqueza (G3/4: 5%); Edema periférico (G3/4: 1%)	Letargia; Dor

Medicamento não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes
Exames complementares de diagnóstico		Diminuição do peso; G3/4 Aumento da bilirrubina sanguinea (9%)

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

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

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

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Infecções e infestações	Infecção (G3/4: 2,4%); Infecção neutropénica (G3/4: 2,7%)		

Medicamento já não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Doenças do sangue e sistema linfático	Anemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Trombocitopenia (G3/4: 1,6%); Neutropenia febril (G3/4: NA)		
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (G3/4:0,6%)	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: 0,6%); Neuropatia sensorial periférica (G3/4:<0,1%)	Neuropatia motora periférica (G3/4: 0%);	Síncope (G3/4: 0%) Neurotoxicidade (G3/4: 0%); Sonolência (G3/4: 0%)
Afecções oculares	Conjuntivite (G3/4: <0,1%)	Distúrbios do lacrimejo (G3/4:<0,1%)	
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 0,2%)	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	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	Nausea (G3/4: 5,0%); Estomatite (G3/4: 6,0%); Vómito (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 (persistente: < 3%); Toxicidade cutânea (G3/4: 0,6%); Alterações das unhas (G3/4: 0,4%)		
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (G3/4: 0,7%); Artralgia (G3/4: 0,2%)		
Doenças dos orgãos genitais e da mama	Amenorreia (G3/4: NA)		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (G3/4: 10,0%); Pirexia (G3/4: NA); Edema periperal (G3/4: 0,2%)		

Medicamento já não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso (G3/4: 0%); Diminuição do peso (G3/4: 0,2%)	

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

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

Cardiopatias
No estudo TAX 316, 26 doentes (3,5%) no braço TAC e 17 doentes (2,3%) no braço FAC sofreram de insuficiência cardíaca congestiva. A todos os doentes, excepto a um em cada braço, foi-lhes diagnosticada ICC mais de 30 dias após o período de tratamento. Dois doentes no braço TAC e 4 doentes no braço FAC morreram devido a insuficiência cardíaca.
No estudo GEICAM 9805, 3 doentes (0,6%) no braço TAC e 3 doentes (0,6%) no braço FAC desenvolveram insuficiência cardíaca congestiva durante o período de acompanhamento. Um doente no braço TAC morreu devido a cardiomiopatia dilatada.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
No estudo TAX316, foi notificada alopécia persistindo durante o período de acompanhamento após o final da quimioterapia, em 687 de 744 doentes TAC e em 645 de 736 doentes FAC.
No final do período de acompanhamento (mediana actual do tempo de seguimento de 96 meses), foi observada alopécia contínua em 29 doentes TAC (3,9%) e em 16 doentes FAC (2,2%).
No estudo GEICAM 9805, a alopécia persistiu durante o período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses) e foi observada continuamente em 49 doentes (9,2%) no braço TAC e 35 doentes (6,7%) no braço FAC. A alopécia relacionada com o medicamento em estudo, começou ou piorou em 42 doentes (7,9%) no braço TAC e 30 doentes (5,8%) no braço FAC durante o período de acompanhamento.

Doenças dos órgãos genitais e da mama
Observou-se amenorreia contínua no tempo mediano de acompanhamento em 121 dos 202 doentes com amenorreia no final da quimioterapia no estudo TAX316.
No estudo GEICAM 9805, a amenorreia persistiu durante o período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses) e foi observada continuamente em 18 doentes (3,4%) no braço TAC e 5 doentes (1,0%) no braço FAC.

Perturbações gerais e alterações no local de administração
No estudo TAX316, observou-se o aparecimento de edema periférico contínuo durante o tempo de acompanhamento em 19 doentes dos 119 doentes com edema periférico no braço TAC e em 4 doentes dos 23 doentes com edema periférico no braço FAC.
No estudo GEICAM 9805, observou-se o desenvolvimento de linfoedema em 4 dos 5 doentes no braço TAC e em 1 dos 2 doentes no braço FAC no final da quimioterapia, e não foi solucionado durante o período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses). A alopécia persistiu durante o período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses) e foi observada continuamente em 12 doentes (2,3%) no braço TAC e 4 doentes (0,8%) no braço FAC.

Medicamento já não autorizado

Leucemia aguda / Síndrome de mielodisplasia
Ao fim de 10 anos de acompanhamento no estudo TAX316, foi notificada leucemia aguda em 4 dos 744 doentes TAC e em 1 dos 736 doentes FAC. Síndrome de mielodisplasia foi notificada em 2 dos 744 doentes TAC e em 1 dos 736 doentes FAC .
Ao fim de 10 anos de acompanhamento no estudo GEICAM 9805, observou-se ocorrência de leucemia aguda em 1 dos 532 (0,2%) doentes no braço TAC. Não houve notificação de casos em doentes no braço FAC. Não houve doentes diagnosticados com síndroma de mielodisplasia em qualquer grupo de tratamento

Complicações neutropénicas
A tabela seguinte mostra que a incidência de neutropenia de Grau 4, neutropenia febril e infecção neutropénica foi reduzida em doentes que 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 s (n = 111) n (%)	**Com profilaxia primária 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)

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

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	**Reacções adversas muito frequentes**	**Reacções adversas frequentes**
Infecções e infestações	Infecção neutropénica; Infecção (G3/4: 11,7%)	
Doenças do sangue e sistema linfático	Anemia (G3/4: 20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Trombocitopenia (G3/4: 8,8%); Neutropenia febril	
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade (G3/4: 1,7%)	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 8,7%)	Tonturas (G3/4: 2,3%); Neuropatia motora periférica (G3/4: 1,3%)
Afecções oculares		Aumento do lacrimejo (G3/4: 0%)
Afecções do ouvido e do labirinto		Alteração da audição (G3/4: 0%)
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 1,0%)
Doenças gastrointestinais	Diarrea (G3/4: 19,7%); Nausea (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%)

Medicamento já não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia (G3/4: 4,0%)	Erupção cutânea / Prurido (G3/4: 0,7%); Alterações das unhas (G3/4: 0,7%); Descamação cutânea (G3/4: 0%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Letargia (G3/4: 19,0%); Febre (G3/4: 2,3%); Retenção de fluidos (grave/com risco de vida: 1%)	

Descrição das reações adversas selecionadas no adenocarcinoma gástrico para docetaxel 75 mg/m² em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo

Doenças do sangue e sistema linfático
A neutropenia febril e a infecção neutropénica ocorreram em 17,2% e 13,5% dos doentes 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).

Lista tabelada de reações adversas no carcinoma da cabeça e do pescoço para docetaxel 75 mg/m² em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo

- Indução quimioterapêutica seguida de radioterapia (TAX 323)

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Infecções e infestações	Infecção (G3/4: 6,3%); Infecção neutropenica		
Neoplasias benignas e malignas (incluindo quistos e pólipos)		Dor oncológica (G3/4: 0,6%)	
Doenças do sangue e sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 76,3%); Anemia (G3/4: 9,2%); Trombocitopenia (G3/4: 5,2%)	Neutropenia febril	
Doenças do sistema imunitário		Hypersensibilidade (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; Conjunctivite	
Afecções do ouvido e do labirinto		Alteração da audição	
Cardiopatias		Isquemia miocárdica (G3/4:1,7%)	Arritmia (G3/4: 0,6%)

Medicamento já não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Vasculopatias		Alterações venosas (G3/4: 0,6%)	
Doenças gastrointestinais	Nausea (G3/4: 0,6%); Estomatite (G3/4: 4,0%); Diarreia (G3/4: 2,9%); Vomitos (G3/4: 0,6%)	Obstipação; Esofagite/disfagia/ odinofagia (G3/4: 0,6%); Dor abdominal; Dispepsia; Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,6%)	
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Alopécia (G3/4: 10,9%)	Erupção cutânea com prurido; Pele seca; Descamação cutânea (G3/4: 0,6%)	
Doenças dos orgãos genitais e da mama		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 Fluidos; Edema		
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso	

- Indução quimioterapêutica seguida de quimioradioterapia (TAX 324)

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Infecções e infestações	Infecção (G3/4: 3,6%)	Infecção neutropénica	
Neoplasias benignas e malignas (incluindo quistos e pólipos)		Dor Oncologica (G3/4: 1,2%)	
Doenças do sangue e sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anemia (G3/4: 12,4%); Trombocitopenia (G3/4: 4,0%); Neutropenia febril	Neutropenia febril	
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia/Parosmia (G3/4: 0,4%); Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 1,2%)	Tonturas (G3/4: 2,0%); Neuropatia motora periferica (G3/4: 0,4%)	
Afecções oculares		Aumento do lacrimejo	Conjunctivite
Afecções do ouvido e do labirinto	Alteração da audição (G3/4: 1,2%)		

Medicamento já não autorizado

Classes de sistemas de órgãos de acordo com o dicionário MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacçoes adversas pouco frequentes
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 2,0%)	Isquémia miocárdica
Vasculopatias			Alterações venosas
Doenças gastrointestinais	Nausea (G3/4: 13,9%); Estomatite (G3/4: 20,7%); Vomitos (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 musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Alopécia (G3/4: 4,0%); Erupção cutânea com prurido	Pele seca; Descamação	
Doenças dos orgãos genitais e da mama		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 Fluidos (G3/4: 1,2); Edema (G3/4: 1,2%)		
Exames complementares de diagnóstico	Perda de peso		Aumento de peso

Experiência pós-comercialização

Neoplasias benignas e malignas (incluindo quistos e pólipos)
Casos muito de leucemia aguda mielóide e síndroma mielodisplástico foram notificados em associação com o docetaxel quando administrado em combinação com outros agentes de quimioterapia e/ou radioterapia.

Doenças do sangue e sistema linfático
Foram notificadas supressão da medula óssea e outras 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. Foram notificados casos de edema macular cistóide (EMC) em doentes sob terapêutica com docetaxel.

Medicamento já não autorizado

Afecções do ouvido e do labirinto
Foram notificados raramente casos de ototoxicidade, afecções de audição e/ou perda de audição.

Cardiopatias
Foram notificados casos raros de enfarte do miocárdio.

Vasculopatias
Foram notificados raramente episódios de tromboembolismo venoso.

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

Doenças gastrointestinais
Foram notificados episódios raros de desidratação em consequência de acontecimentos gastrointestinais, perfurações gastrointestinais, colite isquémica, colite e enterocolite neutropénica. Foram notificados casos raros de íleus e obstrução intestinal.

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

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Casos muito raros de lúpus eritematoso cutâneo e erupções bolhosas, tais como eritema multiforme, síndroma 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. Foram notificados casos de alopécia persistente.

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

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Fenómenos de reaparecimento dos efeitos da radiação foram notificados raramente. A retenção de líquidos não foi acompanhada de episódios agudos de oliguria ou hipotensão. Edema pulmonar e desidratação foram notificados raramente.

Doenças do metabolismo e da nutrição
Foram notificados casos de hiponatremia, principalmente associados a desidratação, vómitos e pneumonia.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Foram notificados alguns casos de sobredosagem. Não existe antídoto conhecido para a sobredosagem com docetaxel. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser mantido numa unidade especializada, com monitorização regular das funções vitais. Em caso de sobredosagem, é previsível a exacerbação

Medicamento já não autorizado

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: Citotóxicos que interferem com a tubulina, Código ATC: L01CD 02

Mecanismo de ação

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.

Efeitos farmacodinâmicos

O docetaxel demonstrou ser citotóxico *in vitro* relativamente a uma série de linhagens de células tumorais humanas e murinas e ainda em ensaios clonogénicos com células tumorais humanas de remoção recente. O docetaxel atinge elevadas concentrações intracelulares, com um longo tempo de permanência nas células. Além disso, verificou-se que o docetaxel era 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 estadio avançado.

Eficácia e segurança clínicas

Carcinoma da mama

Docetaxel em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida: terapêutica adjuvante

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

Dados de um estudo multicêntrico aberto aleatorizado suportam o uso de docetaxel para o tratamento adjuvante de doentes com cancro de mama operável nó positivo e KPS≥80%, entre 18 e 70 anos de idade. Após a estratificação de acordo com o número de nodulos positivos (1 3, 4 +), 1491 doentes foram aleatorizados para receber ou docetaxel 75 mg/m² administrado uma hora após a doxorrubicina 50 mg / m² e ciclofosfamida 500 mg/m² (braço TAC), ou doxorrubicina 50 mg /m² seguido por fluorouracil 500 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg / m² (braço FAC). Ambos os regimes foram administrados uma vez a cada três semanas durante 6 ciclos. Docetaxel foi administrado como uma infusão de 1 hora, todos os outros medicamentos foram dadas como bolus intravenoso no dia um. G-CSF foi administrado como profilaxia secundária para 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.

Medicamento já não autorizado

Foram realizadas duas análises interinas e uma análise final. A primeira análise interina foi planeada 3 anos após a data em que metade do recrutamento para o estudo foi feita. A segunda análise interina foi realizada após 400 eventos SLD terem sido registados na globalidade, o que levou a um tempo mediano de acompanhamento de 55 meses. A análise final foi realizada quando todos os doentes concluíram os 10 anos de visita de acompanhamento (caso não tenham tido um evento SLD ou tenham anteriormente deixado de ser acompanhados). A sobrevivência livre de doença (SLD) foi o objectivo de eficácia primário e a sobrevivência global (SG) foi o objectivo de eficácia secundário.

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

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

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

		Sobrevivência livre de doença			**Sobrevivência global**		
Sub-grupos de doentes	Número de doentes	Índice de causalidade*	IC 95%	p =	Indice de causalidade*	IC 95%	p =
Nº de gânglios positivos							
Global	745	0,80	0,680,93	0,0043	0,74	0,610,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,580,91	0,0047	0,62	0,460,82	0,0008
4+	278	0,87	0,701,09	0,2290	0,87	0,671,12	0,2746

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

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

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

Medicamento já não autorizado

tratamento de radiação adjuvante que foi dado a 57,3% dos doentes que receberam TAC e a 51,2% dos doentes que receberam FAC.

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

No tempo mediano de acompanhamento de 77 meses, ficou demonstrada a sobrevivência livre de doença, significativamente mais longa, nos doentes do braço TAC em comparação com os do braço FAC. Os doentes tratados com TAC tiveram uma redução de 32% do risco de recidiva quando comparados com os tratados com FAC (índice de causalidade =0,68, 95% CI (0,490,93) p=0,01). No tempo mediano de acompanhamento de 10 anos e 5 meses, doentes tratados com TAC tiveram uma redução de 16,5% do risco de recidiva quando comparados com os tratados com FAC (índice de causalidade =0,84, 95% CI (0,65-1,08), p=0,1646). Os dados de SLD não foram estatisticamente significativos mas ainda foram associados a uma tendência positiva a favor do TAC.

No tempo mediano de acompanhamento de 77 meses, a sobrevivência global (SG) foi mais longa no braço TAC em doentes tratados com TAC havendo uma redução de 24% do risco de morte comparado com a FAC (índice de causalidade = 0,76, 95% CI (0,461,26) p=0,29). No entanto, a distribuição da SG não foi significativamente diferente entre os dois grupos.
No tempo mediano de acompanhamento de 10 anos e 5 meses, doentes tratados com TAC tiveram um redução de 9% do risco de morte quando comparados com os doentes tratados com FAC (índice de causalidade =0,91, 95% CI (0,63-1,32)).
A taxa de sobrevivência foi de 93,7% no braço TAC e 91,4% no braço FAC, à data de 8 anos de acompanhamento, e 91,3% no braço TAC e 89% no braço FAC, à data de 10 anos de acompanhamento.

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

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

Análise de subgrupoTratamento adjuvante em doentes com carcinoma da mama com gânglios negativos (Análise Intenção de Tratar)

Sub-grupos de doentes	**Nº de doentes no grupo TAC**	**Sobrevivência livre de doença**	
		Índice de causalidade*	**95% CI**
Global	539	0,68	0,490-93
Categoria Idade 1			
< 50 anos	260	0,67	0,431,05
≥ 50 anos	279	0,67	0,431,05
Categoria Idade 2			
< 35 anos	42	0,31	0,110,89
≥ 35 anos	497	0,73	0,521,01
Estado do receptor hormonal			
Negativo	195	0,7	0,451,1
Positivo	344	0,62	0,40,97

Medicamento já não autorizado

Sub-grupos de doentes	Nº de doentes no grupo TAC	Sobrevivência livre de doença	
		Índice de causalidade*	95% CI
Dimensão do Carcinoma			
≤ 2 cm	285	0,69	0,431,1
> 2 cm	254	0,68	0,451,04
Grau histológico			
Grau1 (inclui grau não avaliado)	64	0,79	0,242,6
Grau2	216	0,77	0,461,3
Grau 3	259	0,59	0,390,9
Estado Menopausico			
Pré-Menopausa	285	0,64	0,401
Pos-Menopausa	254	0,72	0,471,12

*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]				
Não	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,4341,459)	0,4593
Sim	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,420,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida
FAC = 5fluorouracilo, doxorrubicina e ciclofosfamida
CIintervalo de confiança,
ERreceptor 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 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).

Medicamento já não autorizado

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 foi randomizado 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%).

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/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%: 33,442,1) no braço AT e de 31,9 semanas (IC 95% : 27,436,0) 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%: 52,865,9) 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 ≤20% da Fracção de Ejecção Ventricular Esquerda (LVEF) absoluta (13,1% versus 6,1%), diminuição ≤30% da LVEF absoluto (6,2% versus 1,1%).

Morte tóxica ocorreu num doente no braço AT (insuficiência cardíaca congestiva), e em 4 doentes no braço AC (1 devido a choque séptico e 3 devido a insuficiência cardíaca congestiva). Em ambos os braços, a qualidade de vida medida pelo questionário EORTC foi comparável e estável durante o tratamento e período de seguimento.

Docetaxel 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 receberam 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 foi testada usando a hibridização por fluorescência in-situ (FISH). Neste estudo, 87% dos doentes tinham doença que era IHC 3+, e

Medicamento já não autorizado

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) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
TTP mediano(meses) (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Sobrevivência mediana (meses) (95% CI)	30,5[2] (26,8-ne)	22,1[2] (17,6-28,9)

TTP = tempo até progressão; "ne" indica que não pode ser estimado ou que não foi ainda alcançado.
1 Grupo total de análise (intenção de tratar)
2 Sobrevivência mediana estimada

Docetaxel 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/m^2 de sob a forma de uma perfusão intravenosa com duração de 1 hora, de 3 em 3 semanas) e capecitabina (1.250 mg/m^2 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/m^2 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.

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

Num estudo de fase III, 1.218 doentes com Cancro do Pulmão de Células Não Pequenas (NSCLC) em estadio IIIB não operável ou IV, com índice de Karnofsky de 70% ou superior e que não receberam quimioterapia anterior para esta situação, foram randomizados para receberem 75 mg/m² de docetaxel (T) em perfusão de 1 hora seguido imediatamente por 75 mg/m² de cisplatina (Cis) durante 30-60 minutos, de 3 em 3 semanas (TCis), ou 75 mg/m² de docetaxel em perfusão de 1 hora em associação com carboplatina (AUC 6 mg/ml.min) durante 30-60 minutos, de 3 em 3 semanas, ou 25 mg/m² de

Medicamento não autorizado

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

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):			
Sobrevivencia mediana (meses)	11,3	10,1	Índice de causalidade: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
Sobrevivencia a 1 ano (%)	46	41	Diferença do tratamento: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
Sobrevivencia a 2 ano (%)	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 (estadio 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 Karnosfky. 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/m^2 de 3 em 3 semanas durante 10 ciclos.
• Docetaxel 30 mg/m^2 administrados semanalmente durante as primeiras 5 semanas num ciclo de 6 semanas durante 5 ciclos.
• Mitoxantrona 12 mg/m^2 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:

Medicamento já não autorizado

Objectivo	Docetaxel 3 em 3 semanas	Docetaxel semanal	Mitoxantrona 3 em 3 semanas
Número de doentes	335	334	337
Sobrevivência média (meses)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,021,2)	(15,719,0)	(14,418,6)
Índice de causalidade	0,761	0,912	--
95% CI	(0,6190,936)	(0,7471,113)	--
Valor p† *	0,0094	0,3624	--
Número de doentes	291	282	300
Taxa de resposta PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,551,3)	(41,953,9)	(26,437,3)
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	(27,142,7)	(24,039,1)	(15,528,9)
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	(7,218,6)	(4,214,2)	(3,012,1)
p-value*	0,1112	0,5853	--

† Teste de ordenação logarítmica estratificada
*Limiar para significado estatístico = 0,0175
**PSA: Antigénio Específico da Próstata

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

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

Adenocarcinoma gástrico

Um estudo clínico multicêntrico, aberto e randomizado foi realizado para avaliar a segurança e eficácia de docetaxel no tratamento de doentes com adenocarcinoma gástrico metastizado, incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica, que não tinham recebido quimioterapia prévia para a doença metastásica. Um total de 445 doentes com índice de Karnofsky > 70% foi tratado com docetaxel (T) (75 mg/m^2 no dia 1) em associação com cisplatina (C) (75 mg/m^2 no dia 1) e 5-fluorouracilo (F) (750 mg/m^2 por dia durante 5 dias) ou em associação com cisplatina (100 mg/m² no dia 1) e 5-fluorouracilo (1000 mg/m^2 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 significamente maior (p = 0,0004) no braço TCF. A sobrevivência global foi também significamente maior (p = 0,0201) no braço TCF com um risco de redução de mortalidade de 22,7%. Os resultados de eficácia estão resumidos no quadro seguinte:

Eficácia de docetaxel no tratamento de doentes com adenocarcinoma gástrico

Objectivo	**TCF** **n = 221**	**CF** **n = 224**
TTP Mediana (meses) (95% CI)	5,6 (4,865,91)	3,7 (3,454,47)
Indice de causalidade (95% CI) *valor p-	1,473 (1,1891,825) 0,0004	

Medicamento já não autorizado

Objectivo	**TCF** **n = 221**	**CF** **n = 224**
Sobrevivência Mediana(meses) (95% CI) Estimativa de 2 anos (%)	9,2 (8,3810,58) 18,4	8,6 (7,169,46) 8,8
Índice de causalidade (95% CI) *valor p	1,293 (1,0411,606) 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 beneficio 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 Karnosfky (p = 0,0088) em comparação com os doentes tratados com CF.

Medicamento já não autorizado

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) foram avaliadas 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/m^2 seguido por cisplatina (P) 75 mg/m^2 seguida de 5fluorouracilo (F) 750 mg/m^2 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* (≥ 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/m^2 seguida de 5fluorouracilo1000 mg/m^2 (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* (≥ 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 inter 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 (10,114,0)	8,3 (7,49,1)
Índice de causalidade ajustada (IC 95%) *Valor p	0,70 (0,550,89) 0,0042	
Sobrevivência mediana (meses) (IC 95%)	18,6 (15,724,0)	14,5 (11,618,7)
Taxa de risco (CI 95%) **valor p	0,72 (0,560,93) 0,0128	
Melhor resposta global à quimioterapia (%) (CI 95%)	67,8 (60,474,6)	53,6 (46,061,0)
***valor p	0,006	
Melhor resposta global à quimioterapia [quimioterapia +/- radioterapia] (%) (IC 95%)	72,3 (65,178,8)	58,6 (51,065,8)
***Valor p	0,006	
Duração mediana da resposta à quimioterapia +/- radioterapia (meses) (IC 95%)	n = 128 15,7 (13,424,6)	n = 106 11,7 (10,217,4)
Índice de causalidade (95% CI) **valor p	0,72 (0,520,99) 0,0457	

Um índice de causalidade inferior a 1 é favorável ao regime terapêutico docetaxel + cisplatina + 5-FU
*Modelo Cox (ajustamento para a localização primária do tumor, estadios clínicos T e N e PSOMS)
**Teste Logrank
***Teste Qui-quadrado

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

Parâmetros de benefício clínico
A escala de desempenho, sub-escala 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 álgica melhorou em ambos os grupos durante o tratamento, indicando uma gestão adequada da dor.

Medicamento já não autorizado

- 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) foram avaliadas 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/m^2 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 5fluorouracilo (F) 1000 mg/m^2/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/m^2 numa perfusão intravenosa com duração de 30 minutos a três horas no dia 1, seguido de perfusão intravenosa contínua de 5fluorouracilo (F) 1.000 mg/m^2/dia do dia 1 ao dia 5. Os ciclos foram repetidos a cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos os doentes que não manifestaram progressão da doença deveriam receber CRT de acordo com o protocolo (PF/CRT). Os doentes em ambos os braços de tratamento seriam sujeitos a 7 semanas de CRT seguida de indução quimioterapêutica com um intervalo mínimo de 3 semanas, nunca excedendo 8 semanas após o início do último ciclo (dia 22 a dia 56 do último ciclo). Durante a radioterapia, foi administrada semanalmente carboplatina (AUC 1,5) por perfusão intravenosa com a duração de uma hora, num máximo de 7 doses. A radiação foi administrada através de um equipamento de megavoltagem utilizando um fracionamento de uma vez por dia (2 Gy por dia, 5 dias por semana durante 7 semanas, para uma dose total de 70-72 Gy). Após a finalização do CRT, poderá considerar-se em qualquer altura a cirurgia no local primário da doença e/ou pescoço. Todos os doentes do braço do estudo que continha docetaxel receberam antibióticos como terapêutica 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) = 0,540,90) 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 0,560,90; teste de log-rank p = 0,004. Os resultados relativos á eficácia encontram-se na tabela abaixo:

Medicamento já não autorizado

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 progressão da sobrevivência livre de doença (meses) (IC 95%)	70,6 (49,0NA)	30,1 (20,951,5)
Índice de causalidade ajustada (IC 95%) *Valor p	0,70 (0,540,90) 0,0058	
PFS Mediana (meses) (IC 95%)	35,5 (19,3NA)	13,1 (10,620,2)
Índice de causalidade ajustada (IC 95%) *Valor p	0,71 (0,560,90) 0,004	

Objectivo	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Melhor resposta global à quimioterapia (%) (CI 95%)	71,8 (65,877,2)	64,2 (57,970,2)
***valor p	0,070	
Melhor resposta global à quimioterapia [quimioterapia +/- radioterapia] (%) (IC 95%)	76,5 (70,881,5)	71,5 (65,577,1)
***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
NAnão aplicável

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A farmacocinética do docetaxel foi avaliada em doentes com carcinomas incluídos nos estudos da fase I, após administração de 20-115 mg/m². O perfil cinético do docetaxel é independente da dose e corresponde a um modelo de farmacocinética de três compartimentos com 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.

Distribuição

Após a administração de uma dose de 100 mg/m^2 numa perfusão de uma hora obtém-se uma concentração plasmática máxima de 3,7 µg/ml com uma AUC correspondente a 4,6 h·µg/ml. Os valores médios para a depuração total e para o volume de distribuição no estado de equilíbrio foram de 21 l/h/m² e 113 l, respectivamente. A variação inter-individual na depuração total foi cerca de 50%. O docetaxel está ligado às proteínas plasmáticas em mais de 95%.

Eliminação

Realizou-se um estudo com ^{14}C-docetaxel em três doentes com carcinomas. O docetaxel foi eliminado tanto pela urina como pelas fezes, após metabolismo oxidativo do grupo éster ter butilo mediado pelo citocromo P450; ao fim de sete dias, as excreções urinária e fecal corresponderam a cerca de 6% e 75% da 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.

Populações especiais

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

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

Medicamento já não autorizado

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

Tratamento em associação

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

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

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

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

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foi estudado o potencial carcinogénico do docetaxel.

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

Etanol anidro
Polissorbato 80.
Ácido cítrico (ajustamento de pH)

Medicamento já não autorizado

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Frasco para injectáveis não aberto
12 meses

Após a abertura do frasco para injectáveis
Cada frasco para injectáveis é para uso individual e deve ser utilizado imediatamente após a abertura. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação são de responsabilidade do utilizador.

Uma vez adicionado ao saco de perfusão
Do ponto de vista microbiológico, a diluição deve ocorrer em condições controladas e assépticas eo medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação são de responsabilidade do utilizador.

Uma vez adicionado, como recomendado no saco de perfusão não-PVC, a solução para perfusão de docetaxel, se armazenado abaixo de 25° C, é estável durante 6 horas. Deve ser usado dentro de 6 horas (incluindo a uma hora de infusão administração intravenosa).

Além disso, física e química em uso estabilidade da solução de infusão preparada conforme recomendado tem sido demonstrada em não-PVC sacos até 48 horas, quando conservada entre 2° C a 8° C.

Docetaxel solução para perfusão é supersaturada, pois pode cristalizar ao longo do tempo. Se os cristais aparecem, a solução não deve mais ser usada e deve ser descartada.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

Para condições de conservação da solução diluída, ver a secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injectáveis de 15 ml de vidro transparente tipo I com uma rolha de borracha bromobutílica com selo de alumínio e tampa flip-off de plástico, contendo 10 ml de concentrado para solução para perfusão.

Caixa com 1 frasco para injectáveis ou 5 frascos para injectáveiss.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

Se o Docetaxel Mylan concentrado ou a solução para perfusão entrarem em contacto com a pele, lave-a imediata e cuidadosamente com água e sabão. Se o Docetaxel Mylan concentrado, ou a solução para

Medicamento já não autorizado

perfusão entrarem em contacto com membranas mucosas, lave-as imediatamente e cuidadosamente com água.

Preparação da solução para administração intravenosa

Preparação da solução para perfusão

Mais de um frasco para injectáveis pode ser necessário para obter a dose requerida para o doente.

Com base na dose necessária para o doente, expressa em mg, retire assepticamente o volume correspondente de concentrado para solução contendo 20 mg/ml de docetaxel do número apropriado de frasco para injectáveiss utilizando seringas graduadas com uma agulha 21G. Por exemplo, uma dose de 140 mg de docetaxel requer 7 ml de concentrado de docetaxel para solução para perfusão.

Injectar o volume necessário de concentrado para solução para um saco de perfusão de 250 ml ou frasco para injectáveis contendo solução de glicose 5% ou cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para perfusão. Se uma dose maior que 190 mg de docetaxel é necessário, utilize um volume superior de veículo de modo que a concentração de 0,74 mg/ml de docetaxel não seja ultrapassado.

Misture o saco ou frasco para injectáveis de perfusão manualmente usando um movimento de rotação.

A solução no saco de perfusão deve ser utilizada no intervalo de 6 horas a temperatura ambiente inferior a 25°C e condições normais de iluminação, incluindo a infusão de uma hora para o doente.

Tal como acontece com todos os produtos parenterais, Docetaxel Mylan concentrado para solução ou a solução diluída para solução para perfusão deve ser inspeccionada visualmente antes do uso, soluções contendo um precipitado deve ser descartado.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
France

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/748/005 - 1 frasco
EU/1/11/748/006 - 5 frascos

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

Data da primeira autorização: 31 de janeiro de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Medicamento já não autorizado

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

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSÁVELPELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

Medicamento já não autorizado

A FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
F-69 800 Saint Priest
France

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- Relatórios Periódicos de Segurança Atualizados

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança atualizados para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

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

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

Não aplicável.

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

Não aplicável.

Medicamento já não autorizado

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml concentrado para solução para perfusão
docetaxel

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

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 20 mg de docetaxel (anidro).
Um frasco para injectáveis de 1 ml de concentrado contém 20 mg de docetaxel.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: polissorbato 80, Etanol anidro e Ácido cítrico. Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injectáveis de 1 ml
5 frasco para injectáveiss de 1 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Pronto para adicionar a solução para perfusão.
Retirar assepticamente o volume requerido do concentrado de docetaxel (20 mg/ml) do frasco para injectáveis e adicioná-lo directamente na solução para perfusão..
Frasco para injectáveis para utilização única
Para administração intravenosa

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:
Consultar o folheto informativo, para prazo de validade após reconstituição do produto.

Medicamento já não autorizado

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
France

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

EU/1/11/748/001 - 1 frasco
EU/1/11/748/002 - 5 frascos

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

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO PARA FRASCO PARA INJECTÁVEIS

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

Docetaxel Mylan 20 mg/ 1 ml concentrado estéril

docetaxel
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

4. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

20 mg/ 1 ml

6. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Docetaxel Mylan 80 mg/ 4 ml concentrado para solução para perfusão
docetaxel

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

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 20 mg de docetaxel (anidro).
Um frasco para injectáveis de 4 ml de concentrado contém 80 mg de docetaxel.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: polissorbato 80, Etanol anidro e Ácido cítrico. Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injectáveis de 4 ml
5 frascos para injectáveis de 4 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Pronto para adicionar a solução de infusão.
Retirar assepticamente o volume requerido de concentrado de docetaxel (20 mg/ ml) frasco para injectáveis e adicioná-lo directamente na solução para perfusão.
Frasco para injectáveis para utilização única
Para administração intravenosa

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:
Consultar o folheto informativo, para prazo de validade após reconstituição do produto.

Medicamento já não autorizado

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
France

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

EU/1/11/748/003 - 1 frasco
EU/1/11/748/004 - 5 frascos

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

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO PARA FRASCO PARA INJECTÁVEIS

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

Docetaxel Mylan 80 mg/ 4 ml concentrado estéril

docetaxel
Via intravenosa,

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

4. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

80 mg/ 4 ml

6. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Docetaxel Mylan 200 mg/ 10 ml concentrado para solução para perfusão
Docetaxel

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

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 20 mg de docetaxel (anidro).
Um frasco para injectáveis de 10 ml de concentrado contém 200 mg de docetaxel.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: polissorbato 80, Etanol anidro e Ácido cítrico. Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injectáveis de 10 ml
5 frascos para injectáveiss de 10 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Pronto para adicionar a solução para perfusão.
Retirar assepticamente o volume requerido do concentrado de docetaxel (20 mg/ ml) do frasco para injectáveis e adicioná-lo directamente na solução para perfusão.
Frasco para injectáveis para utilização única
Para administração intravenosa

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Medicamento já não autorizado

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:
Consultar o folheto informativo, para prazo de validade após reconstituição do produto.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
France

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

EU/1/11/748/005 - 1 frasco
EU/1/11/748/006 - 5 frascos

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

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO PARA FRASCO PARA INJECTÁVEIS

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

Docetaxel Mylan 200 mg/ 10 ml concentrado estéril

docetaxel
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

4. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lote:

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

200 mg/ 10 ml

6. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

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

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários fale com o seu médico ou farmacêutico ou enfermeiro. Isto inclui possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml
3. Como utilizar Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Docetaxel Mylan e para que é utilizado

O docetaxel é uma substância derivada das agulhas das árvores do teixo.
O docetaxel pertence ao grupo de medicamentos contra o cancro chamados taxoides.
O Docetaxel Mylan foi prescrito pelo seu médico para o tratamento do cancro da mama, de certas formas do cancro do pulmão (cancro do pulmão de células não-pequenas), do cancro da próstata, cancro gástrico ou cancro de cabeça e pescoço:
- Para o tratamento do cancro da mama avançado, o docetaxel pode ser administrado isoladamente ou em associação com doxorrubicina, trastuzumab ou capecitabina.
- Para o tratamento do cancro da mama em fase inicial com ou sem envolvimento de gânglios linfáticos, o docetaxel pode ser administrado em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida.
- Para o tratamento do cancro do pulmão, o docetaxel pode ser administrado isoladamente ou em associação com cisplatina.
- Para o tratamento do cancro da próstata, o docetaxel é administrado em associação com prednisona ou prednisolona.
- Para o tratamento do cancro gástrico metastizado, o docetaxel é administrado em associação com a cisplatina e o 5fluorouracilo.
- Para o tratamento do cancro de cabeça e pescoço, o docetaxel é administrado em combinação com cisplatina e 5fluorouracilo.

Medicamento já não autorizado

2. O que precisa de saber antes de utilizar o Docetaxel Mylan 20 mg/ ml

Não lhe podem administrar Docetaxel Mylan

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

Advertências e precauções

Antes de cada tratamento com Docetaxel Mylan irá fazer análises ao sangue para verificar se tem células sanguíneas (glóbulos) suficientes e se a função hepática está suficientemente bem para receber

o Docetaxel Mylan. No caso de alterações dos glóbulos brancos, pode ter febre ou infecções associadas.

Informe o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro se tiver problemas de visão. Em caso de problemas de visão, especialmente visão turva, deve ir imediatamente examinar os seus olhos e visão.

No caso de os seus problemas pulmonares se agravarem ou se tornarem agudos (febre, falta de ar ou tosse), por favor informe o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro imediatamente. O seu médico pode interromper o seu tratamento imediatamente.

Vai-lhe ser pedido para tomar uma pré-medicação que consiste num corticosteróide oral tal como dexametasona, um dia antes da administração do Docetaxel Mylan, e para continuar durante mais um ou dois dias a fim de minimizar certos efeitos indesejáveis que podem ocorrer após a perfusão de Docetaxel Mylan, particularmente reacções alérgicas e retenção de líquidos (inchaço das mãos, pés e pernas ou aumento de peso).

Durante o tratamento, podem administrar-lhe outros medicamentos para manter o número de glóbulos no sangue.
O Docetaxel Mylan contém álcool. Aconselhe-se com o seu médico se sofre de dependência do álcool ou de afecção hepática. Ver também a secção " Docetaxel Mylan contém etanol" mais abaixo.

Outros medicamentos e Docetaxel Mylan

Informe por favor o seu médico ou farmacêutico hospitalar se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente qualquer outro medicamento, incluindo medicamentos que adquiriu sem receita. Esta advertência deve-se ao facto de o Docetaxel Mylan ou o outro medicamento poderem não ter um efeito tão bom quanto o esperado, ou poderem torná-lo mais susceptível à ocorrência de efeitos secundários.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Consulte o seu médico antes de tomar qualquer medicamento.
O Docetaxel Mylan NÃO deve ser administrado se estiver grávida a menos que tal seja claramente indicado pelo seu médico.
Não deve engravidar durante o tratamento com este medicamento e terá de utilizar um método de contracepção eficaz durante o tratamento, porque o Docetaxel Mylan pode ser prejudicial para o feto.

Não deverá amamentar enquanto estiver a fazer tratamento com Docetaxel Mylan.

Se você é um homem sujeito a tratamento com o Docetaxel Mylan, é aconselhável que não conceba uma criança enquanto decorrer o tratamento e até 6 meses após este ter terminado e que procure informação sobre a conservação do seu esperma antes de iniciar o tratamento, dado que o docetaxel pode alterar a fertilidade masculina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Docetaxel Mylan contém etanol

Este medicamento contém 50% vol em etanol (álcool), i.e. até 0,395 g por frasco para injectáveis, equivalente a 10 ml de cerveja ou a 4 ml de vinho por frasco para injectáveis.

É nocivo para indivíduos que sofram de alcoolismo.
Este facto deve ser tido em consideração no caso de mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e grupos de risco elevado, tais como doentes com comprometimento do fígado, ou com epilepsia.
A quantidade de álcool neste medicamento poderá causar alterações no efeito de outros medicamentos.

Medicamento já não autorizado

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

3. Como utilizar o Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml

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

Dose usual

A dose vai depender do seu peso e da sua condição física. O seu médico vai calcular a sua área de superfície corporal em metros quadrados (m^2) e vai determinar a dose que lhe deve ser administrada.

Modo e via de administração

O Docetaxel Mylan vai-lhe ser administrado por perfusão numa das suas veias (utilização intravenosa). A perfusão durará aproximadamente uma hora, durante a qual estará no hospital.

Frequência de administração

Deve normalmente receber uma perfusão de 3 em 3 semanas.
O seu médico pode alterar a dose e a frequência da administração em função do resultado das suas análises ao sangue, da sua condição física e da sua resposta ao Docetaxel Mylan. Por favor informe o seu médico no caso de diarreia, inflamações na boca, sensação de entorpecimento ou formigueiro ou febre e forneça os resultados das suas análises ao sangue. Esta informação irá permitir decidir quanto à necessidade ou não de redução da dose.

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

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.
O seu médico deverá discuti-los consigo e explicar-lhe os benefícios e os riscos potenciais do seu tratamento.

As reacções adversas notificadas com maior frequência com Docetaxel Mylan em monoterapia são: diminuição do número de glóbulos vermelhos ou de glóbulos brancos, queda de cabelo, naúseas, vómitos, inflamações na boca, diarreia e cansaço.

Se receber Docetaxel Mylan em associação com outros agentes quimioterapêuticos, a gravidade das reacções adversas pode aumentar.

Durante a perfusão no hospital poderão ocorrer as seguintes reacções alérgicas (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):
- rubor, reacções cutâneas, comichão
- aperto no peito, dificuldade em respirar
- febre ou arrepios
- dor nas costas
- diminuição da pressão arterial.

Podem ocorrer reacções mais graves.

Os técnicos de saúde hospitalares vão monitorizar cuidadosamente o seu estado durante o tratamento.

Medicamento já não autorizado

Entre as perfusões de Docetaxel Mylan podem ocorrer os seguintes efeitos, com frequência variável de acordo com a associação de medicamentos que lhe forem administrados:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):
- infecções, diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia), ou de glóbulos brancos (que são importantes no combate às infecções) e de plaquetas,
- febre: se observar um aumento da temperatura deve contactar o seu médico imediatamente.
- reacções alérgicas semelhantes às acima descritas
- diminuição de apetite (anorexia)
- insónia
- sensação de adormecimento ou formigueiro, ou dores nas articulações ou nos músculos,
- dor de cabeça
- alteração do paladar
- inflamação ocular ou aumento do lacrimejo
- inchaço causado por drenagem linfática insuficiente
- falta de ar
- corrimento nasal; inflamação do nariz e garganta; tosse
- sangramento do nariz
- inflamações na boca
- perturbações do estômago incluindo náuseas, vómitos e diarreia, prisão de ventre
- dor abdominal
- enfartamento
- queda de cabelo (na maioria dos casos o cabelo deve voltar a crescer normalmente)
- vermelhidão e inchaço da palma das mãos e da planta dos pés, que pode provocar a descamação da pele (também poderá ocorrer nos braços, face, ou no corpo)
- alteração na cor das unhas, que podem soltar-se
- dores e cãibras musculares; dores ósseas ou dores nas costas
- alteração ou ausência do período menstrual
- inchaço das mãos, pés, pernas
- cansaço; ou sintomas idênticos aos de uma gripe
- aumento ou diminuição de peso

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
- infecções fúngicas da boca (candidíase oral)
- desidratação
- tonturas
- alterações da audição
- diminuição da pressão arterial; pulsação irregular ou rápida
- insuficiência cardíaca
- esofagite
- boca seca
- dificuldade ou dor ao engolir
- hemorragia
- aumento dos enzimas hepáticos (daí a necessidade de análises regulares ao sangue)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):
- desmaio
- reacção cutânea, flebite (inflamação da veia) ou inchaço no local de injecção
- inflamação do cólon, intestino delgado, perfuração intestinal
- coágulos sanguíneos.

Medicamento já não autorizado

Desconhecido:
- doença pulmonar intersticial (inflamação dos pulmões provocando tosse e dificuldade em respirar. A inflamação dos pulmões pode ser desencadeada quando a terapêutica com docetaxel é usada com radioterapia)
- pneumonia (infeção dos pulmões)
- fibrose pulmonar (cicatrização e espessamento dos pulmões provocando falta de ar)
- visão turva devido ao inchaço da retina no interior do olho (edema macular cistóide)
- diminuição do sódio no sangue.

Comunicação de efeitos secundários
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade que está impresso na cartonagem e no rótulo do frasco para injectáveis , a seguir a VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25ºC.
Conservar na embalagem de origem de forma a proteger da luz.
Utilize o frasco para injectáveis imediatamente após a abertura. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante o período de utilização são da responsabilidade do utilizador.
De um ponto de vista microbiológico, a reconstituição/diluição tem de decorrer em condições assépticas e controladas.

Utilize o medicamento imediatamente após a sua adição ao saco de perfusão não contendo PVC. No caso de não ser utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante o período de utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não excedem as 6 horas a temperatura inferior a 25ºC, incluindo a hora que dura a perfusão.

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

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

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

Medicamento ia não autorizado

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml

- A substância activa é o docetaxel. Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 20 mg de docetaxel (anidro).
Um frasco para injectáveis contém 20 mg de docetaxel.
Os outros componentes são o polissorbato 80, etanol anidro e ácido cítrico.

Qual o aspecto de Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml conteúdo da embalagem

Docetaxel Mylan concentrado para solução para perfusão é a solução amarela pálida a amarelo-acastanhada.
O concentrado é dispensado num frasco para injectáveis para injectáveis em vidro transparente e incolor com tampa de borracha e uma cápsula flip-off de plástico.
Cada frasco para injectáveis contém 1 ml de concentrado.
Cada embalagem contém 1 ou 5 frasco para injectáveiss.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
France

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

België/Belgique/Belgien
Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

България
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ceská republika
MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Danmark
Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Deutschland
Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Eesti
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ελλάδα
Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

Lietuva
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg
Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Magyarország
Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Malta
George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Nederland
Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Norge
Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

Medicamento já não autorizado

España
Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

France
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland
Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Ísland
Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Italia
Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Κύπρος
Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Latvija
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Polska
Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

Portugal
Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

România
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenija
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenská republika
Mylan sr.o
Tel: **+421 2 32 604 901**

Suomi/Finland
Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige
Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom
Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Outras fontes de informação

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

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

INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO PARA UTILIZAR COM O DOCETAXEL MYLAN CONCENTRADO PARA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO

É importante que leia atentamente todo o conteúdo deste guia antes da preparação da solução para perfusão deDocetaxel Mylan.

Recomendações para um manuseamento seguro:
O docetaxel é um medicamento antineoplásico e, tal como outros compostos potencialmente tóxicos, deverá ser tomada precaução no seu manuseamento e preparação das respectivas soluções.
Recomenda-se a utilização de luvas.

Medicamento já não autorizado

Se o Docetaxel Mylan concentrado para solução para perfusão entrar em contacto com a pele, lave-a imediata e abundantemente com água e sabão. No caso de o concentrado para solução para perfusão ter entrado em contacto com membranas mucosas, lave-as imediatamente e abundantemente com água.

Preparação da administração intravenosa:
Preparação da solução para perfusão
NÃO utilize outros medicamentos contendo docetaxel cuja apresentação consista em 2 frascos para injectáveis (concentrado e solvente) com este medicamento (Docetaxel Mylan concentrado para solução para perfusão, que contém apenas 1 frasco para injectáveis).

O Docetaxel Mylan concentrado para solução para perfusão NÃO necessita de diluição prévia com um solvente e está pronta a adicionar à solução de perfusão.
- Cada frasco para injectáveis destina-se a uma única utilização e deve ser utilizado imediatamente após a abertura. No caso de não ser utilizado imediatamente os tempos e condições de conservação durante o período de utilização são da responsabilidade do utilizador. Poderá ser necessário mais do que um frasco para injectáveis de concentrado para solução para perfusão para obter a dose requerida para o doente. Por exemplo, uma dose de 140 mg de docetaxel requereria 7 ml de docetaxel concentrado para solução.
- Retire assepticamente o volume necessário de concentrado para solução para perfusão com uma seringa graduada.

No Docetaxel Mylan a concentração de docetaxel é de 20 mg/ml.
- Seguidamente, injecte através de uma injecção única (uma perfuração) num saco ou frasco para injectáveis para perfusão de 250 ml, contendo a solução para perfusão de glicose a 5% ou de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Se for requerida uma dose superior a 190 mg de docetaxel, utilize um volume superior de veículo de perfusão, de forma a não ultrapassar a concentração de 0,74 mg/ml de docetaxel.
- Misture o conteúdo do saco ou frasco para injectáveis para perfusão agitando por rotação manual.
- De um ponto de vista microbiológico, a reconstituição/diluição tem de decorrer em condições assépticas e controladas e o medicamento deve ser utilizado imediatamente. No caso de não ser utilizado imediatamente, o tempo e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.
- Após ter sido efectuada a adição ao saco de perfusão de acordo com as recomendações, no caso de conservação da solução para perfusão de docetaxel a temperatura inferior a 25ºC, a sua estabilidade é de 6 horas. A solução deverá ser utilizada dentro de 6 horas (incluindo a hora de administração intravenosa da perfusão).
  Adicionalmente, foi demonstrada a estabilidade química e física da solução para perfusão durante a utilização por um período de 48 horas, quando conservada entre 2ºC e 8ºC, adicionada em sacos não contendo PVC e preparada conforme recomendado.
  A solução para perfusão de docetaxel é uma solução supersaturada, pelo que pode cristalizar com o passar do tempo. No caso de aparecimento de cristais, a solução não deve mais ser utilizada e terá de ser eliminada.
- Tal como todos os produtos de uso parentérico, a solução para perfusão deve ser inspeccionada visualmente antes do uso, devendo ser rejeitadas as soluções contendo precipitação.

Inutilização dos materiais:
Todos os materiais usados na diluição e administração devem ser inutilizados de acordo com os procedimentos estabelecidos. Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

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

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários fale com o seu médico ou farmacêutico ou enfermeiro., Isto inclui possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml
3. Como utilizar Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Docetaxel Mylan e para que é utilizado

O docetaxel é uma substância derivada das agulhas das árvores do teixo.
O docetaxel pertence ao grupo de medicamentos contra o cancro chamados taxoides.
O Docetaxel Mylan foi prescrito pelo seu médico para o tratamento do cancro da mama, de certas formas do cancro do pulmão (cancro do pulmão de células não-pequenas), do cancro da próstata, cancro gástrico ou cancro de cabeça e pescoço:
- Para o tratamento do cancro da mama avançado, o docetaxel pode ser administrado isoladamente ou em associação com doxorrubicina, trastuzumab ou capecitabina.
- Para o tratamento do cancro da mama em fase inicial com ou sem envolvimento de gânglios linfáticos, o docetaxel pode ser administrado em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida.
- Para o tratamento do cancro do pulmão, o docetaxel pode ser administrado isoladamente ou em associação com cisplatina.
- Para o tratamento do cancro da próstata, o docetaxel é administrado em associação com prednisona ou prednisolona.
- Para o tratamento do cancro gástrico metastizado, o docetaxel é administrado em associação com a cisplatina e o 5-fluorouracilo.
- Para o tratamento do cancro de cabeça e pescoço, o docetaxel é administrado em combinação com cisplatina e 5-fluorouracilo.

Medicamento já não autorizado

2. O que precisa de saber antes de utilizar o Docetaxel Mylan 80 mg/ 4 ml

Não lhe podem administrar Docetaxel Mylan

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

Advertências e precauções

Antes de cada tratamento com Docetaxel Mylan irá fazer análises ao sangue para verificar se tem células sanguíneas (glóbulos) suficientes e se a função hepática está suficientemente bem para receber

o Docetaxel Mylan. No caso de alterações dos glóbulos brancos, pode ter febre ou infecções associadas.

Informe o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro se tiver problemas de visão. Em caso de problemas de visão, especialmente visão turva, deve ir imediatamente examinar os seus olhos e visão.

No caso de os seus problemas pulmonares se agravarem ou se tornarem agudos (febre, falta de ar ou tosse), por favor informe o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro imediatamente. O seu médico pode interromper o seu tratamento imediatamente.

Vai-lhe ser pedido para tomar uma pré-medicação que consiste num corticosteróide oral tal como dexametasona, um dia antes da administração do Docetaxel Mylan, e para continuar durante mais um ou dois dias a fim de minimizar certos efeitos indesejáveis que podem ocorrer após a perfusão de Docetaxel Mylan, particularmente reacções alérgicas e retenção de líquidos (inchaço das mãos, pés e pernas ou aumento de peso).

Durante o tratamento, podem administrar-lhe outros medicamentos para manter o número de glóbulos no sangue.
O Docetaxel Mylan contém álcool. Aconselhe-se com o seu médico se sofre de dependência do álcool ou de afecção hepática. Ver também a secção "Docetaxel Mylan contém etanol" abaixo.

Outros medicamentos e Docetaxel Mylan

Informe por favor o seu médico ou farmacêutico hospitalar se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente qualquer outro medicamento, incluindo medicamentos que adquiriu sem receita. Esta advertência deve-se ao facto de o Docetaxel Mylan ou o outro medicamento poderem não ter um efeito tão bom quanto o esperado, ou poderem torná-lo mais susceptível à ocorrência de efeitos secundários.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Consulte o seu médico antes de tomar qualquer medicamento.
O Docetaxel Mylan NÃO deve ser administrado se estiver grávida a menos que tal seja claramente indicado pelo seu médico.
Não deve engravidar durante o tratamento com este medicamento e terá de utilizar um método de contracepção eficaz durante o tratamento, porque o Docetaxel Mylan pode ser prejudicial para o feto.

Não deverá amamentar enquanto estiver a fazer tratamento com Docetaxel Mylan.

Se você é um homem sujeito a tratamento com o Docetaxel Mylan, é aconselhável que não conceba uma criança enquanto decorrer o tratamento e até 6 meses após este ter terminado e que procure informação sobre a conservação do seu esperma antes de iniciar o tratamento, dado que o docetaxel pode alterar a fertilidade masculina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Docetaxel Mylan contém etanol

Este medicamento contém 50% vol em etanol (álcool), i.e. até 1,58 g por frasco para injectáveis, equivalente a 40 ml de cerveja ou a 17 ml de vinho por frasco para injectáveis.
É nocivo para indivíduos que sofram de alcoolismo.
Este facto deve ser tido em consideração no caso de mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e grupos de risco elevado, tais como doentes com comprometimento do fígado, ou com epilepsia.
A quantidade de álcool neste medicamento poderá causar alterações no efeito de outros medicamentos.

Medicamento já não autorizado

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

3. Como utilizar o Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml

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

Dose usual

A dose vai depender do seu peso e da sua condição física. O seu médico vai calcular a sua área de superfície corporal em metros quadrados (m^2) e vai determinar a dose que lhe deve ser administrada.

Modo e via de administração

O Docetaxel Mylan vai-lhe ser administrado por perfusão numa das suas veias (utilização intravenosa). A perfusão durará aproximadamente uma hora, durante a qual estará no hospital.

Frequência de administração

Deve normalmente receber uma perfusão de 3 em 3 semanas.
O seu médico pode alterar a dose e a frequência da administração em função do resultado das suas análises ao sangue, da sua condição física e da sua resposta ao Docetaxel Mylan. Por favor informe o seu médico no caso de diarreia, inflamações na boca, sensação de entorpecimento ou formigueiro ou febre e forneça os resultados das suas análises ao sangue. Esta informação irá permitir decidir quanto à necessidade ou não de redução da dose.

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

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.
O seu médico deverá discuti-los consigo e explicar-lhe os benefícios e os riscos potenciais do seu tratamento.

As reacções adversas notificadas com maior frequência com Docetaxel Mylan em monoterapia são: diminuição do número de glóbulos vermelhos ou de glóbulos brancos, queda de cabelo, naúseas, vómitos, inflamações na boca, diarreia e cansaço.

Se receber Docetaxel Mylan em associação com outros agentes quimioterapêuticos, a gravidade das reacções adversas pode aumentar.

Durante a perfusão no hospital poderão ocorrer as seguintes reacções alérgicas (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):
- rubor, reacções cutâneas, comichão
- aperto no peito, dificuldade em respirar
- febre ou arrepios
- dor nas costas
- diminuição da pressão arterial.

Podem ocorrer reacções mais graves.

Os técnicos de saúde hospitalares vão monitorizar cuidadosamente o seu estado durante o tratamento.

Medicamento já não autorizado

Entre as perfusões de Docetaxel Mylan podem ocorrer os seguintes efeitos, com frequência variável de acordo com a associação de medicamentos que lhe forem administrados:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):
- infecções, diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia), ou de glóbulos brancos (que são importantes no combate às infecções) e de plaquetas,
- febre: se observar um aumento da temperatura deve contactar o seu médico imediatamente.
- reacções alérgicas semelhantes às acima descritas
- diminuição de apetite (anorexia)
- insónia
- sensação de adormecimento ou formigueiro, ou dores nas articulações ou nos músculos,
- dor de cabeça
- alteração do paladar
- inflamação ocular ou aumento do lacrimejo
- inchaço causado por drenagem linfática insuficiente
- falta de ar
- corrimento nasal; inflamação do nariz e garganta; tosse
- sangramento do nariz
- inflamações na boca
- perturbações do estômago incluindo náuseas, vómitos e diarreia, prisão de ventre
- dor abdominal
- enfartamento
- queda de cabelo (na maioria dos casos o cabelo deve voltar a crescer normalmente)
- vermelhidão e inchaço da palma das mãos e da planta dos pés, que pode provocar a descamação da pele (também poderá ocorrer nos braços, face, ou no corpo)
- alteração na cor das unhas, que podem soltar-se
- dores e cãibras musculares; dores ósseas ou dores nas costas
- alteração ou ausência do período menstrual
- inchaço das mãos, pés, pernas
- cansaço; ou sintomas idênticos aos de uma gripe
- aumento ou diminuição de peso

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
- infecções fúngicas da boca (candidíase oral)
- desidratação
- tonturas
- alterações da audição
- diminuição da pressão arterial; pulsação irregular ou rápida
- insuficiência cardíaca
- esofagite
- boca seca
- dificuldade ou dor ao engolir
- hemorragia
- aumento dos enzimas hepáticos (daí a necessidade de análises regulares ao sangue)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):
- desmaio
- reacção cutânea, flebite (inflamação da veia) ou inchaço no local de injecção
- inflamação do cólon, intestino delgado, perfuração intestinal
- coágulos sanguíneos.

Medicamento já não autorizado

Desconhecido:
- doença pulmonar intersticial (inflamação dos pulmões provocando tosse e dificuldade em respirar. A inflamação dos pulmões pode ser desencadeada quando a terapêutica com docetaxel é usada com radioterapia)
- pneumonia (infeção dos pulmões)
- fibrose pulmonar (cicatrização e espessamento dos pulmões provocando falta de ar)
- visão turva devido ao inchaço da retina no interior do olho (edema macular cistóide)
- diminuição do sódio no sangue.

Comunicação de efeitos secundários
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade que está impresso na cartonagem e no rótulo do frasco para injectáveis, a seguir a VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25ºC.
Conservar na embalagem de origem de forma a proteger da luz.
Utilize o frasco para injectáveis imediatamente após a abertura. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante o período de utilização são da responsabilidade do utilizador.
De um ponto de vista microbiológico, a reconstituição/diluição tem de decorrer em condições assépticas e controladas.

Utilize o medicamento imediatamente após a sua adição ao saco de perfusão não contendo PVC. No caso de não ser utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante o período de utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não excedem as 6 horas a temperatura inferior a 25ºC, incluindo a hora que dura a perfusão.

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

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

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

Medicamento ia não autorizado

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml

- A substância activa é o docetaxel. Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 20 mg de docetaxel (anidro).
Um frasco para injectáveis contém 80 mg de docetaxel.
Os outros componentes são o polissorbato 80, etanol anidro e ácido cítrico.

Qual o aspecto de Docetaxel Mylan e conteúdo da embalagem

Docetaxel Mylan concentrado para solução para perfusão é uma solução amarela pálida a amarelo-acastanhada.
O concentrado é dispensado num frasco para injectáveis em vidro transparente e incolor com tampa de borracha e uma cápsula flip-off de plástico.
Cada frasco para injectáveis contém 4 ml de concentrado.
Cada embalagem contém 1 ou 5 frascos para injectáveiss.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
France

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

België/Belgique/Belgien
Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

България
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ceská republika
MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Danmark
Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Deutschland
Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Eesti
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ελλάδα
Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

Lietuva
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg
Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Magyarország
Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Malta
George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Nederland
Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Norge
Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

Medicamento já não autorizado

España
Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

France
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland
Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Ísland
Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Italia
Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Κύπρος
Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Latvija
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Polska
Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

Portugal
Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

România
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenija
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenská republika
Mylan sr.o
Tel: **+421 2 32 604 901**

Suomi/Finland
Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige
Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom
Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Outras fontes de informação

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

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

INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO PARA UTILIZAR COM O DOCETAXEL MYLAN CONCENTRADO PARA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO

É importante que leia atentamente todo o conteúdo deste guia antes da preparação da solução para perfusão deDocetaxel Mylan.

Recomendações para um manuseamento seguro:
O docetaxel é um medicamento antineoplásico e, tal como outros compostos potencialmente tóxicos, deverá ser tomada precaução no seu manuseamento e preparação das respectivas soluções.
Recomenda-se a utilização de luvas.

Medicamento já não autorizado

Se o Docetaxel Mylan concentrado para solução para perfusão entrar em contacto com a pele, lave-a imediata e abundantemente com água e sabão. No caso de o concentrado para solução para perfusão ter entrado em contacto com membranas mucosas, lave-as imediatamente e abundantemente com água.

Preparação da administração intravenosa:
Preparação da solução para perfusão
NÃO utilize outros medicamentos contendo docetaxel cuja apresentação consista em 2 frascos para injectáveis (concentrado e solvente) com este medicamento (Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml concentrado para solução para perfusão, que contém apenas 1 frasco para injectáveis).

O Docetaxel Mylan concentrado para solução para perfusão NÃO necessita de diluição prévia com um solvente e está pronta a adicionar à solução de perfusão.
• Cada frasco para injectáveis destina-se a uma única utilização e deve ser utilizado imediatamente após a abertura. No caso de não ser utilizado imediatamente os tempos e condições de conservação durante o período de utilização são da responsabilidade do utilizador. Poderá ser necessário mais do que um frasco para injectáveis de concentrado para solução para perfusão para obter a dose requerida para o doente. Por exemplo, uma dose de 140 mg de docetaxel requereria 7 ml de docetaxel concentrado para solução.

- Retire assepticamente o volume necessário de concentrado para solução para perfusão com uma seringa graduada.

No frasco para injectáveis a concentração de docetaxel é de 20 mg/ml.

- Seguidamente, injecte através de uma injecção única (uma perfuração) num saco ou frasco para injectáveis para perfusão de 250 ml, contendo uma solução para perfusão de glicose a 5% ou de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Se for requerida uma dose superior a 190 mg de docetaxel, utilize um volume superior de veículo de perfusão, de forma a não ultrapassar a concentração de 0,74 mg/ml de docetaxel.
- Misture o conteúdo do saco ou frasco para injectáveis para perfusão agitando por rotação manual.
- De um ponto de vista microbiológico, a reconstituição/diluição tem de decorrer em condições assépticas e controladas e o medicamento deve ser utilizado imediatamente. No caso de não ser utilizado imediatamente, o tempo e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.
- Após ter sido efectuada a adição ao saco de perfusão de acordo com as recomendações, no caso de conservação da solução para perfusão de docetaxel a temperatura inferior a 25ºC, a sua estabilidade é de 6 horas. A solução deverá ser utilizada dentro de 6 horas (incluindo a hora de administração intravenosa da perfusão).
  Adicionalmente, foi demonstrada a estabilidade química e física da solução para perfusão durante a utilização por um período de 48 horas, quando conservada entre 2ºC e 8ºC, adicionada em sacos não contendo PVC e preparada conforme recomendado.
  A solução para perfusão de docetaxel é uma solução supersaturada, pelo que pode cristalizar com o passar do tempo. No caso de aparecimento de cristais, a solução não deve mais ser utilizada e terá de ser eliminada.
- Tal como todos os produtos de uso parentérico, a solução para perfusão deve ser inspeccionada visualmente antes do uso, devendo ser rejeitadas as soluções contendo precipitação.

Inutilização dos materiais:
Todos os materiais usados na diluição e administração devem ser inutilizados de acordo com os procedimentos estabelecidos. Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml concentrado para solução para perfusão
Docetaxel

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico ou farmacêutico ou enfermeiro. Isto inclui possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml
3. Como utilizar Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Medicamento já não autorizado

1. O que é Docetaxel Mylan e para que é utilizado

O docetaxel é uma substância derivada das agulhas das árvores do teixo.
O docetaxel pertence ao grupo de medicamentos contra o cancro chamados taxoides.
O Docetaxel Mylan foi prescrito pelo seu médico para o tratamento do cancro da mama, de certas formas do cancro do pulmão (cancro do pulmão de células não-pequenas), do cancro da próstata, cancro gástrico ou cancro de cabeça e pescoço:
- Para o tratamento do cancro da mama avançado, o docetaxel pode ser administrado isoladamente ou em associação com doxorrubicina, trastuzumab ou capecitabina.
- Para o tratamento do cancro da mama em fase inicial com ou sem envolvimento de gânglios linfáticos, o docetaxel pode ser administrado em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida.
- Para o tratamento do cancro do pulmão, o docetaxel pode ser administrado isoladamente ou em associação com cisplatina.
- Para o tratamento do cancro da próstata, o docetaxel é administrado em associação com prednisona ou prednisolona.
- Para o tratamento do cancro gástrico metastizado, o docetaxel é administrado em associação com a cisplatina e o 5fluorouracilo.
- Para o tratamento do cancro de cabeça e pescoço, o docetaxel é administrado em combinação com cisplatina e 5fluorouracilo.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml

Não lhe podem administrar Docetaxel Mylan

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

Advertências e precauções

Antes de cada tratamento com Docetaxel Mylan irá fazer análises ao sangue para verificar se tem células sanguíneas (glóbulos) suficientes e se a função hepática está suficientemente bem para receber

o Docetaxel Mylan. No caso de alterações dos glóbulos brancos, pode ter febre ou infecções associadas.

Informe o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro se tiver problemas de visão. Em caso de problemas de visão, especialmente visão turva, deve ir imediatamente examinar os seus olhos e visão.

No caso de os seus problemas pulmonares se agravarem ou se tornarem agudos (febre, falta de ar ou tosse), por favor informe o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro imediatamente. O seu médico pode interromper o seu tratamento imediatamente.

Vai-lhe ser pedido para tomar uma pré-medicação que consiste num corticosteróide oral tal como dexametasona, um dia antes da administração do Docetaxel Mylan, e para continuar durante mais um ou dois dias a fim de minimizar certos efeitos indesejáveis que podem ocorrer após a perfusão de Docetaxel Mylan, particularmente reacções alérgicas e retenção de líquidos (inchaço das mãos, pés e pernas ou aumento de peso).

Durante o tratamento, podem administrar-lhe outros medicamentos para manter o número de glóbulos no sangue.
O Docetaxel Mylan contém álcool. Aconselhe-se com o seu médico se sofre de dependência do álcool ou de afecção hepática. Ver também a secção "Docetaxel Mylan contém etanol" abaixo.

Outros medicamentos e Docetaxel Mylan

Informe por favor o seu médico ou farmacêutico hospitalar se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente qualquer outro medicamento, incluindo medicamentos que adquiriu sem receita. Esta advertência deve-se ao facto de o Docetaxel Mylan ou o outro medicamento poderem não ter um efeito tão bom quanto o esperado, ou poderem torná-lo mais susceptível à ocorrência de efeitos secundários.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Consulte o seu médico antes de tomar qualquer medicamento.
O Docetaxel Mylan NÃO deve ser administrado se estiver grávida a menos que tal seja claramente indicado pelo seu médico.
Não deve engravidar durante o tratamento com este medicamento e terá de utilizar um método de contracepção eficaz durante o tratamento, porque o Docetaxel Mylan pode ser prejudicial para o feto.

Não deverá amamentar enquanto estiver a fazer tratamento com Docetaxel Mylan.

Se você é um homem sujeito a tratamento com o Docetaxel Mylan, é aconselhável que não conceba uma criança enquanto decorrer o tratamento e até 6 meses após este ter terminado e que procure informação sobre a conservação do seu esperma antes de iniciar o tratamento, dado que o docetaxel pode alterar a fertilidade masculina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Docetaxel Mylan contém etanol

Este medicamento contém 50% vol em etanol (álcool), i.e. até 3,95 g por frasco para injectáveis, equivalente a 100 ml de cerveja ou a 40 ml de vinho por frasco para injectáveis.

É nocivo para indivíduos que sofram de alcoolismo.
Este facto deve ser tido em consideração no caso de mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e grupos de risco elevado, tais como doentes com comprometimento do fígado, ou com epilepsia.
A quantidade de álcool neste medicamento poderá causar alterações no efeito de outros medicamentos.

Medicamento já não autorizado

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

3. Como utilizar o Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml

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

Dose usual

A dose vai depender do seu peso e da sua condição física. O seu médico vai calcular a sua área de superfície corporal em metros quadrados (m^2) e vai determinar a dose que lhe deve ser administrada.

Modo e via de administração

O Docetaxel Mylan vai-lhe ser administrado por perfusão numa das suas veias (utilização intravenosa). A perfusão durará aproximadamente uma hora, durante a qual estará no hospital.

Frequência de administração

Deve normalmente receber uma perfusão de 3 em 3 semanas.
O seu médico pode alterar a dose e a frequência da administração em função do resultado das suas análises ao sangue, da sua condição física e da sua resposta ao Docetaxel Mylan. Por favor informe o seu médico no caso de diarreia, inflamações na boca, sensação de entorpecimento ou formigueiro ou febre e forneça os resultados das suas análises ao sangue. Esta informação irá permitir decidir quanto à necessidade ou não de redução da dose.

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

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.
O seu médico deverá discuti-los consigo e explicar-lhe os benefícios e os riscos potenciais do seu tratamento.

As reacções adversas notificadas com maior frequência com Docetaxel Mylan em monoterapia são: diminuição do número de glóbulos vermelhos ou de glóbulos brancos, queda de cabelo, naúseas, vómitos, inflamações na boca, diarreia e cansaço.

Se receber Docetaxel Mylan em associação com outros agentes quimioterapêuticos, a gravidade das reacções adversas pode aumentar.

Durante a perfusão no hospital poderão ocorrer as seguintes reacções alérgicas (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):
- rubor, reacções cutâneas, comichão
- aperto no peito, dificuldade em respirar
- febre ou arrepios
- dor nas costas
- diminuição da pressão arterial.

Podem ocorrer reacções mais graves.

Os técnicos de saúde hospitalares vão monitorizar cuidadosamente o seu estado durante o tratamento.

Medicamento já não autorizado

Entre as perfusões de Docetaxel Mylan podem ocorrer os seguintes efeitos, com frequência variável de acordo com a associação de medicamentos que lhe forem administrados:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):
- infecções, diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia), ou de glóbulos brancos (que são importantes no combate às infecções) e de plaquetas,
- febre: se observar um aumento da temperatura deve contactar o seu médico imediatamente.
- reacções alérgicas semelhantes às acima descritas
- diminuição de apetite (anorexia)
- insónia
- sensação de adormecimento ou formigueiro, ou dores nas articulações ou nos músculos,
- dor de cabeça
- alteração do paladar
- inflamação ocular ou aumento do lacrimejo
- inchaço causado por drenagem linfática insuficiente
- falta de ar
- corrimento nasal; inflamação do nariz e garganta; tosse
- sangramento do nariz
- inflamações na boca
- perturbações do estômago incluindo náuseas, vómitos e diarreia, prisão de ventre
- dor abdominal
- enfartamento
- queda de cabelo (na maioria dos casos o cabelo deve voltar a crescer normalmente)
- vermelhidão e inchaço da palma das mãos e da planta dos pés, que pode provocar a descamação da pele (também poderá ocorrer nos braços, face, ou no corpo)
- alteração na cor das unhas, que podem soltar-se
- dores e cãibras musculares; dores ósseas ou dores nas costas
- alteração ou ausência do período menstrual
- inchaço das mãos, pés, pernas
- cansaço; ou sintomas idênticos aos de uma gripe
- aumento ou diminuição de peso

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
- infecções fúngicas da boca (candidíase oral)
- desidratação
- tonturas
- alterações da audição
- diminuição da pressão arterial; pulsação irregular ou rápida
- insuficiência cardíaca
- esofagite
- boca seca
- dificuldade ou dor ao engolir
- hemorragia
- aumento dos enzimas hepáticos (daí a necessidade de análises regulares ao sangue)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):
- desmaio
- reacção cutânea, flebite (inflamação da veia) ou inchaço no local de injecção
- inflamação do cólon, intestino delgado, perfuração intestinal
- coágulos sanguíneos.

Medicamento já não autorizado

Desconhecido:
- doença pulmonar intersticial (inflamação dos pulmões provocando tosse e dificuldade em respirar. A inflamação dos pulmões pode ser desencadeada quando a terapêutica com docetaxel é usada com radioterapia)
- pneumonia (infeção dos pulmões)
- fibrose pulmonar (cicatrização e espessamento dos pulmões provocando falta de ar)
- visão turva devido ao inchaço da retina no interior do olho (edema macular cistóide)
- diminuição do sódio no sangue.

Comunicação de efeitos secundários
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade que está impresso na cartonagem e no rótulo do frasco para injectáveis, a seguir a VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25ºC.
Conservar na embalagem de origem de forma a proteger da luz.
Utilize o frasco para injectáveis imediatamente após a abertura. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante o período de utilização são da responsabilidade do utilizador.
De um ponto de vista microbiológico, a reconstituição/diluição tem de decorrer em condições assépticas e controladas.

Utilize o medicamento imediatamente após a sua adição ao saco de perfusão não contendo PVC. No caso de não ser utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante o período de utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não excedem as 6 horas a temperatura inferior a 25ºC, incluindo a hora que dura a perfusão.

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

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

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

Medicamento ia não autorizado

6. Conteúdo da emablagem e outras informações

Qual a composição de Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml

- A substância activa é o docetaxel. Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 20 mg de docetaxel (anidro).
Um frasco para injectáveis contém 200 mg de docetaxel.
Os outros componentes são o polissorbato 80, etanol anidro e ácido cítrico.

Qual o aspecto de Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml e conteúdo da embalagem

Docetaxel Mylan concentrado para solução para perfusão é uma solução amarela pálida a amarelo-acastanhada.
O concentrado é dispensado num frasco para injectáveis em vidro transparente e incolor com tampa de borracha e uma cápsula flip-off de plástico.
Cada frasco para injectáveis contém 10 ml de concentrado.
Cada embalagem contém 1 ou 5 frascos para injectáveiss.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
France

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular

België/Belgique/Belgien
Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg
Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Ceská republika
MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Magyarország
Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Danmark
Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Malta
George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland
Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland
Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge
Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα
Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

Medicamento já não autorizado

España
Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

France
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland
Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Ísland
Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Italia
Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Κύπρος
Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Latvija
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Polska
Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

Portugal
Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

România
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenija
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenská republika
Mylan sr.o
Tel: **+421 2 32 604 901**

Suomi/Finland
Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige
Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom
Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Outras fontes de informação

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

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

INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO PARA UTILIZAR COM O DOCETAXEL MYLAN CONCENTRADO PARA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO

É importante que leia atentamente todo o conteúdo deste guia antes da preparação da solução para perfusão deDocetaxel Mylan.

Recomendações para um manuseamento seguro:
O docetaxel é um medicamento antineoplásico e, tal como outros compostos potencialmente tóxicos, deverá ser tomada precaução no seu manuseamento e preparação das respectivas soluções.
Recomenda-se a utilização de luvas.

Medicamento já não autorizado

Se o Docetaxel Mylan concentrado para solução para perfusão entrar em contacto com a pele, lave-a imediata e abundantemente com água e sabão. No caso de o concentrado para solução para perfusão ter entrado em contacto com membranas mucosas, lave-as imediatamente e abundantemente com água.

Preparação da administração intravenosa:
Preparação da solução para perfusão
NÃO utilize outros medicamentos contendo docetaxel cuja apresentação consista em 2 frascos para injectáveis (concentrado e solvente) com este medicamento (Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml concentrado para solução para perfusão, que contém apenas 1 frasco para injectáveis).

O Docetaxel Mylan concentrado para solução para perfusão NÃO necessita de diluição prévia com um solvente e está pronta a adicionar à solução de perfusão.

- Cada frasco para injectáveis destina-se a uma única utilização e deve ser utilizado imediatamente após a abertura. No caso de não ser utilizado imediatamente os tempos e condições de conservação durante o período de utilização são da responsabilidade do utilizador. Poderá ser necessário mais do que um frasco para injectáveis de concentrado para solução para perfusão para obter a dose requerida para o doente. Por exemplo, uma dose de 140 mg de docetaxel requereria 7 ml de docetaxel concentrado para solução.
- Retire assepticamente o volume necessário de concentrado para solução para perfusão com uma seringa graduada.

No frasco para injectáveis de Docetaxel Mylan a concentração de docetaxel é de 20 mg/ml.

- Seguidamente, injecte através de uma injecção única (uma perfuração) num saco ou frasco para injectáveis para perfusão de 250 ml, contendo uma solução para perfusão de glicose a 5% ou de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Se for requerida uma dose superior a 190 mg de docetaxel, utilize um volume superior de veículo de perfusão, de forma a não ultrapassar a concentração de 0,74 mg/ml de docetaxel.
- Misture o conteúdo do saco ou frasco para injectáveis para perfusão agitando por rotação manual.
- De um ponto de vista microbiológico, a reconstituição/diluição tem de decorrer em condições assépticas e controladas e o medicamento deve ser utilizado imediatamente. No caso de não ser utilizado imediatamente, o tempo e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.
- Após ter sido efectuada a adição ao saco de perfusão de acordo com as recomendações, no caso de conservação da solução para perfusão de docetaxel a temperatura inferior a 25ºC, a sua estabilidade é de 6 horas. A solução deverá ser utilizada dentro de 6 horas (incluindo a hora de administração intravenosa da perfusão).
  Adicionalmente, foi demonstrada a estabilidade química e física da solução para perfusão durante a utilização por um período de 48 horas, quando conservada entre 2ºC e 8ºC, adicionada em sacos não contendo PVC e preparada conforme recomendado.
  A solução para perfusão de docetaxel é uma solução supersaturada, pelo que pode cristalizar com o passar do tempo. No caso de aparecimento de cristais, a solução não deve mais ser utilizada e terá de ser eliminada.
- Tal como todos os produtos de uso parentérico, a solução para perfusão deve ser inspeccionada visualmente antes do uso, devendo ser rejeitadas as soluções contendo precipitação.

Inutilização dos materiais:
Todos os materiais usados na diluição e administração devem ser inutilizados de acordo com os procedimentos estabelecidos. Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

Medicamento já não autorizado