

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Docetaxel Teva Pharma 20 mg concentrado e solvente para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injectáveis de unidose de Docetaxel Teva Pharma concentrado contém 20 mg de docetaxel (anidro). Cada ml de concentrado contém 27,73 mg de docetaxel.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada frasco para injectáveis de concentrado contém 25,1 % (p/p) de etanol anidro.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado e solvente para solução para perfusão.

O concentrado é uma solução viscosa, transparente, amarela a amarela-acastanhada.

O solvente é uma solução incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Carcinoma da mama

O Docetaxel Teva Pharma 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.

Carcinoma do pulmão de células não pequenas

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

O Docetaxel Teva Pharma 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 estadió da doença.

Carcinoma da próstata

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

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 e de células não-pequenas do pulmão, 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 secção 4.4).

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

Carcinoma da mama

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.

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).

Ajustes da dose durante o tratamento

Em geral

Docetaxel deve ser administrado quando a contagem de neutrófilos é $\geq 1,500$ células/mm³.

Nos doentes que tenham experimentado neutropenia febril, contagem de neutrófilos < 500 células/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/m², o tratamento deverá ser interrompido.

Em associação com cisplatina

Nos doentes que recebem inicialmente 75 mg/m² de docetaxel em associação com cisplatina e cujo valor mínimo do número de plaquetas durante o ciclo de terapêutica anterior foi < 25,000 células/mm³, ou em doentes que manifestaram neutropenia febril, ou em doentes com toxicidades não hematológicas graves, a dose de docetaxel, nos ciclos subsequentes, deve ser reduzida para 65 mg/m². Para os ajustes da dose de cisplatina, ver o resumo das características do medicamento correspondente.

Populações especiais

Doentes com afecção hepática

Com base nos dados de farmacocinética de docetaxel 100 mg/m² em monoterapia, em doentes que apresentem simultaneamente aumentos das transaminases (ALT e/ou AST) maiores que 1,5 vezes o limite superior do intervalo normal (LSN) e da fosfatase alcalina maiores que 2,5 vezes o LSN, a dose recomendada de docetaxel é de 75 mg/m² (ver 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.

População pediátrica

A segurança e eficácia do Docetaxel Teva Pharma no carcinoma nasofaríngeo em crianças com 1 mês de idade até menos de 18 anos de idade, não foram ainda estabelecidas.

Não existe nenhuma utilização evidente do Docetaxel Teva Pharma

em situações de cancro da mama, cancro do pulmão de células não-pequenas e cancro da próstata, na população pediátrica.

População idosa

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

4.3 Contra-indicações

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/mm³.

O docetaxel não pode ser administrado em doentes com afecção hepática grave, visto não existirem dados disponíveis nestes casos (ver 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 secção 4.2).

Hematologia

A neutropenia é o efeito secundário mais frequentemente observado com o docetaxel. Os valores mínimos de neutrófilos ocorrem, em mediana, ao fim de 7 dias, mas este intervalo pode ser mais curto em doentes já sujeitos a terapêuticas anteriores intensas. Deve realizar-se uma monitorização frequente de hemogramas completos em todos os doentes tratados com docetaxel. Os doentes não deverão voltar a receber docetaxel até que os neutrófilos recuperem para um nível $\geq 1,500$ células/mm³ (ver a secção 4.2).

Em caso de ocorrência duma neutropenia grave (< 500 células/mm³ durante sete ou mais dias) no decurso do tratamento com docetaxel, recomenda-se uma redução da dose nos ciclos subsequentes ou a utilização de medidas de suporte adequadas (ver secção 4.2).

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

Em doentes tratados com docetaxel em associação com doxorubicina e ciclofosfamida (TAC), a taxa de ocorrência de neutropenia febril e/ou infecção neutropénica foi mais baixa em doentes que receberam profilaxia primária com G-CSF. A profilaxia primária com G-CSF deve ser considerada em doentes que recebem terapêutica adjuvante com TAC para o cancro da mama, para minimizar o risco de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada ou infecção neutropénica). Os doentes a receberem TAC devem ser cuidadosamente vigiados (ver secções 4.2 e 4.8).

Reacções de hipersensibilidade

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

Reacções cutâneas

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

Nos doentes tratados com docetaxel em monoterapia na dose de 100 mg/m^2 que apresentem transaminases séricas (ALT e/ou AST) superiores a 1,5 vezes o LSN em simultâneo com níveis de fosfatase alcalina superiores a 2,5 vezes o LSN, existe um risco aumentado de ocorrência de 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 secção 4.2).

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

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

Doentes com afecção renal

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

Sistema nervoso

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

Toxicidade cardíaca

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

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

Afeções oculares

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

Outros

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

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

Leucemia

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

Doentes com 4+ nódulos

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

População idosa

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

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

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

O docetaxel tem uma elevada ligação às proteínas (> 95 %). Embora a possível interacção *in vivo* do docetaxel com outros medicamentos administrados concomitantemente não tenha sido investigada formalmente, as interacções *in vitro* com agentes fortemente ligados às proteínas tais como eritromicina, difenidramina, propranolol, propafenona, fenitoína, salicilato, sulfametoxazol e valproato de sódio, não afectaram 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, doxorubicina e ciclofosfamida não foi influenciada pela sua co-administração. Dados limitados dum único estudo não controlado sugeriram uma interacção entre o docetaxel e a carboplatina. Quando associada ao docetaxel, a depuração da carboplatina foi cerca de 50 % superior aos valores previamente observados para a carboplatina em monoterapia.

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

Casos clínicos consistentes com um aumento da toxicidade do docetaxel foram notificados quando este foi administrado concomitantemente com ritonavir. O mecanismo por detrás desta interacção é uma inibição do CYP3A4, a principal isoenzima envolvida no metabolismo do docetaxel, pelo ritonavir.

Com base na extrapolação a partir de um estudo farmacocinético com cetoconazol em 7 doentes, deve ser considerada uma redução de 50% da dose de docetaxel se os doentes necessitarem de uma administração concomitante com um inibidor forte do CYP3A4 tal como os antifúngicos azol, ritonavir e alguns macrólidos (claritromicina, telitromicina).

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 produtos medicinais citotóxicos, o docetaxel pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. Portanto, o docetaxel não deve ser administrado durante a gravidez a menos que 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:

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

Contraceção em homens e mulheres

Deverá ser utilizado um método contraceptivo eficaz durante o tratamento

Fertilidade

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

Consequentemente, os homens a ser tratados com docetaxel são aconselhados a não conceber uma criança durante o tratamento e até pelo menos 6 meses após o fim da terapêutica, bem como a aconselhar-se sobre a conservação do 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 possíveis ou provavelmente relacionadas com a administração de docetaxel têm sido obtidas em:

- 1312 e 121 doentes tratados com 100 mg/m² e 75 mg/m² de docetaxel em monoterapia, respectivamente.
- 258 doentes tratados com docetaxel em associação com doxorrubicina.
- 406 doentes que receberam docetaxel em associação com cisplatina.
- 92 doentes tratados com docetaxel em associação com trastuzumab.
- 255 doentes que receberam docetaxel em associação com capecitabina.
- 332 doentes que receberam docetaxel em associação com prednisona ou prednisolona (apresentam-se os efeitos adversos clinicamente importantes relacionados com o tratamento).
- 1276 doentes (744 e 532 em TAX 316 e GEICAM 9805, respectivamente) que receberam docetaxel em combinação com doxorrubicina e ciclofosfamida (apresentam-se os efeitos adversos clinicamente importantes relacionados com o tratamento).
- 300 doentes com adenocarcinoma gástrico (221 doentes na fase III do estudo e 79 doentes na fase II) que receberam docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo (apresentam-se os efeitos adversos clinicamente importantes relacionados com o tratamento).
- 174 e 251 doentes com carcinoma de cabeça e pescoço que receberam docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo (apresentam-se os efeitos adversos clinicamente importantes relacionados com o tratamento).

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

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

As reacções adversas mais frequentes com docetaxel em monoterapia foram: neutropenia, (que se revelou reversível e não cumulativa, tendo o valor mínimo sido atingido, em mediana, ao fim de 7 dias e a duração mediana da neutropenia grave (< 500 células/mm³) ter sido de 7 dias), anemia, alopecia, náuseas, vômitos, estomatite, diarreia e astenia. A intensidade dos efeitos adversos do docetaxel pode ser aumentada quando o 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 secções 4.2 e 4.4). Perturbações graves das unhas são caracterizadas por hipo ou hiperpigmentação e por vezes dor e onicólise.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

Medicamento já não autorizado

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

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacções adversas pouco frequentes
Infecções e infestações	Infecções (G3/4: 5,7 %; incluindo sépsis e pneumonia, fatais em 1,7 %)	Infecções associadas com neutropenia G4 (G3/4: 4,6 %)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G4: 76,4 %); Anemia (G3/4: 8,9 %); Neutropenia febril	Trombocitopenia (G4: 0,2 %)	
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade (G3/4: 5,3%)		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia		
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3: 4,1 %); Neuropatia motora periférica (G3/4: 4 %); Disgeusia (grave: 0,07 %)		
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 0,7 %)	Insuficiência cardíaca
Vasculopatias		Hipotensão; Hipertensão; Hemorragia	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia (grave: 2,7 %)		
Doenças gastrointestinais	Estomatite (G3/4: 5,3 %); Diarreia (G3/4: 4 %); Náuseas (G3/4: 4 %); Vômitos (G3/4: 3 %)	Obstipação (grave: 0,2 %); Dor abdominal (grave: 1 %); Hemorragia gastrointestinal (grave: 0,3 %)	Esofagite (grave: 0,4 %)
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia; Reacções cutâneas (G3/4: 5,9 %); Alterações das unhas (grave: 2,6 %)		
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia (grave: 1,4 %)	Artralgia	

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacções adversas pouco frequentes
e ósseos			
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 qualquer envolvimento cardíaco (grave: 0,4%)	
Exames complementares de diagnóstico		G3/4 Aumento da bilirrubina sérica (< 5 %); G3/4 Aumento da fosfatase alcalina sérica (< 4 %); G3/4 Aumento da AST (< 3 %); G3/4 Aumento da ALT (< 2 %)	

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

Doenças do sangue e do sistema linfático

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

Doenças do sistema nervoso

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

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

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

Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

Lista tabelada de reações adversas no cancro da mama para Docetaxel 75 mg/m² em monoterapia:

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados 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%)
Cardiopatias		Arritmia (não grave)
Vasculopatias		Hipotensão
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 3,3%); Estomatite (G3/4: 1,7%); Vómitos (G3/4: 0,8%); Diarreia (G3/4: 1,7%)	Obstipação
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Reacção 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 G3/4 (< 2%)

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

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

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

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados 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 %)		
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 0,7 %)	Insuficiência cardíaca
Vasculopatias		Hipotensão (G3/4: 0,7 %)	
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 9,6 %); Vômitos (G3/4: 7,6 %); Diarreia (G3/4: 6,4 %); Estomatite (G3/4: 2 %)	Obstipação	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Alterações das unhas (grave: 0,7 %); Reacção cutânea (G3/4: 0,2%)		
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (grave: 0,5 %)		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (grave: 9,9%); Retenção de líquidos (grave: 0,7 %); Febre (G3/4: 1,2%)	Reacção no local de perfusão; Dor	
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da bilirrubina sanguínea G3/4 (2,1 %); Aumento da ALT G3/4 (1,3 %)	Aumento da AST G3/4 (0,5 %); Aumento da fosfatase alcalina sanguínea G3/4 (0,3 %)

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

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

Descrição das reações adversas seleccionadas 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 subestimativa, uma vez que se sabe que o docetaxel em monoterapia na dose de 100 mg/m² induz neutropenia em 97 % dos

doentes, 76 % de grau 4, com base nas contagens hematológicas de valor mínimo. A incidência de neutropenia febril/sépsis neutropénica foi aumentada em doentes tratados com Herceptin em associação com docetaxel (23 % versus 17 % em doentes tratados com docetaxel em monoterapia).

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

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes
Infecções e infestações		Candidíase oral (G3/4: < 1 %)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 63 %); Anemia (G3/4: 10 %)	Trombocitopenia (G3/4: 3 %)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 1 %); Diminuição do apetite	Desidratação (G3/4: 2 %);
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: < 1 %); Parestesia (G3/4: < 1 %)	Tonturas; Cefaleias (G3/4: < 1 %); Neuropatia periférica
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 %); Náuseas (G3/4: 6 %); Vômitos (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 %); Febre (G3/4: 1 %); Fadiga/fraqueza (G3/4: 5 %); Edema periférico (G3/4: 1 %);	Letargia; Dor
Exames complementares de diagnóstico		Diminuição de peso; Aumento da bilirrubina sanguínea G3/4 (9 %)

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

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes
Infecções e infestações	Infecção (G3/4: 3,3 %)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32 %); Anemia (G3/4: 4,9 %)	Trombocitopenia; (G3/4: 0,6 %); Neutropenia febril
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (G3/4: 0,6 %)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 0,6 %)	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 1,2 %); Disgeusia (G3/4: 0 %)	Neuropatia motora periférica (G3/4: 0 %)
Afecções oculares		Aumento do lacrimejo (G3/4: 0,6 %)
Cardiopatias		Diminuição da função ventricular esquerda cardíaca (G3/4: 0,3 %)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Epistaxis (G3/4: 0 %); Dispneia (G3/4: 0,6 %); Tosse (G3/4: 0 %)
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 2,4 %); Diarreia (G3/4: 1,2 %); Estomatite/Faringite (G3/4: 0,9 %); Vómitos (G3/4: 1,2 %)	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia; Alterações das unhas (não grave)	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 cancro da mama com nódulo positivo (TAX 316) e nódulo negativo (GEICAM 9805) – dados agrupados:

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacções adversas pouco frequentes
Infecções e infestações	Infecção (G3/4: 2,4 %); Infecção neutropénica (G3/4: 2,6 %).		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia (G3/4: 3 %); Neutropenia (G3/4: 59,2 %); Trombocitopenia (G3/4: 1,6 %); Neutropenia febril (G3/4: NA).		
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilização (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 %)	Lacrimação aumentada (G3/4: <0,1 %);	
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 0,2 %)	
Vasculopatias	Afrontamentos (G3/4: 0,5 %)	Hipotensão (G3/4: 0 %); Flebite (G3/4: 0 %)	Linfedema (G3/4: 0 %)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse (G3/4: 0 %)	
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 5,0 %); Estomatite (G3/4: 6,0 %); Vómitos (G3/4: 4,2 %); Diarreia (G3/4: 3,4 %); Obstipação (G3/4: 0,45 %)	Dor abdominal (G3/4: 0,4 %)	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia (G3/4: < 0,1 %); Doença 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: 0,42 %)		
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Amenorreia (G3/4: NA)		
Perturbações gerais e alterações no local de	Astenia (G3/4: 10,0 %); Pirexia (G3/4: NA); Edema periférico		

administração	(G3/4: 0,24 %)		
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso (G3/4: 0 %); Diminuição de peso (G3/4: 0,2 %)	

Descrição das reações adversas selecionadas para tratamento adjuvante com Docetaxel 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 acompanhamento em 10 doentes 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.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

No estudo TAX316, foi notificada alopecia persistindo durante o período de acompanhamento após o final da quimioterapia, em 687 doentes TAC e em 645 doentes FAC.

No fim do período de acompanhamento, foi observada alopecia em 29 doentes TAC (4,2%) e em 16 doentes FAC (2,4%).

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Observou-se amenorreia contínua durante o acompanhamento em 121 doentes de 202 doentes com amenorreia no final da quimioterapia no estudo TAX316.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

No estudo GEICAM 9805, observou-se o desenvolvimento de linfedema contínuo em 4 dos 5 doentes com linfedema no final da quimioterapia.

Leucemia Aguda / Síndrome mielodisplásica

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 .

No tempo mediano de acompanhamento de 77 meses, a leucemia aguda ocorreu em 1 de 532 doentes (0,2%) que receberam docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida no estudo GEICAM 9805. Não foi relatado nenhum caso em doentes que receberam fluorouracilo, doxorrubicina e ciclofosfamida. Nenhum doente foi diagnosticado com síndrome mielodisplásica em ambos os grupos de tratamento.

Complicações neutropénicas

A tabela abaixo mostra que a incidência de neutropenia de grau 4, de neutropenia febril e de infecção neutropénica, foi diminuída em doentes que receberam profilaxia primária G-CSF, após se ter tornado obrigatória no braço TAC - estudo GEICAM.

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

	Sem profilaxia primária G-CSF (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 sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes
Infecções e infestações	Infecção neutropénica; Infecção (G3/4: 11,7 %)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia (G3/4: 20,9 %); 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	Diarreia (G3/4: 19,7 %); Náuseas (G3/4: 16 %); Estomatite (G3/4: 23,7 %); Vómitos (G3/4: 14,3 %)	Obstipação (G3/4: 1,0 %); Dor gastrointestinal (G3/4: 1,0 %); Esofagite/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,7 %)
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia (G3/4: 4,0 %)	Erupção cutânea / prurido (G3/4: 0,7 %); Alterações das unhas (G3/4: 0,7 %); Descamação cutânea (G3/4: 0 %)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Letargia (G3/4: 19,0 %); Febre (G3/4: 2,3 %); Retenção de líquidos (grave/com risco de vida: 1 %)	

Descrição das reações adversas seleccionadas 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).

Medicamento já não autorizado

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

- Indução quimioterapêutica seguida de quimiorradioterapia (TAX 324)

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

Experiência pós-comercialização:

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)

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

Doenças do sangue e sistema linfático

Foram notificadas supressão da medula óssea e outras 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 cistoide (EMC) em doentes sob terapêutica com docetaxel.

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 mediastino

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

Doenças gastrointestinais

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

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, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica foram notificados com docetaxel. Em alguns casos, outros factores concomitantes podem ter contribuído para o aparecimento destes efeitos.

Foram notificadas alterações semelhantes a esclerodermia geralmente precedidas de linfodema periférico com a utilização do docetaxel. Foram notificados casos de alopecia persistente

Doenças renais e urinárias

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

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Fenómenos de reaparecimento dos efeitos da radiação foram notificados raramente.

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

Doenças do metabolismo e da nutrição

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

As notificações de suspeitas de reações adversas após a AIM são importantes. Estas permitem a monitorização continua da relação benefício / risco do medicamento. Os profissionais de saúde são convidados a notificar quaisquer suspeitas de reações adversas por meio do sistema de comunicação nacional listado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

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

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

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).

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 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 %).

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, 1218 doentes com Crânio 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 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 anos (%)	21	14	Diferença do tratamento: 6,2 % [95 % CI: 0,2; 12,3]
Tempo mediano até progressão (semanas):	22,0	23,0	Índice de Causalidade: 1,032 [95 % CI: 0,876; 1,216]
Taxa de resposta global (%)	31,6	24,5	Diferença do tratamento: 7,1 % [95 % CI: 0,7; 13,5]

* Corrigido para comparações múltiplas e ajustado para factores de estratificação (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 Karnofsky. Os resultados nestes objectivos reforçam os resultados obtidos no objectivo primário.

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

Carcinoma da próstata

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

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

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

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

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

$\dagger$ Teste de ordenação logarítmica estratificada

*Limiar para significado estatístico = 0,0175

**PSA: Antígeno Específico da Próstata

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

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

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

Eliminação

Realizou-se um estudo com ¹⁴C-docetaxel em três doentes com carcinomas. O docetaxel foi eliminado tanto pela urina como pelas fezes, após metabolismo oxidativo do grupo éster ter-butilo mediado pelo citocromo P450; ao fim de sete dias, as excreções urinária e fecal corresponderam a cerca de 6 % e 75 % da 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 $\geq$ 1,5 vezes o LSN associado a fosfatase alcalina $\geq$ 2,5 vezes o LSN), a clearance total diminuiu em média 27 % (ver secção 4.2).

Retenção de líquidos

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

Tratamento em associação

Doxorrubicina

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

Capecitabina

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

Cisplatina

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

Cisplatina e 5-fluorouracilo

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

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

Concentrado

Polissorbato 80

Etanol anidro

Solvente

Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

- 18 meses
- Solução de pré-mistura: A estabilidade química e física da solução de pré-mistura foi demonstrada durante um período de 8 horas quando conservada entre 2 °C e 8 °C ou à temperatura ambiente (abaixo dos 25 °C). Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder, normalmente, 24 horas entre 2 a 8 °C, excepto se a diluição foi efectuada em local controlado e com condições assépticas validadas.
- Solução para perfusão: A estabilidade química e física foi demonstrada durante um período de 4 horas quando conservada à temperatura ambiente (abaixo dos 25 °C). Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder, normalmente, 24 horas entre 2 a 8 °C, excepto se a diluição foi efectuada em local controlado e com condições assépticas validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada embalagem contém:

- um frasco para injectáveis de concentrado para solução para perfusão e,
- um frasco para injectáveis de solvente.

Frasco para injectáveis de Docetaxel Teva Pharma 20 mg:

Frasco para injectáveis de vidro Tipo I transparente de 6 ml com rolha de borracha bromobutílica e uma cápsula de fecho de abertura fácil.

Este frasco para injectáveis contém 0,72 ml de uma solução de docetaxel a 27,73 mg/ml em polissorbato 80 (volume de enchimento: 24,4 mg/0,88 ml). Este volume de enchimento foi estabelecido durante o desenvolvimento do docetaxel para compensar as perdas de líquido durante a preparação da pré-mistura devido à formação de espuma, adesão às paredes do frasco para injectáveis e o "volume morto". Este sobre-enchimento garante que, após a diluição com o volume total do respectivo frasco para injectáveis de solvente para docetaxel, existe um volume de extraível mínimo

de 2 ml de pré-mistura contendo 10 mg/ml de docetaxel, que corresponde à quantidade indicada de 20 mg por frasco para injectáveis.

Frasco para injectáveis de solvente para Docetaxel Teva Pharma 20 mg:

Frasco para injectáveis de vidro Tipo I transparente de 6 ml com rolha de borracha bromobutílica e uma cápsula de fecho *flip-off*.

O frasco para injectáveis de solvente contém 1,28 ml de água para preparações injectáveis (volume de enchimento: 1,71 ml). A adição do conteúdo total do frasco para injectáveis do solvente ao conteúdo do frasco para injectáveis de Docetaxel Teva Pharma 20 mg concentrado para solução para perfusão assegura uma concentração da pré-mistura de 10 mg/ml de docetaxel.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

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

Preparação da solução para administração intravenosa

a) Preparação da solução de pré-mistura de Docetaxel Teva Pharma (10 mg docetaxel/ml)

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

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

Injecte o conteúdo total da seringa no frasco para injectáveis de Docetaxel Teva Pharma correspondente.

Retire a seringa e a agulha e misture manualmente invertendo o frasco para injectáveis repetidamente durante pelos menos 45 segundos. Não agitar.

Deixe o frasco para injectáveis da pré-mistura em repouso durante 5 minutos à temperatura ambiente (abaixo de 25°C) e verifique se a solução obtida é transparente e homogénea (a presença de espuma é normal mesmo após 5 minutos devido ao polissorbato 80 da formulação).

A solução de pré-mistura contém 10 mg/ml de docetaxel e deve ser utilizada de imediato após a preparação. No entanto, foi demonstrada a estabilidade química e física da solução de pré-mistura durante um período de 8 horas quando conservada entre 2°C e 8°C ou à temperatura ambiente (abaixo de 25°C).

b) Preparação da solução para perfusão

Pode ser necessário mais do que um frasco para injectáveis da pré-mistura para obter a dose requerida para o doente. Com base na dose requerida para o doente, expressa em mg, retire assepticamente o volume correspondente de solução de pré-mistura contendo 10 mg/ml de docetaxel do número adequado de frascos para injectáveis, usando uma seringa graduada e uma agulha. Por exemplo, uma dose de 140 mg de docetaxel requer 14 ml de solução de pré-mistura de docetaxel.

Injecte o volume de pré-mistura requerido num saco não-PVC para perfusão de 250 ml, contendo solução para perfusão de glicose a 5 % ou de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %).

Se for requerida uma dose superior a 200 mg de docetaxel, utilize um volume superior de veículo de perfusão, de forma a não ultrapassar a concentração de 0,74 mg/ml de docetaxel.

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

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

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holanda

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

EU/1/10/662/001

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

21.01.2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Docetaxel Teva Pharma 80 mg concentrado e solvente para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco de Docetaxel Teva Pharma concentrado contém 80 mg de docetaxel (anidro). Cada ml de concentrado contém 27,73 mg de docetaxel.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada frasco para injetáveis de concentrado contém 25,1 % (p/p) de etanol anidro.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado e solvente para solução para perfusão.

O concentrado é uma solução viscosa, transparente, amarela a amarela-acastanhada.

O solvente é uma solução incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Carcinoma da mama

O Docetaxel Teva Pharma 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.

Carcinoma do pulmão de células não pequenas

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

O Docetaxel Teva Pharma 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 estadió da doença.

Carcinoma da próstata

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

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 e de células não-pequenas do pulmão, 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 secção 4.4).

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

Carcinoma da mama

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.

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).

Ajustes da dose durante o tratamento

Em geral

Docetaxel deve ser administrado quando a contagem de neutrófilos é ≥ 1500 células/mm³.

Nos doentes que tenham experimentado neutropenia febril, contagem de neutrófilos < 500 células/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/m² o tratamento deverá ser interrompido.

Em associação com cisplatina

Nos doentes que recebem inicialmente 75 mg/m² de docetaxel em associação com cisplatina e cujo valor mínimo do número de plaquetas durante o ciclo de terapêutica anterior foi $< 25,000$ células/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.

Populações especiais

Doentes com afecção hepática

Com base nos dados de farmacocinética de docetaxel 100 mg/m² em monoterapia, em doentes que apresentem simultaneamente aumentos das transaminases (ALT e/ou AST) maiores que 1,5 vezes o limite superior do intervalo normal (LSN) e da fosfatase alcalina maiores que 2,5 vezes o LSN, a dose recomendada de docetaxel é de 75 mg/m² (ver secções 4.4 e 5.2). Nos doentes com bilirrubina sérica $> \text{LSN}$ 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.

População pediátrica

A segurança e eficácia do Docetaxel Teva Pharma no carcinoma nasofaríngeo em crianças com 1 mês de idade até menos de 18 anos de idade, não foram ainda estabelecidas.

Não existe nenhuma utilização evidente do Docetaxel Teva Pharma em situações de cancro da mama, cancro do pulmão de células não-pequenas e cancro da próstata, na população pediátrica.

População idosa

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

4.3 Contra-indicações

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 .

O docetaxel não pode ser administrado em doentes com afecção hepática grave, visto não existirem dados disponíveis nestes casos (ver 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 secção 4.2).

Hematologia

A neutropenia é o efeito secundário mais frequentemente observado com o docetaxel. Os valores mínimos de neutrófilos ocorrem, em mediana, ao fim de 7 dias, mas este intervalo pode ser mais curto em doentes já sujeitos a terapêuticas anteriores intensas. Deve realizar-se uma monitorização frequente de hemogramas completos em todos os doentes tratados com docetaxel. Os doentes não deverão voltar a receber docetaxel até que os neutrófilos recuperem para um nível $\geq 1,500$ células/ mm^3 (ver a secção 4.2).

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

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

Em doentes tratados com docetaxel em associação com doxorubicina e ciclofosfamida (TAC), a taxa de ocorrência de neutropenia febril e/ou infecção neutropénica foi mais baixa em doentes que receberam profilaxia primária com G-CSF. A profilaxia primária com G-CSF deve ser considerada em doentes que recebem terapêutica adjuvante com TAC para o cancro da mama, para minimizar o risco de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada ou infecção neutropénica). Os doentes a receberem TAC devem ser cuidadosamente vigiados (ver secções 4.2 e 4.8).

Reacções de hipersensibilidade

Os doentes devem ser vigiados cuidadosamente quanto a reacções de hipersensibilidade, em especial durante a primeira e segunda perfusões. Poderão ocorrer reacções de hipersensibilidade alguns minutos

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

Reacções cutâneas

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

Nos doentes tratados com docetaxel em monoterapia na dose de 100 mg/m^2 que apresentem transaminases séricas (ALT e/ou AST) superiores a 1,5 vezes o LSN em simultâneo com níveis de fosfatase alcalina superiores a 2,5 vezes o LSN, existe um risco aumentado de ocorrência de 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 secção 4.2).

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

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

Doentes com afecção renal

Não existem dados disponíveis em doentes com afecção 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.

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).

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

Leucemia

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

Doentes com 4+ nódulos

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

População idosa

São limitados os dados disponíveis em doentes com idade > 70 anos sobre o uso de docetaxel em associação com doxorrubicina e ciclofosfamida.

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

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

O docetaxel tem uma elevada ligação às proteínas ($> 95\%$). Embora a possível interacção *in vivo* do docetaxel com outros medicamentos administrados concomitantemente não tenha sido investigada formalmente, as interacções *in vitro* com agentes fortemente ligados às proteínas tais como eritromicina, difenidramina, propranolol, propafenona, fenitoína, salicilato, sulfametoxazol e valproato de sódio não afectaram 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, doxorubicina e ciclofosfamida não foi influenciada pela sua co-administração. Dados limitados dum único estudo não controlado sugeriram uma interacção entre o docetaxel e a carboplatina. Quando associada ao docetaxel, a depuração da carboplatina foi cerca de 50 % superior aos valores previamente observados para a carboplatina em monoterapia.

A farmacocinética do docetaxel na presença de prednisona foi estudada em doentes com carcinoma da próstata metastático. O docetaxel é metabolizado pelo CYP3A4 e a prednisona é conhecida como indutor do CYP3A4.

Não se observou qualquer efeito estatisticamente significativo da prednisona sobre a farmacocinética do docetaxel.

Casos clínicos consistentes com um aumento da toxicidade do docetaxel foram notificados quando este foi administrado concomitantemente com ritonavir. O mecanismo por detrás desta interacção é uma inibição do CYP3A4, a principal isoenzima envolvida no metabolismo do docetaxel, pelo ritonavir.

Com base na extrapolação a partir de um estudo farmacocinético com cetoconazol em 7 doentes, deve ser considerada uma redução de 50% da dose de docetaxel se os doentes necessitarem de uma administração concomitante com um inibidor forte do CYP3A4 tal como os antifúngicos azol, ritonavir e alguns macrólidos (claritromicina, telitromicina).

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 produtos medicinais citotóxicos, o docetaxel pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. Portanto, o docetaxel não deve ser administrado durante a gravidez a menos que 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:

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

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 do esperma antes de iniciar 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 doxorubicina.
- 406 doentes que receberam docetaxel em associação com cisplatina.
- 92 doentes tratados com docetaxel em associação com trastuzumab.
- 255 doentes que receberam docetaxel em associação com capecitabina.
- 332 doentes que receberam docetaxel em associação com prednisona ou prednisolona (apresentam-se os efeitos adversos clinicamente importantes relacionados com o tratamento).
- 1276 doentes (744 e 532 em TAX 316 e GEICAM 9805, respectivamente) que receberam docetaxel em combinação com doxorubicina e ciclofosfamida (apresentam-se os efeitos adversos clinicamente importantes relacionados com o tratamento).
- 300 doentes com adenocarcinoma gástrico (221 doentes na fase III do estudo e 79 doentes na fase II) que receberam docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo (apresentam-se os efeitos adversos clinicamente importantes relacionados com o tratamento).
- 174 e 251 doentes com carcinoma de cabeça e pescoço que receberam docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo (apresentam-se os efeitos adversos clinicamente importantes relacionados com o tratamento).

Estas reacções foram descritas usando o Critério Comum de Toxicidade do NCI (grau 3 = G3; grau 3-4 = G3-4; grau 4 = G4) e os termos COSTART e MedDRA. A frequência é definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros

($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

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

As reacções adversas mais frequentes com docetaxel em monoterapia foram: neutropenia, (que se revelou reversível e não cumulativa, tendo o valor mínimo sido atingido, em mediana, ao fim de 7 dias e a duração mediana da neutropenia grave (< 500 células/mm³) ter sido de 7 dias), anemia, alopecia, náuseas, vômitos, estomatite, diarreia e astenia. A intensidade dos efeitos adversos do docetaxel pode ser aumentada quando o 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 secções 4.2 e 4.4). Perturbações graves das unhas são caracterizadas por hipo ou hiperpigmentação e por vezes dor e onicólise.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

As reacções no local de perfusão foram geralmente ligeiras e consistiram em hiperpigmentação, inflamação, rubor ou secura da pele, flebite ou extravasamento e engorgitação venosa.

A retenção de líquidos inclui acontecimentos tais como edema periférico, e menos frequentemente efusão pleural, efusão pericárdica, ascite e aumento de peso. O edema periférico normalmente tem

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

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

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacções adversas pouco frequentes
Infecções e infestações	Infecções (G3/4: 5,7 %; incluindo sépsis e pneumonia, fatais em 1,7 %)	Infecções associadas com neutropenia G4 (G3/4: 4,6 %)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G4: 76,4 %); Anemia (G3/4: 8,9 %); Neutropenia febril	Trombocitopenia (G4: 0,2 %)	
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade (G3/4: 5,3%)		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia		
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3: 4,1 %); Neuropatia motora periférica (G3/4: 4 %) Disgeusia (grave: 0,07 %)		
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 0,7 %)	Insuficiência cardíaca
Vasculopatias		Hipotensão; Hipertensão; Hemorragia	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia (grave: 2,7 %)		
Doenças gastrointestinais	Estomatite (G3/4: 5,3 %); Diarreia (G3/4: 4 %); Náuseas (G3/4: 4 %); Vômitos (G3/4: 3 %)	Obstipação (grave: 0,2 %); Dor abdominal (grave: 1 %); Hemorragia gastrointestinal (grave: 0,3 %)	Esofagite (grave: 0,4 %)

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacções adversas pouco frequentes
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia; Reacções cutâneas (G3/4: 5,9 %); Alterações das unhas (grave: 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 qualquer envolvimento cardíaco (grave: 0,4%)	
Exames complementares de diagnóstico		G3/4 Aumento da bilirrubina sérica (< 5 %); G3/4 Aumento da fosfatase alcalina sérica (< 4 %); G3/4 Aumento da AST (< 3 %); G3/4 Aumento da ALT (< 2 %)	

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

Doenças do sangue e do sistema linfático

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

Doenças do sistema nervoso

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

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

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

Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

Lista tabelada de reações adversas no cancro da mama para Docetaxel 75 mg/m² em monoterapia:

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados 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%)
Cardiopatias		Arritmia (não grave)
Vasculopatias		Hipotensão
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 3,3%); Estomatite (G3/4: 1,7%); Vómitos (G3/4: 0,8%); Diarreia (G3/4: 1,7%)	Obstipação
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Reacção 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 G3/4 (< 2%)

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

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacções adversas pouco frequentes
Infecções e infestações	Infecção (G3/4: 7,8 %)		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G4: 91,7 %); Anemia (G3/4: 9,4 %); Neutropenia febril; Trombocitopenia (G4: 0,8 %)		
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (G3/4: 1,2 %)	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Anorexia	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3: 0,4 %)	Neuropatia motora periférica (G3/4: 0,4 %)	
Cardiopatias		Insuficiência cardíaca; Arritmia (não grave)	
Vasculopatias			Hipotensão
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 5 %); Estomatite (G3/4: 7,8 %); Diarreia (G3/4: 6,2 %); 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	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (grave: 8,1 %); Retenção de líquidos (grave: 1,2 %); Dor	Reacção no local de perfusão	

Exames complementares de diagnóstico		G3/4 Aumento da bilirrubina sanguínea (< 2,5%); G3/4 Aumento da fosfatase alcalina (< 2,5%)	G3/4 Aumento da AST (< 1%); G3/4 Aumento da ALT (< 1%)
--------------------------------------	--	--	---

Medicamento já não autorizado

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

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados 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 %)		
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 0,7 %)	Insuficiência cardíaca
Vasculopatias		Hipotensão (G3/4: 0,7 %)	
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 9,6 %); Vómitos (G3/4: 7,6 %); Diarreia (G3/4: 6,4 %); Estomatite (G3/4: 2 %)	Obstipação	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia; Alterações das unhas (grave 0,7 %); Reacção cutânea (G3/4: 0,2%)		
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (grave: 0,5 %)		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (grave: 9,9%); Retenção de líquidos (grave: 0,7 %); Febre	Reacção no local de perfusão; Dor	

	(G3/4: 1,2%)		
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da bilirrubina sanguínea G3/4 (2,1 %); Aumento da ALT G3/4 (1,3 %)	Aumento da AST G3/4 (0,5 %); Aumento da fosfatase alcalina sanguínea G3/4 (0,3 %)

Medicamento já não autorizado

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

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

Descrição das reações adversas seleccionadas 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 subestimativa, uma vez que se sabe que o docetaxel em monoterapia na dose de 100 mg/m² induz neutropenia em 97 % dos

doentes, 76 % de grau 4, com base nas contagens hematológicas de valor mínimo. A incidência de neutropenia febril/sépsis neutropénica foi aumentada em doentes tratados com Herceptin em associação com docetaxel (23 % versus 17 % em doentes tratados com docetaxel em monoterapia).

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

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes
Infecções e infestações		Candidíase oral (G3/4: < 1 %)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 63 %); Anemia (G3/4: 10 %)	Trombocitopenia (G3/4: 3 %)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 1 %); Diminuição do apetite	Desidratação (G3/4: 2 %)
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: < 1 %); Parestesia (G3/4: < 1 %)	Tonturas; Cefaleias (G3/4: < 1 %); Neuropatia periférica
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 %); Náuseas (G3/4: 6 %); Vômitos (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 %); Febre (G3/4: 1 %); Fadiga/fraqueza (G3/4: 5 %); Edema periférico (G3/4: 1 %)	Letargia; Dor
Exames complementares de diagnóstico		Diminuição de peso; Aumento da bilirrubina sanguínea G3/4 (9 %)

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

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes
Infecções e infestações	Infecção (G3/4: 3,3 %)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32 %); Anemia (G3/4: 4,9 %)	Trombocitopenia; (G3/4: 0,6 %); Neutropenia febril
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (G3/4: 0,6 %)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 0,6 %)	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 1,2 %); Disgeusia (G3/4: 0 %)	Neuropatia motora periférica (G3/4: 0 %)
Afecções oculares		Aumento do lacrimejo (G3/4: 0,6 %)
Cardiopatias		Diminuição da função ventricular esquerda cardíaca (G3/4: 0,3 %)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Epistaxis (G3/4: 0 %); Dispneia (G3/4: 0,6 %); Tosse (G3/4: 0 %)
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 2,4 %); Diarreia (G3/4: 1,2 %); Estomatite/Faringite (G3/4: 0,9 %); Vómitos (G3/4: 1,2 %)	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia; Alterações das unhas (não grave)	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 doxorubicina e ciclofosfamida em doentes com cancro da mama com nódulo positivo (TAX 316) e nódulo negativo (GEICAM 9805) – dados agrupados:

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes	Reacções adversas pouco frequentes
Infecções e infestações	Infecção (G3/4: 2,4 %); Infecção neutropénica (G3/4: 2,6 %)		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia (G3/4: 3 %); Neutropenia (G3/4: 59,2 %); Trombocitopenia (G3/4: 1,6 %); Neutropenia febril (G3/4: NA)		
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (G3/4: 0,6 %)	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 1,5 %)		
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: 0,6 %); Neuropatia sensorial periférica (G3/4: < 0,1 %)	Neuropatia motora periférica (G3/4: 0 %)	Síncope (G3/4: 0 %); Neurotoxicidade (G3/4: 0 %); Sonolência (G3/4: 0 %)
Afecções oculares	Conjuntivite (G3/4: <0,1 %)	Distúrbios do lacrimejo (G3/4: <0,1 %)	
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 0,2 %)	
Vasculopatias	Afrontamentos (G3/4: 0,5 %)	Hipotensão (G3/4: 0 %); Flebite (G3/4: 0 %)	Linfedema (G3/4: 0 %)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse (G3/4: 0 %)	
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 5,0 %); Estomatite (G3/4: 6,0 %); Vómitos (G3/4: 4,2 %); Diarreia (G3/4: 3,4 %); Obstipação (G3/4: 0,5 %)	Dor abdominal (G3/4: 0,4 %)	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia (G3/4: < 0,1 %); Doença 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: 0,42 %)		

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Doenças dos órgãos 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 periférico (G3/4: 0,24 %)		
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso (G3/4: 0 %); Diminuição de peso (G3/4: 0,2 %)	

Descrição das reações adversas selecionadas para tratamento adjuvante com Docetaxel 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 acompanhamento em 10 doentes 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.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

No estudo TAX316, foi notificada persistindo durante o período de acompanhamento após o final da quimioterapia em 687 doentes TAC e em 645 doentes FAC.

No fim do período de acompanhamento, foi observada alopecia em 29 doentes TAC (4,2%) e em 16 doentes FAC (2,4%).

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Observou-se amenorreia contínua durante o acompanhamento em 121 doentes de 202 doentes com amenorreia no final da quimioterapia no estudo TAX316.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

No estudo TAX316, observou-se edema periférico contínuo em 19 doentes de 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 linfodema em 4 de 5 doentes com linfodema no final da quimioterapia.

Leucemia Aguda / Síndrome mielodisplásica

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 .

No tempo mediano de acompanhamento de 77 meses, a leucemia aguda ocorreu em 1 de 532 doentes (0,2%) que receberam docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida no estudo GEICAM 9805. Não foi relatado nenhum caso em doentes que receberam fluorouracilo, doxorrubicina e ciclofosfamida.

Nenhum doente foi diagnosticado com síndrome mielodisplásica em ambos os grupos de tratamento.

Complicações neutropénicas

A tabela abaixo mostra que a incidência de neutropenia de grau 4, de neutropenia febril e de infecção neutropénica, foi diminuída em doentes que receberam profilaxia primária G-CSF, após se ter tornado obrigatória no braço TAC - estudo GEICAM.

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

	Sem profilaxia primária G-CSF (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 reacções adversas no adenocarcinoma gástrico para Docetaxel 75 mg/m² em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reacções adversas muito frequentes	Reacções adversas frequentes
Infecções e infestações	Infecção neutropénica; Infecção (G3/4: 11,7 %).	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia (G3/4: 20,9 %); 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	Diarreia (G3/4: 19,7 %); Náuseas (G3/4: 16 %); Estomatite (G3/4: 23,7 %); Vómitos (G3/4: 14,3 %).	Obstipação (G3/4: 1,0 %); Dor gastrointestinal (G3/4: 1,0 %); Esofagite/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,7 %)
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia (G3/4: 4,0 %).	Erupção cutânea / prurido (G3/4: 0,7 %); Alterações das unhas (G3/4: 0,7 %); Descamação cutânea (G3/4: 0 %).

Perturbações gerais e alterações no local de administração	Letargia (G3/4: 19,0 %); Febre (G3/4: 2,3 %); Retenção de líquidos (grave/com risco de vida: 1 %).	
--	--	--

Descrição das reações adversas selecionadas no adenocarcinoma gástrico para 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).

Medicamento já não autorizado

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

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

Medicamento já não autorizado

- Indução quimioterapêutica seguida de quimiorradioterapia (TAX 324)

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

Experiência pós-comercialização:

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)

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

Doenças do sangue e sistema linfático

Foram notificadas supressão da medula óssea e outras 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 cistoide (EMC) em doentes sob terapêutica com docetaxel.

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 mediastino

Síndrome de dificuldade respiratória aguda e casos de pneumonia intersticial/pneumonite, doença intersticial pulmonar, 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, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica foram notificados com docetaxel. Em alguns casos, outros factores concomitantes podem ter contribuído para o aparecimento destes efeitos.

Foram notificadas alterações semelhantes a esclerodermia geralmente precedidas de linfodema periférico com a utilização do docetaxel. Foram notificados casos de alopecia persistente.

Doenças renais e urinárias

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

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Fenómenos de reaparecimento dos efeitos da radiação foram notificados raramente.

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

Doenças do metabolismo e da nutrição

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

As notificações de suspeitas de reações adversas após a AIM são importantes. Estas permitem a monitorização continua da relação benefício / risco do medicamento. Os profissionais de saúde são convidados a notificar quaisquer suspeitas de reações adversas por meio do sistema de comunicação nacional listado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

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

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

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).

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 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 %).

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

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

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

* Corrigido para comparações múltiplas e ajustado para 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 Karnofsky. Os resultados nestes objectivos reforçam os resultados obtidos no objectivo primário.

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

Carcinoma da próstata

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

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

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

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

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

$\dagger$ Teste de ordenação logarítmica estratificada *Limiar para significado estatístico = 0,0175

**PSA: Antígeno Específico da Próstata

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

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

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

Eliminação

Realizou-se um estudo com ¹⁴C-docetaxel em três doentes com carcinomas. O docetaxel foi eliminado tanto pela urina como pelas fezes, após metabolismo oxidativo do grupo éster ter-butilo mediado pelo citocromo P450; ao fim de sete dias, as excreções urinária e fecal corresponderam a cerca de 6 % e 75 % da 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 $\geq 1,5$ vezes o LSN associado a fosfatase alcalina $\geq 2,5$ vezes o LSN), a depuração total diminuiu em média 27 % (ver secção 4.2). ~

Retenção de líquidos

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

Tratamento em associação

Doxorrubicina

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

Capecitabina

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

Cisplatina

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

Cisplatina e 5-fluorouracilo

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

Prednisona e dexametasona

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

Prednisona

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foi estudado o potencial carcinogénico do docetaxel.

O docetaxel demonstrou ser mutagénico *in vitro* no teste do micronúcleo e de aberrações cromossómicas em células CHO K1 e *in vivo* no teste do micronúcleo realizado em ratinhos. Contudo,

não induziu mutagenicidade no teste de Ames ou no estudo de mutação genética CHO/HGPRT. Estes resultados estão em conformidade com a 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

Concentrado

Polissorbato 80

Etanol anidro

Solvente

Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

- 18 meses
- Solução de pré-mistura: A estabilidade química e física da solução de pré-mistura foi demonstrada durante um período de 8 horas quando conservada entre 2 °C e 8 °C ou à temperatura ambiente (abaixo dos 25 °C). Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder, normalmente, 24 horas entre 2 a 8 °C, excepto se a diluição foi efectuada em local controlado e com condições assépticas validadas.
- Solução para perfusão: A estabilidade química e física foi demonstrada durante um período de 4 horas quando conservada à temperatura ambiente (abaixo dos 25 °C). Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder, normalmente, 24 horas entre 2 a 8 °C, excepto se a diluição foi efectuada em local controlado e com condições assépticas validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada embalagem contém:

- um frasco para injectáveis de concentrado para solução para perfusão e,
- um frasco para injectáveis de solvente.

Frasco para injectáveis de Docetaxel Teva Pharma 80 mg:

Frasco para injectáveis de vidro Tipo I transparente de 15 ml com rolha de borracha bromobutílica e uma cápsula de fecho *flip-off*.

Este frasco para injectáveis contém 2,88 ml de uma solução de docetaxel a 27,73 mg/ml em polissorbato 80 (volume de enchimento: 94,4 mg/3,40 ml). Este volume de enchimento foi estabelecido durante o desenvolvimento do docetaxel para compensar as perdas de líquido durante a preparação da pré-mistura devido à formação de espuma, adesão às paredes do frasco para injectáveis e o "volume morto". Este sobre-enchimento garante que, após a diluição com o volume total do respectivo frasco para injectáveis de solvente para docetaxel, existe um volume de extraível mínimo de 8 ml de pré-mistura contendo 10 mg/ml de docetaxel, que corresponde à quantidade indicada de 80 mg por frasco para injectáveis.

Frasco para injectáveis de solvente para Docetaxel Teva Pharma 80 mg:

Frasco para injectáveis de vidro Tipo I transparente de 15 ml com rolha de borracha bromobutílica e uma cápsula de fecho *flip-off*.

O frasco para injectáveis de solvente contém 5,12 ml de água para preparações injectáveis (volume de enchimento: 6,29 ml). A adição do conteúdo total do frasco para injectáveis do solvente ao conteúdo do frasco para injectáveis de Docetaxel Teva Pharma 80 mg concentrado para solução para perfusão assegura uma concentração da pré-mistura de 10 mg/ml de docetaxel.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

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

Preparação da solução para administração intravenosa

a) Preparação da solução de pré-mistura de Docetaxel Teva Pharma (10 mg docetaxel/ml)

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

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

Injecte o conteúdo total da seringa no frasco para injectáveis de Docetaxel Teva Pharma correspondente.

Retire a seringa e a agulha e misture manualmente invertendo o frasco para injectáveis repetidamente durante pelos menos 45 segundos. Não agitar.

Deixe o frasco para injectáveis da pré-mistura em repouso durante 5 minutos à temperatura ambiente (abaixo de 25°C) e verifique se a solução obtida é transparente e homogénea (a presença de espuma é normal mesmo após 5 minutos devido ao polissorbato 80 da formulação).

A solução de pré-mistura contém 10 mg/ml de docetaxel e deve ser utilizada de imediato após a preparação. No entanto, foi demonstrada a estabilidade química e física da solução de pré-mistura durante um período de 8 horas quando conservada entre 2°C e 8°C ou à temperatura ambiente (abaixo de 25°C).

b) Preparação da solução para perfusão

Pode ser necessário mais do que um frasco para injectáveis da pré-mistura para obter a dose requerida para o doente. Com base na dose requerida para o doente, expressa em mg, retire assepticamente o

volume correspondente de solução de pré-mistura contendo 10 mg/ml de docetaxel do número adequado de frascos para injectáveis, usando uma seringa graduada e uma agulha. Por exemplo, uma dose de 140 mg de docetaxel requer 14 ml de solução de pré-mistura de docetaxel.

Injecte o volume de pré-mistura requerido num saco não-PVC para perfusão de 250 ml, contendo solução para perfusão de glicose a 5 % ou de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %).

Se for requerida uma dose superior a 200 mg de docetaxel, utilize um volume superior de veículo de perfusão, de forma a não ultrapassar a concentração de 0,74 mg/ml de docetaxel.

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

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

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holanda

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

EU/1/10/662/002

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

21.01.2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
Postbus 552
2003 RN Haarlem
Holanda

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Hungria

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polónia

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
República Checa

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

• Relatórios Periódicos de Segurança Atualizados

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

• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gertão 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 – 20 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Docetaxel Teva Pharma 20 mg concentrado e solvente para solução para perfusão
docetaxel

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

Cada frasco para injectáveis de unidade de Docetaxel Teva Pharma concentrado contém 20 mg de docetaxel (anidro). Cada ml de concentrado contém 27,73 mg de docetaxel.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Frasco para injectáveis com concentrado de docetaxel:
Polissorbato 80, etanol anidro

Frasco para injectáveis com solvente:
Água para preparações injectáveis

Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado e solvente para solução para perfusão
Cada embalagem contém:

- um frasco para injectáveis de 0,72 ml de concentrado (20 mg de docetaxel),
- um frasco para injectáveis de 1,28 ml de solvente (água para preparações injectáveis).

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ATENÇÃO: Requer diluição do concentrado com o conteúdo total do frasco para injectáveis de solvente. A solução reconstituída requer diluição adicional na solução para perfusão antes da administração.

Via intravenosa.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

MANTER FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

CITOTÓXICO. Administrar sob supervisão de um médico com experiência na utilização de citostáticos.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Não congelar.

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

Frascos para injectáveis de utilização única.

Eliminar a porção não utilizada de forma apropriada.

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holanda

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

EU/1/10/662/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

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

RÓTULO PARA FRASCO PARA INJECTÁVEIS – CONCENTRADO 20 mg

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

Docetaxel Teva Pharma 20 mg concentrado para solução para perfusão
docetaxel

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,72 ml (Enchimento: 0,88 ml)

6. OUTRAS

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

RÓTULO PARA FRASCO PARA INJECTÁVEIS – SOLVENTE PARA 20 mg

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

Solvente para Docetaxel Teva Pharma 20 mg

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Água para preparações injectáveis
1,28 ml (Enchimento: 1,71 ml)

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM – 80 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Docetaxel Teva Pharma 80 mg concentrado e solvente para solução para perfusão
docetaxel

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

Cada frasco de Docetaxel Teva Pharma concentrado contém 80 mg de docetaxel (anidro). Cada ml de concentrado contém 27,73 mg de docetaxel.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Frasco para injectáveis com concentrado de docetaxel:
Polissorbato 80, etanol anidro

Frasco para injectáveis com solvente:
Água para preparações injectáveis

Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado e solvente para solução para perfusão
Cada embalagem contém:

- um frasco para injectáveis (2,88 ml) de concentrado (80 mg de docetaxel),
- um frasco para injectáveis (5,12 ml) de solvente (água para preparações injectáveis).

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ATENÇÃO: Requer diluição do concentrado com o conteúdo total do frasco para injectáveis de solvente. A solução reconstituída requer diluição adicional na solução para perfusão antes da administração.

Via intravenosa.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

MANTER FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

CITOTÓXICO. Administrar sob supervisão de um médico com experiência na utilização de citostáticos.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Não congelar.

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

Frascos para injectáveis de utilização única.

Eliminar a porção não utilizada de forma apropriada.

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holanda

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

EU/1/10/662/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO PARA FRASCO PARA INJECTÁVEIS – Concentrado 80 mg

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

Docetaxel Teva Pharma 80 mg concentrado para solução para perfusão
docetaxel

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Frasco para injectáveis de 2,88 ml (Enchimento: 3,40 ml)

6. OUTRAS

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

RÓTULO PARA FRASCO PARA INJECTÁVEIS – SOLVENTE PARA 80 mg

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

Solvente para Docetaxel Teva Pharma 80 mg

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Água para preparações injectáveis
5,12 ml (Enchimento: 6,29 ml)

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: informação para o utilizador

Docetaxel Teva Pharma 20 mg concentrado e solvente para solução para perfusão docetaxel

Leia atentamente este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico hospitalar ou enfermeiro..
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico hospitalar ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Docetaxel Teva Pharma e para que é utilizado

O nome deste medicamento é Docetaxel Teva Pharma. 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 Teva Pharma foi prescrito pelo seu médico para o tratamento do cancro da mama avançado, de certas formas do cancro do pulmão (cancro do pulmão de células não-pequenas) e do cancro da próstata:

- Para o tratamento do cancro da mama avançado, o Docetaxel Teva Pharma pode ser administrado isoladamente.
- Para o tratamento do cancro do pulmão, o Docetaxel Teva Pharma pode ser administrado isoladamente ou em associação com cisplatina.
- Para o tratamento do cancro da próstata, o Docetaxel Teva Pharma é administrado em associação com prednisona ou prednisolona.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Docetaxel Teva Pharma

NÃO tome Docetaxel Teva Pharma se

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

Advertências e precauções

Antes de cada tratamento com Docetaxel Teva Pharma, 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 Teva Pharma. 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 dum corticosteróide oral tal como dexametasona, um dia antes da administração do Docetaxel Teva Pharma, e para continuar durante mais um ou dois dias a fim de minimizar certos efeitos indesejáveis que podem ocorrer após a perfusão de Docetaxel Teva Pharma, 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.

Outros medicamentos e Docetaxel Teva Pharma

Informe por favor o seu médico ou farmacêutico hospitalar se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente qualquer outro medicamento, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Esta advertência deve-se ao facto de o Docetaxel Teva Pharma 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 Teva Pharma **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 Teva Pharma pode ser prejudicial para o feto. Se engravidar durante o tratamento, deve informar imediatamente o seu médico. Se engravidar durante o seu tratamento, informe imediatamente o seu médico.

Não pode amamentar enquanto estiver a fazer tratamento com Docetaxel Teva Pharma.

Se você é um homem sujeito a tratamento com o Docetaxel Teva Pharma, 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.

3. Como utilizar Docetaxel Teva Pharma

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

Doses habituais

A dose vai depender do seu peso e da sua condição física. O seu médico vai calcular a sua área de superfície corporal em metros quadrados (m²) e vai determinar a dose que lhe deve ser administrada.

Modo e via de administração

O Docetaxel Teva Pharma vai-lhe ser administrado por perfusão numa veia (utilização intravenosa). A perfusão durará aproximadamente uma hora, durante a qual estará no hospital.

Frequência de administração

Deve normalmente receber uma perfusão de 3 em 3 semanas.

O seu médico pode alterar a dose e a frequência da administração em função do resultado das suas análises ao sangue, da sua condição física e da sua resposta ao Docetaxel Teva Pharma. 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.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, Docetaxel Teva Pharma 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.

A frequência de efeitos secundários possíveis listados abaixo é definida de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes (afectam mais do que 1 utilizador em cada 10); frequentes (afectam 1 a 10 utilizadores em cada 100); pouco frequentes (afectam 1 a 10 utilizadores em cada 1000); raros (afectam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000); muito raros (afectam menos do que 1 utilizador em cada 10.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reacções adversas notificadas com maior frequência com Docetaxel Teva Pharma em monoterapia são: diminuição do número de glóbulos vermelhos ou de glóbulos brancos, alopecia, náuseas, vómitos, inflamações na boca, diarreia e cansaço.

A intensidade das reacções adversas de Docetaxel Teva Pharma pode aumentar se receber Docetaxel Teva Pharma em associação com outros agentes quimioterapêuticos.

Durante a perfusão no hospital poderão ocorrer as seguintes reacções alérgicas (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- rubor, reacções cutâneas, prurido;
- 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. Informe o seu médico imediatamente se tiver qualquer um destes efeitos.

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

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- 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;
- perda de apetite (anorexia);

- insónia;
- sensação de adormecimento ou formigueliro, ou dores nas articulações ou nos músculos;
- dor de cabeça;
- alteração do paladar;
- inflamação ocular ou aumento do lacrimejo;
- inchaço causado por drenagem linfática insuficiente;
- falta de ar;
- corrimento nasal; inflamação do nariz e garganta; tosse;
- sangramento do nariz ;
- inflamações na boca;
- perturbações do estômago incluindo náuseas, vômitos e diarreia, obstipação;
- 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 câibras musculares; dores ósseas ou dores nas costas;
- alteração ou ausência do período menstrual;
- inchaço das mãos, pés, pernas;
- cansaço; ou sintomas idênticos aos de uma gripe;
- aumento ou diminuição de peso.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- candidíase oral;
- desidratação;
- tonturas;
- alterações da audição;
- diminuição da pressão arterial; pulsação irregular ou rápida;
- insuficiência cardíaca;
- esofagite;
- boca seca;
- dificuldade ou dor ao engolir;
- hemorragia;
- aumento das enzimas hepáticas (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 injeção;
- inflamação do cólon, intestino delgado, perfuração intestinal;
- coágulos sanguíneos.

Desconhecido:

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

Notificação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro. Pode também notificar efeitos

secundários diretamente através do sistema de notificação nacional listado no Apêndice V. Ao notificar efeitos secundários está a ajudar a providenciar mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Docetaxel Teva Pharma

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

Não utilize medicamento após o prazo de validade impresso na caixa e no frasco para injectáveis, após EXP.

Não conservar acima de 25°C.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A solução de pré-mistura deve ser utilizada de imediato após a preparação. No entanto, foi demonstrada a estabilidade química e física da solução de pré-mistura durante um período de 8 horas quando conservada entre 2 °C e 8 °C ou à temperatura ambiente (abaixo dos 25 °C).

A solução para perfusão deve ser utilizada em 4 horas à temperatura ambiente (abaixo dos 25 °C).

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Docetaxel Teva Pharma

- A substância activa é docetaxel. Cada frasco de concentrado contém 20 mg de docetaxel . Cada ml de concentrado contém 27,73 mg de docetaxel.
- Os outros componentes são polissorbato 80 e 25,1% (p/p) de etanol anidro.

Qual a composição de solvente

Água para preparações injectáveis.

Qual o aspecto de Docetaxel Teva Pharma e conteúdo da embalagem

O Docetaxel Teva Pharma concentrado para solução para perfusão é uma solução viscosa, transparente, amarela a amarela-acastanhada.

Cada embalagem contém:

- um frasco para injectáveis de vidro transparente de 6 ml com uma cápsula de fecho *flip-off*, contendo 0,72 ml de concentrado e,
- um frasco para injectáveis de vidro transparente de 6 ml com uma cápsula de fecho *flip-off*, contendo 1,28 ml de solvente.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10, 3542 DR Utrecht

Holanda

Fabricante

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5

PO Box 552
2003 RN Haarlem
Holanda

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Hungria

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polónia

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
República Checa

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark ApS
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 327 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Outras fontes de informação

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

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

INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO PARA UTILIZAR COM O DOCETAXEL TEVA PHARMA 20 mg CONCENTRADO PARA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO E O SOLVENTE PARA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO

É importante que leia atentamente todo o conteúdo deste guia antes da preparação da pré-mistura de Docetaxel Teva Pharma ou da solução para perfusão de Docetaxel Teva Pharma.

1. FORMULAÇÃO

O Docetaxel Teva Pharma 20 mg concentrado para solução para perfusão é uma solução viscosa, transparente, amarela a amarela-acastanhada, contendo 27,73 mg/ml de docetaxel (anidro) em polissorbato 80. O solvente para Docetaxel Teva Pharma é água para preparações injectáveis.

2. APRESENTAÇÃO

O Docetaxel Teva Pharma é fornecido em frascos para injectáveis.

Cada embalagem contém um frasco para injectáveis de Docetaxel Teva Pharma (20 mg) e um correspondente frasco para injectáveis de solvente para Docetaxel Teva Pharma numa caixa.

Os frascos para injectáveis de Docetaxel Teva Pharma não devem ser conservados acima de 25°C e devem ser protegidos da luz.

O Docetaxel Teva Pharma não deve ser utilizado após o prazo de validade indicado na cartongem e frascos.

2.1 Frasco para injectáveis de docetaxel 20 mg:

- O frasco para injectáveis de docetaxel 20 mg é um frasco de vidro transparente de 6 ml com uma rolha bromobutílica e uma cápsula de fecho *flip-off*.
- O frasco para injectáveis de docetaxel 20 mg contém uma solução de docetaxel em polissorbato 80 numa concentração de 27,73 mg/ml.
- Cada frasco para injectáveis contém 20 mg/0,72 mg numa solução a 27,73 mg/ml de docetaxel em polissorbato 80 (volume de enchimento: 24,4 mg/0,88 ml). Este volume foi estabelecido durante o desenvolvimento do docetaxel para compensar as perdas de líquido durante a preparação da pré-mistura (ver secção 4) devido à formação de espuma, adesão às paredes do frasco para injectáveis e o “volume morto”. Este sobre-enchimento garante que, após a diluição com o volume total do respectivo frasco para injectáveis de solvente para docetaxel existe um volume de extraível mínimo de 2 ml de pré-mistura contendo 10 mg/ml de docetaxel, que corresponde à quantidade indicada de 20 mg por frasco para injectáveis.

2.2 Frasco para injectáveis de solvente para docetaxel 20 mg

- Frasco para injectáveis do solvente para docetaxel 20 mg é um de vidro transparente de 6 ml com uma rolha bromobutílica e uma cápsula de fecho *flip-off*.
- A composição do solvente para docetaxel é água para preparações injectáveis.
- Cada frasco para injectáveis do solvente contém 1,28 ml de água para preparações injectáveis (volume de enchimento: 1,71 ml). A adição do conteúdo total do frasco para injectáveis do solvente ao conteúdo do frasco para injectáveis de Docetaxel Teva Pharma 20 mg concentrado para solução para perfusão assegura uma concentração da pré-mistura de 10 mg/ml de docetaxel.

3. RECOMENDAÇÕES PARA UM MANUSEAMENTO SEGURO

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

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

4. PREPARAÇÃO DA SOLUÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

4.1 Preparação da solução de pré-mistura de Docetaxel Teva Pharma(10 mg docetaxel/ml)
4.1.1 Se os frascos para injectáveis forem conservados no frigorífico, deixe permanecer durante 5 minutos à temperatura ambiente (abaixo de 25°C), o número necessário de embalagens de Docetaxel Teva Pharma.
4.1.2 Usando uma seringa com uma agulha, retire assepticamente todo o conteúdo do frasco para injectáveis de solvente para Docetaxel Teva Pharma invertendo parcialmente o frasco para injectáveis.
4.1.3 Injecte o conteúdo total da seringa no frasco para injectáveis de Docetaxel Teva Pharma correspondente.
4.1.4 Retire a seringa e a agulha e misture manualmente invertendo o frasco para injectáveis repetidamente durante pelos menos 45 segundos. Não agitar.
4.1.5 Deixe o frasco para injectáveis da pré-mistura em repouso durante 5 minutos à temperatura ambiente (abaixo de 25°C) e verifique se a solução obtida é transparente e homogênea (a presença de espuma é normal mesmo após 5 minutos devido ao polissorbato 80 da formulação). A solução de pré-mistura contém 10 mg/ml de docetaxel e deve ser utilizada de imediato após a preparação. No entanto, foi demonstrada a estabilidade química e física da solução de pré-mistura durante um período de 8 horas quando conservada entre 2°C e 8°C ou à temperatura ambiente (abaixo de 25°C).
4.2 Preparação da solução para perfusão
4.2.1 Pode ser necessário mais do que um frasco para injectáveis da pré-mistura para obter a dose requerida para o doente. Com base na dose requerida para o doente, expressa em mg, retire assepticamente o volume correspondente de solução de pré-mistura contendo 10 mg/ml de docetaxel do número adequado de frascos para injectáveis, usando uma seringa graduada e uma agulha. Por exemplo, uma dose de 140 mg de docetaxel requer 14 ml de solução de pré-mistura de docetaxel.
4.2.2 Injecte o volume de pré-mistura requerido num saco não-PVC para perfusão de 250 ml, contendo solução para perfusão de glicose a 5 % ou de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %). Se for requerida uma dose superior a 200 mg de docetaxel, utilize um volume superior de veículo de perfusão, de forma a não ultrapassar a concentração de 0,74 mg/ml de docetaxel.
4.2.3 Misture o conteúdo do saco ou frasco de perfusão agitando por rotação manual.
4.2.4 A solução para perfusão de Docetaxel Teva Pharma deve ser utilizada dentro de 4 horas e deve ser administrada assepticamente numa perfusão de 1 hora à temperatura ambiente (abaixo de 25°C) e em condições normais de luminosidade.
4.2.5 Tal como todos os produtos de uso parentérico, a solução de pré-mistura e a solução para perfusão de Docetaxel Teva Pharma devem ser inspeccionadas visualmente antes do uso, sendo rejeitadas as soluções contendo precipitação.

5. INUTILIZAÇÃO DOS MATERIAIS

Todos os materiais usados na diluição e administração devem ser inutilizados de acordo com os procedimentos estabelecidos. 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 Teva Pharma 80 mg concentrado e solvente 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 reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico hospitalar ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Docetaxel Teva Pharma e para que é utilizado

O nome deste medicamento é Docetaxel Teva Pharma. 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 Teva Pharma foi prescrito pelo seu médico para o tratamento do cancro da mama avançado, de certas formas do cancro do pulmão (cancro do pulmão de células não-pequenas) e do cancro da próstata:

- Para o tratamento do cancro da mama avançado, o Docetaxel Teva Pharma pode ser administrado isoladamente.
- Para o tratamento do cancro do pulmão, o Docetaxel Teva Pharma pode ser administrado isoladamente ou em associação com cisplatina.
- Para o tratamento do cancro da próstata, o Docetaxel Teva Pharma é administrado em associação com prednisona ou prednisolona.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Docetaxel Teva Pharma

Não tome Docetaxel Teva Pharma se

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

Advertências e precauções

Antes de cada tratamento com Docetaxel Teva Pharma, 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 Teva Pharma. 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 dum corticosteróide oral tal como dexametasona, um dia antes da administração do Docetaxel Teva Pharma, e para continuar durante mais um ou dois dias a fim de minimizar certos efeitos indesejáveis que podem ocorrer após a perfusão de Docetaxel Teva Pharma, 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.

Outros medicamentos e Docetaxel Teva Pharma

Informe por favor o seu médico ou farmacêutico hospitalar se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente qualquer outro medicamento, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Esta advertência deve-se ao facto de o Docetaxel Teva Pharma 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 Teva Pharma **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 Teva Pharma pode ser prejudicial para o feto. Se engravidar durante o tratamento, deve informar imediatamente o seu médico.

Não pode amamentar enquanto estiver a fazer tratamento com Docetaxel Teva Pharma.

Se você é um homem sujeito a tratamento com o Docetaxel Teva Pharma, 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.

3. Como utilizar Docetaxel Teva Pharma

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

Doses habituais

A dose vai depender do seu peso e da sua condição física. O seu médico vai calcular a sua área de superfície corporal em metros quadrados (m²) e vai determinar a dose que lhe deve ser administrada.

Modo e via de administração

O Docetaxel Teva Pharma vai-lhe ser administrado por perfusão numa veia (utilização intravenosa). A perfusão durará aproximadamente uma hora, durante a qual estará no hospital.

Frequência de administração

Deve normalmente receber uma perfusão de 3 em 3 semanas.

O seu médico pode alterar a dose e a frequência da administração em função do resultado das suas análises ao sangue, da sua condição física e da sua resposta ao Docetaxel Teva Pharma. 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.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, Docetaxel Teva Pharma 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.

A frequência de possíveis efeitos secundários listados abaixo é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes afectam mais do que 1 utilizador em cada 10; frequentes (afectam 1 para 10 utilizadores em cada 100); pouco frequentes (afectam 1 para 10 utilizadores em cada 1000); raros (afectam 1 para 10 utilizadores em cada 10.000); muito raros (afectam menos do que 1 utilizador em cada 10.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reacções adversas notificadas com maior frequência com Docetaxel Teva Pharma em monoterapia são: diminuição do número de glóbulos vermelhos ou de glóbulos brancos, alopecia, náuseas, vómitos, inflamações na boca, diarreia e cansaço.

A intensidade das reacções adversas de Docetaxel Teva Pharma pode aumentar se receber Docetaxel Teva Pharma em associação com outros agentes quimioterapêuticos,

Durante a perfusão no hospital poderão ocorrer as seguintes reacções alérgicas (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- rubor, reacções cutâneas, prurido;
- 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. Informe o seu médico imediatamente se tiver qualquer um destes efeitos.

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

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- 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;
- perda de apetite (anorexia);
- insónia;
- sensação de adormecimento ou formigueiro, ou dores nas articulações ou nos músculos;

- dor de cabeça;
- alteração do paladar;
- inflamação ocular ou aumento do lacrimejo;
- inchaço causado por drenagem linfática insuficiente;
- falta de ar;
- corrimento nasal; inflamação do nariz e garganta; tosse;
- sangramento do nariz;
- inflamações na boca;
- perturbações do estômago incluindo náuseas, vômitos e diarreia, obstipação;
- 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 câibras musculares; dores ósseas ou dores nas costas;
- alteração ou ausência do período menstrual;
- inchaço das mãos, pés, pernas;
- cansaço; ou sintomas idênticos aos de uma gripe;
- aumento ou diminuição de peso.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- candidíase oral;
- desidratação;
- tonturas;
- alterações da audição;
- diminuição da pressão arterial; pulsação irregular ou rápida;
- insuficiência cardíaca;
- esofagite;
- boca seca;
- dificuldade ou dor ao engolir;
- hemorragia;
- aumento das enzimas hepáticas (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 injeção;
- inflamação do cólon, intestino delgado, perfuração intestinal;
- coágulos sanguíneos.

Desconhecido:

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

Notificação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico hospitalar ou enfermeiro. Pode também notificar efeitos secundários diretamente através do sistema de notificação nacional listado no Apêndice V. Ao

notificar efeitos secundários está a ajudar a providenciar mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar docetaxel teva pharma

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na caixa e no frasco para injectáveis, após EXP.

Não conservar acima de 25°C.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A solução de pré-mistura deve ser utilizada de imediato após a preparação. No entanto, foi demonstrada a estabilidade química e física da solução de pré-mistura durante um período de 8 horas quando conservada entre 2 °C e 8 °C ou à temperatura ambiente (abaixo dos 25 °C).

A solução para perfusão deve ser utilizada em 4 horas à temperatura ambiente (abaixo dos 25 °C).

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Docetaxel Teva Pharma

- A substância activa é docetaxel. Cada frasco de concentrado contém 80 mg de docetaxel. Cada ml de concentrado contém 27,73 mg de docetaxel.
- Os outros componentes são polissorbato 80 e 25,1% (p/p) de etanol anidro.

Qual a composição de solvente

Água para preparações injectáveis

Qual o aspecto de Docetaxel Teva Pharma e conteúdo da embalagem

O Docetaxel Teva Pharma concentrado para solução para perfusão é uma solução viscosa, transparente, amarela a amarela-acastanhada.

Cada embalagem contém:

- um frasco para injectáveis se de vidro transparente de 15 ml com uma cápsula de fecho *flip-off*, contendo 2,88 ml de concentrado ,
- um frasco para injectáveis de vidro transparente de 15 ml com uma cápsula de fecho *flip-off*, contendo 5,12 ml de solvente.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holanda

Fabricante

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5
PO Box 552
2003 RN Haarlem
Holanda

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Hungria

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polónia

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
República Checa

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark ApS
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 351 834 0

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007 0

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm OySími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Outras fontes de informação

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

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

INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO PARA UTILIZAR COM O DOCETAXEL TEVA PHARMA 80 mg CONCENTRADO PARA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO E O SOLVENTE PARA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO

É importante que leia atentamente todo o conteúdo deste guia antes da preparação da pré-mistura de Docetaxel Teva Pharma ou da solução para perfusão de Docetaxel Teva Pharma.

1. FORMULAÇÃO

O Docetaxel Teva Pharma 80 mg concentrado para solução para perfusão é uma solução viscosa transparente, amarela ou amarela-acastanhada, contendo 27,73 mg/ml de docetaxel (anidro) em polissorbato 80. O solvente para Docetaxel Teva Pharma é água para preparações injectáveis.

2. APRESENTAÇÃO

O Docetaxel Teva Pharma é fornecido em frascos para injectáveis.

Cada embalagem contém um frasco para injectáveis de Docetaxel Teva Pharma (80 mg) e um correspondente frasco para injectáveis de solvente para Docetaxel Teva Pharma numa caixa.

Os frascos para injectáveis de Docetaxel Teva Pharma não devem ser conservados acima de 25°C e devem ser protegidos da luz.

O Docetaxel Teva Pharma não deve ser utilizado após o prazo de validade indicado na cartongem e frascos.

2.1 Frasco para injectáveis de docetaxel 80 mg

- O frasco para injectáveis de docetaxel 80 mg é um frasco de vidro transparente de 15 ml com uma rolha bromobutilica e uma cápsula de fecho *flip-off*.
- O frasco para injectáveis de docetaxel 80 mg contém uma solução de docetaxel em polissorbato 80 numa concentração de 27,73 mg/ml.
- Cada frasco para injectáveis contém 80 mg/2,88 ml duma solução a 27,73 mg/ml de docetaxel em polissorbato 80 (volume de enchimento: 94,4 mg /3,40 ml). Este volume foi estabelecido durante o desenvolvimento do docetaxel para compensar as perdas de líquido durante a preparação da pré-mistura (ver secção 4) devido à formação de espuma, adesão às paredes do frasco para injectáveis e o “volume morto”. Este sobre-enchimento garante que, após a diluição com o volume total do respectivo frasco para injectáveis de solvente para docetaxel existe um volume de extraível mínimo de 8 ml de pré-mistura contendo 10 mg/ml de docetaxel, que corresponde à quantidade indicada de 80 mg por frasco para injectáveis.

2.2 Frasco para injectáveis de solvente para docetaxel 80 mg

- Frasco para injectáveis do solvente para docetaxel 80 mg é um de vidro transparente de 15 ml com uma rolha bromobutilica e uma cápsula de fecho *flip-off*.
- A composição do solvente para docetaxel é água para preparações injectáveis.
- Cada frasco para injectáveis do solvente contém 5,12 ml de água para preparações injectáveis (volume de enchimento: 6,29 ml). Este volume foi definido com base no volume de enchimento do frasco para injectáveis de Docetaxel Teva Pharma 80 mg. A adição do conteúdo total do frasco para injectáveis do solvente ao conteúdo do frasco para injectáveis de Docetaxel Teva

Pharma 80 mg concentrado para solução para perfusão assegura uma concentração da pré-mistura de 10 mg/ml de docetaxel.

3. RECOMENDAÇÕES PARA UM MANUSEAMENTO SEGURO

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

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

4. PREPARAÇÃO DA SOLUÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

4.1 Preparação da solução de pré-mistura de Docetaxel Teva Pharma (10 mg docetaxel/ml)
4.1.1 Se os frascos para injectáveis forem conservados no frigorífico, deixe permanecer durante 5 minutos à temperatura ambiente (abaixo de 25°C), o número necessário de embalagens de Docetaxel Teva Pharma.
4.1.2 Usando uma seringa com uma agulha, retire assepticamente todo o conteúdo do frasco para injectáveis de solvente para Docetaxel Teva Pharma invertendo parcialmente o frasco para injectáveis.
4.1.3 Injecte o conteúdo total da seringa no frasco para injectáveis de Docetaxel Teva Pharma correspondente.
4.1.4 Retire a seringa e a agulha e misture manualmente invertendo o frasco para injectáveis repetidamente durante pelos menos 45 segundos. Não agitar.
4.1.5 Deixe o frasco para injectáveis da pré-mistura em repouso durante 5 minutos à temperatura ambiente (abaixo de 25°C) e verifique se a solução obtida é transparente e homogénea (a presença de espuma é normal mesmo após 5 minutos devido ao polissorbato 80 da formulação).
A solução de pré-mistura contém 10 mg/ml de docetaxel e deve ser utilizada de imediato após a preparação. No entanto, foi demonstrada a estabilidade química e física da solução de pré-mistura durante um período de 8 horas quando conservada entre 2°C e 8°C ou à temperatura ambiente (abaixo de 25°C).
4.2 Preparação da solução para perfusão
4.2.1 Pode ser necessário mais do que um frasco para injectáveis da pré-mistura para obter a dose requerida para o doente. Com base na dose requerida para o doente, expressa em mg, retire assepticamente o volume correspondente de solução de pré-mistura contendo 10 mg/ml de docetaxel do número adequado de frascos para injectáveis, usando uma seringa graduada e uma agulha. Por exemplo, uma dose de 140 mg de docetaxel requer 14 ml de solução de pré-mistura de docetaxel.
4.2.2 Injecte o volume de pré-mistura requerido num saco não-PVC para perfusão de 250 ml, contendo solução para perfusão de glicose a 5 % ou de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %). Se for requerida uma dose superior a 200 mg de docetaxel, utilize um volume superior de veículo de perfusão, de forma a não ultrapassar a concentração de 0,74 mg/ml de docetaxel.
4.2.3 Misture o conteúdo do saco ou frasco de perfusão agitando por rotação manual.
4.2.4 A solução para perfusão de Docetaxel Teva Pharma deve ser utilizada dentro de 4 horas e deve ser administrada assepticamente numa perfusão de 1 hora à temperatura ambiente (abaixo de 25°C) e em condições normais de luminosidade.
4.2.5 Tal como todos os produtos de uso parentérico, a solução de pré-mistura e a solução para perfusão de Docetaxel Teva Pharma devem ser inspeccionadas visualmente antes do uso, sendo rejeitadas as soluções contendo precipitação.

5. INUTILIZAÇÃO DOS MATERIAIS

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