

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Docetaxel Venus Pharma 20 mg/1 ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contém 20 mg de docetaxel anidrous

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

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

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

Excipientes com efeito conhecido:

Cada frasco para injetáveis de 1 ml de concentrado contém 326 mg de etanol anidro.

Cada frasco para injetáveis de 4 ml de concentrado contém 1,304 g de etanol anidro.

Cada frasco para injetáveis de 8 ml de concentrado contém 2,608 g de etanol anidro.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Solução amarela pálida a amarela.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Carcinoma da mama

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

carcinoma da mama operável com gânglios positivos

carcinoma da mama operável com gânglios negativos

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

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

O docetaxel em monoterapia está indicado no tratamento de doentes com carcinoma da mama localmente avançado ou metastático, que não responderam à terapêutica

citotóxica. A quimioterapia anterior deve ter incluído uma antraciclina ou um fármaco alquilante.

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

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

Carcinoma do pulmão de células não pequenas

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

Carcinoma da próstata

O docetaxel em associação com a prednisona ou prednisolona está indicado no tratamento de doentes com carcinoma da próstata metastático resistente à castração.

O docetaxel em associação com a terapêutica de privação androgénica (TPA), com ou sem prednisona ou prednisolona, está indicado no tratamento de doentes com carcinoma da próstata metastático hormono-sensível.

Adenocarcinoma gástrico

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

Carcinoma da cabeça e pescoço

O docetaxel em associação com a cisplatina e 5-fluorouracilo está indicado no tratamento de indução de doentes com carcinoma espinocelular localmente avançado de cabeça e pescoço.

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia:

Para o carcinoma da mama, de células não-pequenas do pulmão, gástrico e cabeça e pescoço, pode ser utilizada uma pré-medicação constituída por um corticosteroide

oral, tal como a dexametasona na dose de 16 mg/dia (p.ex. 8 mg 12/12 horas) durante 3 dias, com início no dia anterior à administração do docetaxel, salvo se contraindicada (ver a secção 4.4).

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

Para o carcinoma da próstata metastático hormono-sensível, independentemente do 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).

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

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

Carcinoma da mama

No tratamento adjuvante do carcinoma da mama operável com gânglios positivos e gânglios negativos, a dose recomendada de docetaxel é 75 mg/m², administrados 1 hora após a doxorrubicina a 50 mg/m² e ciclofosfamida a 500 mg/m² de três em três semanas, durante 6 ciclos (regime TAC) (ver também Ajustes da dose durante o tratamento). Para o tratamento de doentes com carcinoma da mama localmente avançado ou metastático, a dose recomendada de docetaxel em monoterapia é de 100 mg/m². No tratamento de primeira linha, administra-se o docetaxel na dose de 75 mg/m² em terapêutica combinada com doxorrubicina (50 mg/m²).

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

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

Carcinoma do pulmão de células não-pequenas

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

Carcinoma da próstata

Carcinoma da próstata metastático resistente à castração

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).

Carcinoma da próstata metastático hormono-sensível

A dose recomendada de docetaxel é 75 mg/m² a cada 3 semanas durante 6 ciclos. Uma dose de 5 mg de prednisona ou prednisolona pode ser administrada por via oral, duas vezes ao dia, continuamente.

Adenocarcinoma Gástrico

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

Carcinoma de cabeça e pescoço

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

- Indução de quimioterapia seguida de radioterapia (TAX 323)

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

- Indução de quimioterapia seguida de quimioradioterapia (TAX 324)

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

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

Ajustes da dose durante o tratamento

Em geral

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

Tratamento adjuvante do carcinoma da mama

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

Em associação com cisplatina

Nos doentes que recebem inicialmente 75 mg/m² docetaxel em associação com cisplatina e cujo valor mínimo do número de plaquetas durante o ciclo de terapêutica anterior foi < 25.000 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.

Em associação com a capecitabina

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

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

Em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo

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

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

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

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

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

Populações especiais:

Doentes com afeção hepática

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

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

População pediátrica

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

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

População idosa

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

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

Modo de administração

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

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

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

Misture o conteúdo do saco ou frasco de perfusão agitando por rotação manual. Evite agitação ou movimentação excessiva do frasco para prevenir formação de espuma ou desnaturação do medicamento.

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

Tal como todos os produtos de uso parentérico, a solução para perfusão de Docetaxel Venus Pharma deve ser inspecionada visualmente antes do uso, sendo rejeitadas as soluções contendo precipitação ou alteração de cor.

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

Para mais informações, consulte a secção 6.6.

4.3 Contraindicações

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

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

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

recomendado é 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas e 1 hora antes da perfusão de docetaxel (ver a secção 4.2).

Hematologia

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

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

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

Reações gastrointestinais

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

Reações de hipersensibilidade

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

interromper-se imediatamente a administração de docetaxel, instituindo-se uma terapêutica adequada. O docetaxel não deverá ser novamente administrado a doentes que desenvolveram reações de hipersensibilidade graves. Os doentes que tenham desenvolvido anteriormente reações de hipersensibilidade ao paclitaxel podem correr o risco de desenvolver reações de hipersensibilidade ao docetaxel, podendo estas ser mais exacerbadas. Estes doentes deverão ser monitorizados durante o início da terapêutica com docetaxel.

Reações cutâneas

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

Foram notificadas com docetaxel Reações Adversas Cutâneas Graves (RACGs), como Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA). Os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de manifestações cutâneas graves e cuidadosamente vigiados. Deve ter-se em consideração a descontinuação do docetaxel se forem observados sinais ou sintomas sugestivos destas reações.

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 pode ajudar a melhorar o estado do doente. O benefício de reiniciar o tratamento com docetaxel deve ser cuidadosamente avaliado.

Doentes com afeção hepática

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

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

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

Doentes com afeção renal

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

Sistema nervoso

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

Toxicidade cardíaca

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

Nos doentes em tratamento com docetaxel em regimes de combinação incluindo doxorrubicina, 5-fluorouracilo e/ou ciclofosfamida foram notificadas arritmias ventriculares incluindo taquicardia ventricular (por vezes fatal). (Ver secção 4.8.). Recomenda-se monitorização adicional da função cardíaca.

Afeções oculares

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

Segundo tumor primário

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

Outros

Têm de ser utilizadas medidas contraceptivas tanto por homens como por mulheres durante o tratamento e no caso dos homens durante pelo menos 6 meses após a interrupção da terapêutica. (ver secção 4.6).

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

Precauções adicionais para uso no tratamento adjuvante do carcinoma da mama

Neutropenia complicada

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

Reações gastrointestinais

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

Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)

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

Doentes com 4+ nódulos

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

População idosa

Precauções para o uso no tratamento adjuvante do carcinoma da mama

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

Precauções para o uso no carcinoma da próstata metastático resistente à castração

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.

Precauções para o uso no carcinoma da próstata metastático hormono-sensível

Dos 545 doentes tratados com docetaxel a cada 3 semanas num estudo no carcinoma da próstata metastático hormono-sensível (STAMPEDE), 296 doentes tinham 65 anos ou mais anos de idade e 48 doentes tinham 75 ou mais anos de idade. Um maior número de doentes com idade ≥ 65 anos no braço de docetaxel reportou reações de hipersensibilidade, neutropenia, anemia, retenção de líquidos, dispneia e alterações nas unhas quando comparados aos doentes com menos de 65 anos. Nenhum destes aumentos na frequência alcançou uma diferença para com o braço de controlo de 10%. Nos doentes com idade igual ou superior a 75 anos, quando comparados aos doentes mais jovens, foi reportada uma maior incidência de neutropenia, anemia, diarreia, dispneia e infeções do trato respiratório superior (pelo menos 10% maior).

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, infeção neutropénica.

As populações idosas tratadas com TCF devem ser cuidadosamente vigiadas.

Excipientes

Docetaxel Venus Pharma 20mg/1ml contém 326 mg de etanol anidro.

Docetaxel Venus Pharma 80mg/4ml contém 1,304 g de etanol anidro.

Docetaxel Venus Pharma 160mg/8ml contém 2,608 g de etanol anidro.

É nocivo para indivíduos que sofram de alcoolismo.

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Uma dose de 160 mg deste medicamento administrado a um adulto de 70 Kg resultará numa exposição a 37,26 mg de etanol o que poderá provocar um aumento de cerca de 6,2 mg/ 100 ml no concentração de álcool no sangue.

A administração concomitante de medicamentos contendo por ex. propilenoglicol ou etanol pode levar à acumulação de etanol e induzir efeitos indesejáveis, principalmente em crianças de menor idade com capacidade metabólica reduzida ou imatura.

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

As mulheres em idade fértil que recebem docetaxel devem ser aconselhadas a evitar engravidar e a informar imediatamente o médico assistente caso tal ocorra.

Amamentação

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

Contraceção em homens e mulheres

Deve ser utilizado um método eficaz de contraceção durante o tratamento.

Fertilidade

Estudos em animais demonstraram que o docetaxel apresenta efeitos genotóxicos e pode alterar a fertilidade masculina (ver secção 5.3). Consequentemente, os homens a ser tratados com docetaxel são aconselhados a não conceber uma criança durante e até 6 meses após o tratamento e a procurar aconselhamento sobre a conservação de esperma antes de iniciar o tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança para todas as indicações

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

- 1312 e 121 doentes tratados com 100 mg/m² e 75 mg/m² de docetaxel em monoterapia, respetivamente.
- 258 doentes tratados com docetaxel em associação com doxorrubicina.
- 406 doentes que receberam docetaxel em associação com cisplatina.
- 92 doentes tratados com docetaxel em associação com trastuzumab.
- 255 doentes que receberam docetaxel em associação com capecitabina.
- 332 doentes (TAX 327) que receberam docetaxel em associação com prednisona ou prednisolona (apresentam-se os efeitos adversos clinicamente importantes relacionados com o tratamento).
- 1276 doentes (744 e 532 no TAX 316 e no GEICAM 9805, respetivamente) que receberam docetaxel em combinação com doxorrubicina e ciclofosfamida (apresentam-se os efeitos adversos clinicamente importantes relacionados com o tratamento).
- 300 doentes com adenocarcinoma gástrico (221 doentes na fase III do estudo e 79 doentes na fase II) que receberam docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo (apresentam-se os efeitos adversos clinicamente importantes relacionados com o tratamento).
- 174 e 251 doentes com carcinoma de cabeça e pescoço que receberam docetaxel em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo (apresentam-se os efeitos adversos clinicamente importantes relacionados com o tratamento).
- 545 doentes (estudo STAMPEDE) que receberam docetaxel em associação com prednisona ou prednisolona e TPA.

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

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

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

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

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

Na associação com TPA e prednisona ou prednisolona (estudo STAMPEDE), são apresentados os efeitos adversos ocorridos ao longo dos 6 ciclos de tratamento com docetaxel e com incidência pelo menos 2% superior no braço de tratamento com docetaxel em comparação com o braço de controlo, utilizando a escala de classificação CTCAE.

As reações adversas seguintes são frequentemente observadas com docetaxel:

Doenças do sistema imunitário:

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

Doenças do sistema nervoso

O desenvolvimento de neurotoxicidade periférica grave requer a redução da dose (ver secções 4.2 e

4.4). Sinais neuro-sensitivos ligeiros a moderados, caracterizam-se por parestesia, distesia ou dor incluindo sensação de queimadura. Os acontecimentos neuromotores são principalmente caracterizados por fraqueza.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

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

graves das unhas são caracterizadas por hipo ou hiperpigmentação e por vezes dor e onicólise.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

A retenção de líquidos inclui acontecimentos tais como edema periférico, e menos frequentemente efusão pleural, efusão pericárdica, ascite e aumento de peso. O edema periférico normalmente tem início nas extremidades inferiores e pode generalizar-se com um aumento de peso igual ou superior a 3 kg. A retenção de líquidos é cumulativa em incidência e gravidade (ver a secção 4.4).

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

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

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

Descrição das reações adversas selecionadas 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.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

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

Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

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

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

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

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

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Exames complementares de diagnóstico		G3/4 Aumento da bilirrubina sanguínea (<2,5%); G3/4 Aumento da fosfatase alcalina (<2,5%)	G3/4 Aumento da AST (<1%); G3/4 Aumento da ALT (<1%)

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

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Infeções e infestações	Infeção (G3/4: 5,7%)		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G4:51,5%); Anemia (G3/4: 6,9%); Trombocitopenia (G4:0,5%)	Neutropenia febril	
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade (G3/4: 2,5%)		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia		
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3: 3,7%); Neuropatia motora periférica (G3/4: 2%)		
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Insuficiência cardíaca
Vasculopatias		Hipotensão (G3/4: 0,7%)	
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 9,6%); Vómitos (G3/4: 7,6%); Diarreia (G3/4: 6,4%); Estomatite (G3/4: 2%)	Obstipação	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia; Alterações das unhas (grave 0,7%); Reação cutânea (G3/4: 0,7%)		

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
	0,2%)		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (grave: 0,5%)		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (grave: 9,9%); Retenção de líquidos (grave: 0,7%); Febre (G3/4: 1,2%)	Reação no local de perfusão; Dor	
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da bilirrubina sanguínea G3/4 (2,1%); Aumento da ALT G3/4 (1,3%)	Aumento da AST G3/4 (0,5%); Aumento da fosfatase alcalina sanguínea G3/4 (0,3%)

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

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); Neutropenia febril (inclui neutropenia associada a febre e a uso de antibióticos) ou sépsis neutropénica	
Doenças do metabolismo e da	Anorexia	
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	
Doenças do sistema nervoso	Parestesia; Cefaleias; Disgeusia;	
Afeções oculares	Aumento do lacrimejo; Conjuntivite	
Cardiopatias		Insuficiência cardíaca
Vasculopatias	Linfoedema	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Epistaxis; Dor faringolaríngea; Nasofaringite; Dispneia;	

Doenças gastrointestinais	Náuseas; Diarreia; Vômitos; Obstipação; Estomatite; Dispepsia; Dor abdominal	
Afeções dos tecidos cutâneos e	Alopecia; Eritema; Erupção cutânea; Alterações das	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia; Artralgia; Dor nas extremidades; Dor óssea; Dor nas costas	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia; Edema periférico; Pirexia; Fadiga; Inflamação das mucosas; Dor; Sintomas gripais; Dor torácica;	Letargia
Exames complementares de diagnóstico	Aumento de peso	

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

Doenças do sangue e sistema linfático

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

Cardiopatias

Foi notificada insuficiência cardíaca sintomática em 2,2% dos doentes que receberam docetaxel em associação com trastuzumab, comparativamente com 0% dos doentes que receberam docetaxel em monoterapia. No braço de docetaxel mais trastuzumab, 64% tinham recebido terapêutica adjuvante prévia com antraciclinas em comparação com 55% no braço de 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	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes
Infeções e infestações		Candidíase oral (G3/4: <1%)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 63%); Anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopenia (G3/4: 3%)
Doenças do metabolismo da nutrição	Anorexia (G3/4: 1%); Diminuição do apetite	Desidratação (G3/4: 2%);

Doenças do sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: <1%); Parestesia (G3/4: <1%)	Tonturas; Cefaleias (G3/4: <1%); Neuropatia periférica
Afeções oculares	Aumento da lacrimação	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dor faringolaríngea (G3/4: 2%)	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
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Síndrome mão-pé (G3/4: 24%); Alopecia (G3/4: 6%); Alterações das unhas (G3/4: 2%)	Dermatite; Erupção cutânea eritematosa (G3/4: <1%); Descoloração das unhas; Onicólise (G3/4: 1%)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (G3/4: 2%); Artralgia (G3/4: 1%)	Dor nas extremidades (G3/4: <1%); Lombalgia (G3/4: 1%);
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (G3/4: 3%); Febre (G3/4: 1%); Fadiga/fraqueza (G3/4: 5%); Edema periférico (G3/4: 1%);	Letargia; Dor
Exames complementares de diagnóstico		Diminuição de peso; Aumento da bilirrubina sanguínea G3/4 (9%)

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

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

Lista tabelada de reações adversas no carcinoma da próstata com risco elevado localmente avançado ou carcinoma da próstata metastático hormono-sensível para Docetaxel 75 mg / m² em associação com prednisona ou prednisolona e TPA (estudo STAMPEDE)

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (G3-4: 12 %) Anemia Neutropenia febril (G3-4: 1%)	
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (G3-4: 1%)
Doenças endócrinas		Diabetes (G3-4: 1%)
Doenças do metabolismo e da nutrição		Anorexia

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia (G3: 1%)	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (≥G3: 2%) Cefaleia	Tonturas
Afeções oculares		Visão turva
Cardiopatias		Hipotensão (G3: 0%)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia (G3: 1%) Tosse (G3: 0%) Infecção do trato respiratório superior (G3: 1%)	Faringite (G3: 0%)
Doenças gastrointestinais	Diarreia (G3: 3%) Estomatite (G3: 0%) Obstipação (G3: 0%) Náuseas (G3: 1%) Dispepsia Dor abdominal (G3: 0%) Flatulência	Vómitos (G3: 1%)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia (G3: 3%) Alterações das unhas (G3: 1%)	Erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Letargia (G3-4: 2%) Sintomas gripais (G3: 0%) Astenia (G3: 0%) Retenção de líquidos	Febre (G3: 1%) Candidíase oral Hipocalcemia (G3: 0%) Hipofosfatemia (G3-4: 1%) Hipocalemia (G3: 0%)

aAdaptado do estudo GETUG AFU15

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

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes

Infeções e infestações	Infeção (G3/4: 2,4%); Infeção neutropénica (G3/4: 2,6%)		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Trombocitopenia (G3/4: 1,6%); Neutropenia febril (G3/4: NA)		
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (G3/4: 0,6%)	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: 0,6%); Neuropatia sensorial periférica (G3/4: <0,1%)	Neuropatia motora periférica (G3/4: 0%)	Síncope (G3/4: 0%); Neurotoxicidade (G3/4: 0%); Sonolência (G3/4: 0%)
Afeções oculares	Conjuntivite (G3/4: <0,1%)	Distúrbios do lacrimejo (G3/4: 0,1%);	
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 0,2%)	
Vasculopatias	Vasodilatação (G3/4: 0,5%)	Hipotensão (G3/4: 0%); Flebite (G3/4: 0%)	Linfoedema (G3/4: 0%)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse (G3/4: 0%)	
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 5,0%); Estomatite (G3/4: 6,0%); Vómitos (G3/4: 4,2%); Diarreia (G3/4: 3,4%); Obstipação (G3/4: 0,5%)	Dor abdominal (G3/4: 0,4%)	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia (persistente: <3%); Toxicidade cutânea (G3/4: 0,6%); Alterações das unhas (G3/4: 0,4%)		

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseos	Mialgia (G3/4: 0,7%); Artralgia (G3/4: 0,2%)		
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Amenorreia (G3/4: NA)		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia (G3/4: 10,0%); Febre (G3/4: NA); Edema periférico (G3/4: 0,2%)		
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso (G3/4: 0%). Diminuição de peso (G3/4: 0,2%)	

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

Doenças do sistema nervoso

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

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

Cardiopatias

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

No estudo GEICAM 9805, 3 doentes (0,6%) no braço TAC e 3 doentes (0,6%) no braço FAC desenvolveram insuficiência cardíaca congestiva durante o período de acompanhamento. No final do período de acompanhamento (mediana do tempo de

acompanhamento de 10 anos e 5 meses), nenhum dos doentes registou insuficiência cardíaca no braço TAC e 1 doente no braço TAC morreu devido a cardiomiopatia dilatada tendo sido diagnosticada insuficiência cardíaca em 1 doente (0,2%) no braço FAC.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

No estudo TAX316, foi notificada alopecia persistindo durante o período de acompanhamento após o final da quimioterapia em 687 de 744 doentes (92,3%) TAC e em 645 de 736 doentes (87,6%) FAC.

No final do período de acompanhamento (mediana actual do tempo de seguimento de 8 anos), foi observada alopecia contínua em 29 doentes TAC (3,9%) e 16 doentes FAC (2,2%).

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

Doenças dos órgãos genitais e da mama

No estudo TAX316, a amenorreia que teve início durante o período de tratamento e permaneceu no período de acompanhamento após a quimioterapia, foi observada em 202 dos 744 doentes (27,2%) do braço TAC e 125 dos 736 doentes (17,0%) do braço FAC. A amenorreia foi contínua no final do período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 8 anos) em 121 dos 744 doentes (16,3%) do braço TAC e 86 doentes (11,7%) do braço FAC. No estudo GEICAM 9805, a amenorreia que teve início durante o período de tratamento e persistiu durante o período de acompanhamento foi observada continuamente em 18 doentes (3,4%) no braço TAC e 5 doentes (1,0%) no braço FAC. No final do período de seguimento (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses), observou-se amenorreia em 7 doentes (1,3%) no braço TAC e em 4 doentes (0,8%) no braço FAC.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

No estudo TAX316, o aparecimento de edema periférico que teve início durante o período de tratamento e permaneceu no período de acompanhamento após a quimioterapia, foi observado em 119 dos 744 doentes (16,0%) TAC e 23 dos 736 doentes (3,1%) FAC. No final do período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 8 anos) observou-se edema periférico contínuo em 19 doentes dos 119 doentes (2,6%) TAC e em 4 doentes (0,5%) FAC. No estudo TAX316, o linfoedema que teve início durante o período de tratamento e que foi contínuo durante o período de acompanhamento após a quimioterapia, observou-se em 11 dos 744 doentes (1,5%) TAC e 1 dos 736 doentes (0,1%) FAC. No final do período de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 8 anos), o linfoedema foi contínuo em 6 doentes (0,8%) TAC e 1 doente (0,1%) FAC. No estudo TAX316, a astenia que teve início durante o período de tratamento e que foi contínua no período de acompanhamento após a quimioterapia foi notificada em 236 dos 744 doentes (31,7%) TAC e em 180 dos 736 doentes (24,5%) FAC. No final do período de acompanhamento (mediana do tempo de seguimento de 8 anos), observou-se astenia contínua em 29 doentes (3,9%) TAC e em 16 doentes (2,2%) FAC.

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

O linfedema observado no início do tratamento foi contínuo no período de acompanhamento em 5 doentes (0,9%) no braço TAC e 2 doentes (0,4%) no braço FAC. No final do período de acompanhamento, o linfedema foi contínuo em 4 doentes (0,8%) no braço TAC e 1 doente (0,2%) no braço FAC.

A astenia que se observou durante o período de tratamento e persistiu durante o período de acompanhamento foi observada continuamente em 12 doentes (2,3%) no braço TAC e 4 doentes (0,8%) no braço FAC. No final do período de acompanhamento, observou-se astenia contínua em 2 doentes (0,4%) no braço TAC e em 2 doentes (0,4%) no braço FAC.

Leucemia aguda / Síndrome de mielodisplasia

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

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

Complicações neutropénicas

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

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

	Sem profilaxia primária com G-CSF (n=111) n (%)	Com profilaxia primária com G-CSF (n=421) n (%)
Neutropenia (Grau 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Neutropenia febril	28 (25,2)	23 (5,5)
Infeção neutropénica	14 (12,6)	21 (5,0)
Infeção neutropénica (Grau 3-3-	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	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes
Infeções e infestações	Infeção neutropénica; Infeção (G3/4: 11,7%).	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia (G3/4: 20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Trombocitopenia (G3/4: 8,8%); Neutropenia febril.	
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade (G3/4: 1,7%)	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 11,7%).	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 8,7%)	Tonturas (G3/4: 2,3%); Neuropatia motora periférica (G3/4: 1,3%)
Afeções oculares		Aumento do lacrimejo (G3/4: 0,7%)
Afeções do ouvido e do labirinto		Alteração da audição (G3/4: 0%)
Cardiopatias		Arritmia (G3/4: 1,0%)
Doenças gastrointestinais	Diarreia (G3/4: 19,7%); Náuseas (G3/4: 16%); Estomatite (G3/4: 23,7%); Vómitos (G3/4: 14,3%).	Obstipação (G3/4: 1,0 %); Dor gastrointestinal (G3/4: 1,0%); Esofagite/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,7%)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia (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 infeção neutropénica ocorreram em 17,2% e 13,5% dos doentes respetivamente, independentemente da utilização de G-CSF. O G-CSF foi utilizado como profilaxia secundária em 19,3% dos doentes (10,7% dos ciclos). A neutropenia febril e a infeção neutropénica ocorreram, respetivamente, em 12,1% e

3,4% dos doentes, que receberam profilaxia com G-CSF e em 15,6% e 12,9% dos doentes sem tratamento profilático de G-CSF (ver secção 4.2).

Lista tabelada de reações adversas no carcinoma da Cabeça e do Pescoço para Docetaxel 75 mg/m² em associação com cisplatina e 5-fluorouracilo

- Indução quimioterapêutica seguida de radioterapia (TAX 323)

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

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

• Indução quimioterapêutica seguida de quimiorradioterapia (TAX 324)

Classes de sistema de órgãos segundo base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Infeções e infestações	Infeção (G3/4: 10,9%)	Infeção neutropénica	
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluindo quistos e pólipos)		Dor oncológica (G3/4: 1,2%)	
Doenças do sangue e sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anemia (G3/4: 12,4%); Trombocitopenia (G3/4: 4,0%); Neutropenia febril		

Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia/Parosmia (G3/4: 0,4%); Neuropatia sensorial periférica (G3/4: 1,2%)	Tonturas (G3/4: 2,0%); Neuropatia motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Afeções oculares		Aumento do lacrimejo	Conjuntivite
Afeções do ouvido e do labirinto	Alteração da audição (G3/4: 1,2%)		
Cardiopatias		Arritmia (G3/4:	Isquémia miocárdica
Vasculopatias			Alterações venosas
Doenças gastrointestinais	Náuseas (G3/4: 13,9%); Estomatite (G3/4: 20,7%); Vômitos (G3/4: 8,4%); Diarreia (G3/4: 6,8%); Esofagite/disfagia/odinofagia (G3/4: 12,0%); Obstipação (G3/4: 0,4%)	Dispepsia (G3/4: 0,8%); Dor gastrointestinal (G3/4: 1,2%); Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,4%)	

Classes de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas muito frequentes	Reações adversas frequentes	Reações adversas pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia (G3/4: 4,0%); Erupção cutânea com prurido	Pele seca; Descamação	
Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e ósseos		Mialgia (G3/4: 0,4%)+	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Letargia (G3/4: 4,0%); Febre (G3/4: 3,6%); Retenção de líquidos (G3/4: 1,2%); Edema (G3/4: 1,2%)		

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

Experiência pós-comercialização:

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluindo quistos e pólipos)
Segundos tumores primários (frequência desconhecida), incluindo linfoma não-Hodgkin foram notificados em associação com o docetaxel quando administrado em combinação com outros tratamentos anticancerígenos conhecidos por estarem associados a segundos tumores primários. Leucemia mielóide aguda e síndrome mielodisplásica (frequência desconhecida) foram reportados em estudos clínicos principais no cancro da mama com o regime TAC.

Doenças do sangue e sistema linfático

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

Doenças do sistema imunitário

Foram notificados alguns casos de choque anafilático, por vezes fatal.
Foram notificadas reações de hipersensibilidade (frequência desconhecida) com o docetaxel em doentes que já tinham desenvolvido reações de hipersensibilidade com o paclitaxel.

Doenças do sistema nervoso

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

Afeções oculares

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

Afeções do ouvido e do labirinto

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

Cardiopatias

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

Vasculopatias

Foram notificados raramente episódios de tromboembolismo venoso.

Doenças respiratórias, torácicas e do 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 casos raros de enterocolite, incluindo colite, colite isquémica e enterocolite neutropénica, com potencial desfecho fatal (frequência desconhecida).

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

Foram notificados casos raros de obstrução ílica e intestinal.

Afeções hepatobiliares

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

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Foram notificados casos de lúpus eritematoso cutâneo, erupções bolhosas, tais como eritema multiforme e reações adversas cutâneas graves, tais como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e Pustolose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA) com docetaxel. Foram notificadas alterações semelhantes a esclerodermia geralmente precedidas de linfedema periférico com a utilização do docetaxel. Foram notificados casos de alopecia permanente (frequência desconhecida).

Doenças renais e urinárias

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

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Fenómenos de reaparecimento dos efeitos da radiação foram notificados raramente.

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

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

Doenças do metabolismo e da nutrição

Foram notificados casos de desequilíbrio electrolítico. Foram notificados casos de hiponatremia, principalmente associados a desidratação, vômitos e pneumonia. Foram observados hipocaliémia, hipomagnesemia e hipocalcemia, geralmente em associação com doenças gastrointestinais e, em particular, com diarreia. Foi notificada síndrome de lise tumoral, potencialmente fatal (frequência desconhecida).

Afeções musculoesqueléticas

Foi notificada miosite com docetaxel (frequência desconhecida).

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 16.1.7. - Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores; Citotóxicos que interferem com a tubulina, Código ATC: L01CD02

Mecanismo de ação

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

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

Efeitos farmacodinâmicos

O docetaxel demonstrou ser citotóxico in vitro relativamente a uma série de linhagens de células tumorais humanas e murinas e ainda em ensaios clonogénicos com células tumorais humanas de remoção recente. O docetaxel atinge elevadas concentrações intracelulares, com um longo tempo de permanência nas células. Além disso, verificou-se que o docetaxel era ativo em algumas mas não em todas as linhagens de células com sobre-expressão da glicoproteína p codificada pelo gene de resistência a múltiplos fármacos. In vivo o docetaxel revelou ser independente do

regime terapêutico e possuir um vasto espectro de atividade antitumoral experimental contra tumores humanos e murinos em estadio avançado.

Eficácia e seguranças clínicas

Carcinoma da mama

Docetaxel em associação com doxorubicina e ciclofosfamida: terapêutica adjuvante

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

Dados de um estudo multicêntrico aberto aleatorizado sustentam o uso do docetaxel no tratamento adjuvante de doentes com carcinoma da mama operável com gânglios positivos e índice de Karnofsky

≥ 80%, entre 18 e 70 anos de idade. Após estratificação segundo o número de gânglios linfáticos positivos (1- 3, 4+), 1491 doentes foram distribuídos aleatoriamente para receberem ou docetaxel 75

mg/m² administrado 1 hora após doxorubicina 50 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m² (braço TAC),

ou doxorubicina 50 mg/m² seguida por fluorouracilo 500 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m² (braço FAC). Ambos os regimes foram administrados de 3 em 3 semanas durante 6 ciclos. O docetaxel foi administrado em perfusão de 1 hora, e todos os outros medicamentos foram administrados em bolus intravenoso no dia um. O G-CSF foi administrado como profilaxia secundária a doentes que experimentaram neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada, ou infeção). Os doentes no braço TAC receberam profilaxia antibiótica com ciprofloxacina oral 500 mg duas vezes por dia durante 10 dias, começando no dia 5 de cada ciclo, ou equivalente. Em ambos os braços, após o último ciclo de quimioterapia, os doentes com recetores positivos de estrogénios e/ou progesterona receberam tamoxifeno 20 mg por dia durante até 5 anos. Foi prescrita radioterapia adjuvante segundo os procedimentos em vigor nas instituições participantes e foi aplicada a 69% dos doentes que receberam TAC e 72 % dos doentes que receberam FAC. Foram realizadas duas análises interinas e uma análise final. A primeira análise interina foi planeada 3 anos após a data em que metade do recrutamento para o estudo foi feita. A segunda análise interina foi realizada após 400 eventos SLD terem sido registados na globalidade, o que levou a um tempo mediano de acompanhamento de 55 meses. A análise final foi realizada quando todos os doentes concluíram os 10 anos de visita de acompanhamento (caso não tenham tido um evento SLD ou tenham anteriormente deixado de ser acompanhados). A sobrevivência livre de doença (SLD) foi o objetivo de eficácia primário e a sobrevivência global (SG) foi o objetivo de eficácia secundário.

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

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

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

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

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

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

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

Foram randomizados 1060 doentes para receber docetaxel 75mg/m² administrado uma hora após doxorrubicina 50mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m² (539 doentes no braço TAC) ou doxorrubicina 50mg/m² seguido de fluorouracilo 500 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m² (521 doentes no braço FAC), como tratamento adjuvante em doentes com carcinoma da mama operável com glânglios negativos em risco elevado de recidiva de acordo com os critérios de St. Gallen datados de 1998 (dimensão do tumor >2cm e/ou ER ou PR negativo e/ou grau elevado histológico / nuclear (grau 2 a 3) e/ou idade <35 anos. Ambos os regimes foram administrados uma vez de 3 em 3 semanas durante 6 ciclos. O docetaxel foi administrado em perfusão durante 1 hora, todos os outros medicamentos foram administrados por via intravenosa no dia 1, de 3 em 3 semanas. Após a randomização de 230 doentes no braço TAC, foi tornada obrigatório a profilaxia primária com G-CSF. A incidência de neutropenia de grau 4, neutropenia febril e infeção neutropénica sofreu redução nos doentes que receberam profilaxia primária com G-CSF (ver secção 4.8). Em ambos os braços, após o último ciclo de quimioterapia, os doentes com carcinomas ER+ e/ou PgR+ receberam Tamoxifeno 20mg por dia durante 5 anos. De acordo com as Guidelines em vigor nas instituições participantes, foi administrado tratamento de radiação adjuvante que foi dado a 57,3% dos doentes que receberam TAC e a 51,2% dos doentes que receberam FAC.

Foi realizada uma análise primária e uma análise atualizada. A análise primária foi realizada quando todos os doentes apresentaram mais de 5 anos de acompanhamento (mediana do tempo de acompanhamento de 77 meses). A análise atualizada foi realizada quando todos os doentes concluíram os 10 anos (mediana do tempo de acompanhamento de 10 anos e 5 meses) de visita de acompanhamento

(caso não tenham tido um evento SLD ou tenham anteriormente deixado de ser acompanhados). A sobrevivência livre de doença (SLD) foi objetivo de eficácia primário e a sobrevivência global (SG) foi o objetivo de eficácia secundário.

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

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

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

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

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

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

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

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

Dimensão do carcinoma ≤2cm	285	0,69	0,43-1,1
>2cm	254	0,68	0,45-1,04
Grau histológico Grau 1 (inclui grau não avaliado)	64	0,79	0,24-0,26
Grau 2 Grau 3	216 259	0,77 0,59	0,46-1,3 0,39-0,9
Estado menopausico Pré-menopausa Post-menopausa	285 254	0,64 0,72	0,40-1 0,47-1,12

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

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

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

TAC = docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida

FAC = 5-fluorouracilo, doxorrubicina e ciclofosfamida

CI – intervalo de confiança, ER – recetor de estrogénio, PR – recetor de progesterona a ER/PR negativo ou Grau 3 ou dimensão de tumor >5cm

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

Docetaxel em monoterapia

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

Nos casos resistentes aos alquilantes, o docetaxel foi comparado com a doxorrubicina (75 mg/m² de 3 em 3 semanas). Sem afetar o tempo de sobrevivência global (docetaxel 15 meses vs. doxorrubicina 14 meses, p = 0,38), ou o tempo até à progressão (docetaxel 27 semanas vs. doxorrubicina 23 semanas, p= 0,54), o

docetaxel aumentou a taxa de resposta (52% vs. 37%, $p = 0,01$) e abreviou o tempo até à resposta (12 semanas vs. 23 semanas, $p = 0,007$). Três doentes com docetaxel (2%) suspenderam o tratamento devido a retenção de líquidos, enquanto 15 doentes com doxorubicina (9%) suspenderam o tratamento devido a toxicidade cardíaca (três casos fatais de insuficiência cardíaca congestiva).

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

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

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

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

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

Docetaxel em associação com doxorubicina

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

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

Neste estudo o braço AT revelou uma incidência superior de neutropenia grave (90% versus 68,6%), neutropenia febril (33,3% versus 10%), infeção (8% versus 2,4%), diarreia (7,5% versus 1,4%), astenia (8,5% versus 2,4%) e dor (2,8% versus 0%) em relação ao braço AC. Por outro lado, o braço AC revelou uma incidência superior de anemia grave (15,8% versus 8,5%) em relação ao braço AT, e, adicionalmente, revelou uma incidência superior de toxicidade cardíaca grave: insuficiência cardíaca congestiva (3,8% versus 2,8%), diminuição $\geq 20\%$ da Fração de Ejeção Ventricular Esquerda (LVEF) absoluta (13,1% versus 6,1%), diminuição $\geq 30\%$ da LVEF absoluto

(6,2% versus 1,1%). Morte tóxica ocorreu num doente no braço AT (insuficiência cardíaca congestiva), e em 4 doentes no braço AC (1 devido a choque séptico e 3 devido a insuficiência cardíaca congestiva).

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

Docetaxel em associação com trastuzumab

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

Parâmetro	Docetaxel trastuzumab ¹	Docetaxel ¹ n = 94
Taxa de resposta (IC 95%)	61% (50-71)	34% (25-45)
Duração mediana da resposta (meses) (IC 95%)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
TTP mediano (meses) (IC 95%)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Sobrevivência mediana (meses) (IC 95%)	30,52 (26,8-ne)	22,12 (17,6-28,9)

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

1 Grupo total de análise (intenção de tratar)

2 Sobrevivência mediana estimada

Docetaxel em associação com capecitabina

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

(docetaxel + capecitabina) versus 352 dias (apenas docetaxel). As taxas de resposta objetiva globais, na população totalmente aleatorizada (avaliação do investigador) foram de 41,6% (docetaxel + capecitabina) vs. 29,7% (apenas docetaxel); $p = 0,0058$. O tempo até à progressão da doença foi superior no braço tratado com a associação docetaxel + capecitabina ($p < 0,0001$). O tempo mediano até à progressão foi de 186 dias (docetaxel + capecitabina) vs. 128 dias (apenas docetaxel).

Carcinoma do pulmão de células não-pequenas

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

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

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

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

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

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

	TCis n =408	VCis n =404	Análise Estatística
Sobrevivência global (parâmetro primário):			
Sobrevivência mediana (meses)	11,3	10,1	Índice de Causalidade: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342] *
Sobrevivência a 1 ano (%)	46	41	Diferença do tratamento: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
Sobrevivência a 2 anos (%)	21	14	Diferença do tratamento: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]

Tempo mediano até progressão (semanas):	22,0	23,0	Índice de Causalidade: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Taxa de resposta global (%)	31,6	24,5	Diferença do tratamento: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

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

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

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

Carcinoma da próstata

Carcinoma da próstata metastático resistente à castração

A segurança e eficácia do docetaxel em associação com prednisona ou prednisolona em doentes com carcinoma da próstata metastático resistente à castração foram avaliadas num estudo multicêntrico randomizado de fase III (TAX 327). Um total de 1006 doentes com índice de Karnofsky ≥ 60 % foram distribuídos aleatoriamente para os seguintes grupos de tratamento:

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

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

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

Objetivo	Docetaxel 3 em 3 semanas	Docetaxel semanal	Mitoxantrona 3 em 3 semanas
Número de doentes	335	334	337
Sobrevivência mediana (meses)	18,9 (17,0-21,2)	17,4 (15,7-19,0)	16,5 (14,4-18,6)
95% CI			
Índice de causalidade	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
valor p†*	0,0094	0,3624	--
Número de doentes	291	282	300

Taxa de resposta PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
valor p*	0,0005	<0,0001	--
Número de doentes	153	154	157
Taxa de resposta da dor (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
valor p*	0,0107	0,0798	--
Número de doentes	141	134	137
Taxa de resposta do tumor (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
valor p*	0,1112	0,5853	--

† Teste de ordenação logarítmica estratificada

*Limiar para significado estatístico = 0,0175

**PSA: Antígeno Específico da Próstata

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

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

Carcinoma da próstata metastático hormono-sensível

Estudo STAMPEDE

A segurança e a eficácia do docetaxel administrado em associação com o tratamento de referência (TPA) em doentes com carcinoma da próstata localmente avançado ou carcinoma da próstata de elevado risco metastático hormono-sensível, foram avaliadas num estudo multicêntrico e randomizado, com múltiplos braços e múltiplas fases (MAMS) com um desenho contínuo de fase II / III (STAMPEDE - MRC PR08). Um total de 1776 doentes do sexo masculino foram alocados aos braços do tratamento em estudo:

- Tratamento de referência + docetaxel 75 mg / m², administrado a cada 3 semanas durante 6 ciclos
- Tratamento de referência

O regime terapêutico de docetaxel foi administrado em associação com prednisona ou prednisolona 5 mg duas vezes ao dia, continuamente.

Entre os 1776 doentes randomizados, 1086 (61%) tinham doença metastática, 362 foram randomizados para docetaxel em associação com o tratamento de referência e 724 receberam isoladamente o tratamento de referência.

Nestes doentes com carcinoma da próstata metastático, a sobrevivência mediana global foi significativamente maior nos grupos de tratamento com docetaxel do que no grupo do tratamento de referência, com uma sobrevivência mediana global 19 meses maior com a adição de docetaxel ao tratamento de referência (HR = 0,76, 95 % IC = 0,62-0,92, p = 0,005).

Os resultados da eficácia em doentes com carcinoma da próstata metastático para o braço de docetaxel versus braço de controlo estão resumidos na tabela seguinte:

Eficácia do docetaxel em associação com prednisona ou prednisolona e tratamento de referência no tratamento de doentes com carcinoma da próstata metastático hormono-sensível (STAMPEDE)

Objetivo	Docetaxel + tratamento de referência	Tratamento de referência
Número de doentes com carcinoma	362	724
Sobrevivência mediana global (meses)	62	43
95% IC	51-73	40-48
Hazard ratio ajustado	0.76	
95% IC	(0.62-0.92)	
Valor de p ^a	0.005	
Sobrevivência livre de falha ^b		
Mediana (meses)		
95% IC	16.8-25.2	9.6-12
Hazard ratio ajustado	0.66	
95% IC	(0.57-0.76)	
Valor de p ^a	< 0.001	

a Valor de p calculado a partir do teste da razão de verossimilhança e ajustado para todos os fatores de estratificação (exceto terapia hormonal central e planeada) e estratificado por período de ensaio.

b Sobrevivência livre de falhas: tempo desde a randomização até a primeira evidência de pelo menos

uma: falha bioquímica (definida como um aumento no PSA de 50% acima do ponto mais baixo dentro de

24 semanas e acima de 4 ng / mL e confirmado por reteste ou tratamento);

Progressão local ou nos nódulos linfáticos ou com metástases distantes; evento esquelético relacionado; ou morte por carcinoma da próstata.

Estudo CHAARTED

A segurança e eficácia do docetaxel administrado no início da terapêutica de privação androgénica (TPA) em doentes com carcinoma da próstata metastático hormono-sensível foram avaliadas num estudo multicêntrico e randomizado de Fase III (CHAARTED). Um total de 790 doentes do sexo masculino foram alocados aos 2 grupos de tratamento.

- TPA + docetaxel 75 mg / m² administrado no início do TPA, administrado a cada 3 semanas durante 6 ciclos

- TPA

A sobrevivência mediana global foi significativamente maior no grupo de tratamento com docetaxel do que no grupo com TPA, com sobrevivência mediana global, 13,6

meses maior com a adição de docetaxel a TPA (hazard ratio (HR) = 0,61, intervalo de confiança de 95% (IC) = 0,47-0,80, p =0,0003).

Os resultados de eficácia ou o braço de docetaxel versus o braço de controlo, estão resumidos na tabela seguinte:

Eficácia de docetaxel e TPA no tratamento de doentes com carcinoma da próstata metastático hormono-sensível (CHAARTED)

Objetivos	Docetaxel + TPA	TPA
Número de doentes	397	393
Sobrevivência mediana global (meses)		
Doentes totais	57.6	44.0
95% IC	49.1-72.8	34.4-49.1
Hazard ratio ajustado	0.61	--
95% IC	(0.47-0.80)	--
Valor de pa	0.0003	--
Sobrevivência livre de doença		
Mediana (meses)	19.8	11.6
95% IC	16.7-22.8	10.8-14.3
Hazard ratio ajustado	0.60	--
95% IC	0.51-0.72	--
Valor de p*	P<0.0001	--
Resposta da PSA** até aos 6 meses – N(%)	127 (32.0)	77 (19.6)
Valor de pa*	<0.0001	--
Resposta da PSA ** até aos 12 meses – N(%)	110 (27.7)	66 (16.8)
Valor de pa*	<0.0001	--
Tempo até ao carcinoma da próstata metastático resistente à castraçãob		
Mediana (meses)	20.2	11.7
95% IC	(17.2-23.6)	(10.8-14.7)
Hazard ratio ajustado	0.61	--
95% IC	(0.51-0.72)	--
Valor de pa*	<0.0001	--
Tempo até a progressão clínicac		
Mediana (meses)	33.0	19.8
95% IC	(27.3-41.2)	(17.9-22.8)
Hazard ratio ajustado	0.61	--
95% IC	(0.50-0.75)	--
Valor de pa*	<0.0001	--

a Tempo até as variáveis do evento: Teste log-rank estratificado

Taxa de resposta às variáveis: Teste Exato de Fisher

* valor de p para fins descritivos.

** Resposta de PSA: Resposta do Antígeno Específico da Próstata: Nível de PSA <0.2 ng/mL medido através de duas medições consecutivas com pelo menos um intervalo de 4 semanas

b Tempo até ao carcinoma da próstata metastático resistente à castração = tempo da randomização para a progressão do PSA ou progressão clínica (e.g., aumento das metástases ósseas sintomáticas, progressão através dos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) ou deterioração clínica devido ao carcinoma, na opinião do Investigador), o primeiro a ocorrer.

c O tempo até à progressão clínica = o tempo da randomização até a progressão clínica (e.g., aumento dos sintomas das metástases ósseas; progressão de acordo com o RECIST; ou deterioração clínica devido ao carcinoma de acordo com a opinião do Investigador).

Adenocarcinoma gástrico

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

Eficácia de docetaxel no tratamento de doentes com adenocarcinoma gástrico

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

* Teste de ordenação logarítmica não estratificada

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

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

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

Carcinoma de cabeça e do pescoço

- Indução quimioterapêutica seguida de radioterapia (TAX323)

A segurança e eficácia do docetaxel no tratamento de indução de doentes com carcinoma espinocelular (epidermoide) de cabeça e pescoço (SCCHN) foi avaliada no decorrer de um estudo clínico de fase III, multi-cêntrico, aberto, randomizado (TAX323). Neste estudo, 358 doentes com SCCHN localmente avançado não operável, e um nível de desempenho segundo a Organização Mundial de Saúde 0 ou 1, foram randomizados para um ou dois braços de tratamento. Os doentes do braço do docetaxel (T) receberam 75 mg/m² seguido por cisplatina (P) 75 mg/m² seguida de 5-fluorouracilo (F) 750 mg/m² por dia em perfusão contínua durante 5 dias. Este regime foi administrado a cada três semanas durante 4 ciclos no caso de ocorrência de pelo menos uma resposta minor ($\geq 25\%$ de redução do tamanho bidimensional mensurável do tumor) após 2 ciclos. No final da quimioterapia, com um intervalo mínimo de 4 semanas e um intervalo máximo de 7 semanas, os doentes nos quais não se verificou progressão da doença receberam radioterapia (RT) de acordo com os protocolos institucionais durante 7 semanas (TPF/RT). Os doentes do braço comparador receberam cisplatina (P) 100 mg/m² seguida de 5-fluorouracilo 1.000 mg/m² (F) por dia durante 5 dias. Este regime terapêutico foi administrado a cada três semanas durante 4 ciclos no caso de se observar pelo menos uma resposta minor ($\geq 25\%$ de redução na quantificação bidimensional do tamanho do tumor) após 2 ciclos. No final da quimioterapia, com um intervalo, mínimo de 4 semanas e um intervalo máximo de 7 semanas, os doentes cuja doença não progrediu receberam radioterapia (RT) durante 7 semanas (PF/RT), de acordo com os protocolos institucionais. Foi administrada terapêutica loco-regional com radiação tanto com a fracionamento convencional (1,8 Gy - 2,0 Gy uma vez por dia, 5 dias por semana para uma dose total de 66 a 70 Gy), ou regimes terapêuticos acelerados/hiperfraccionados de terapia de radioterapia (duas vezes por dia, com um intervalo mínimo inter frações de 6 horas, 5 dias por semana). Foi recomendado um total de 70 Gy no caso de regimes acelerados e de 74 Gy para os esquemas hiperfraccionados. Foi permitida a ressecção cirúrgica após quimioterapia, antes ou depois da radioterapia. Os doentes no braço TPF receberam profilaxia antibiótica com 500 mg de ciprofloxacina administrada duas vezes por dia por via oral durante 10 dias, iniciando-se ao dia 5 de cada ciclo, ou equivalente. O objetivo primário neste estudo, a sobrevivência livre de doença (PFS) foi significativamente mais prolongada

no braço TPF comparativamente com o braço PF, $p = 0,0042$ (PFS mediana: 11,4 vs 8,3 meses respetivamente) com um tempo total mediano de acompanhamento de 33,7 meses. A sobrevivência mediana global foi também significativamente maior no braço TPF comparativamente com o braço PF (OS mediana 18,6 vs 14,5 meses respetivamente) com uma redução de 28% do risco de mortalidade, $p = 0,0128$. Os resultados de eficácia estão resumidos no quadro seguinte:

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

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

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

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

**Teste Logrank

***Teste Qui-quadrado

Parâmetros de qualidade de vida

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

Parâmetros de benefício clínico

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

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

• Indução quimioterapêutica seguida de quimiorradioterapia (TAX324)

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

causalidade (HR) = 0,70, intervalo de confiança a 95% (IC) = 0,54 – 0,90) com uma mediana global de tempo de acompanhamento de 41,9 meses. O objetivo secundário, PFS, demonstrou uma redução do risco de progressão ou morte de 29% e uma melhoria de 22 meses na mediana PFS (35,5 meses para TPF e 13,1 para PF). Foi também estatisticamente significativo com um HR de 0,71; 95% IC 0,56-0,90; teste de log-rank p = 0,004. Os resultados relativos à eficácia encontram-se na tabela abaixo:

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

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

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

*teste de log-rank não ajustado

**teste log-rank não ajustado para comparações múltiplas

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

NA – não aplicável

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Distribuição

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

Eliminação

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

Populações especiais

Idade e género

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

Afeção hepática

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

Retenção de líquidos

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

Tratamento em associação

Doxorrubicina

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

Capecitabina

Estudos de fase I, destinados a avaliar o efeito da capecitabina nos parâmetros farmacocinéticos do docetaxel, e vice-versa, não mostrou a existência de qualquer efeito da capecitabina nos parâmetros farmacocinéticos do docetaxel (Cmax 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 genotóxico in vitro no teste do micronúcleo e de aberrações cromossômicas em células CHO K1 e in vivo no teste do micronúcleo realizado em ratinhos. Contudo, não induziu mutagenicidade no teste de Ames ou no estudo de mutação genética CHO/HGPRT. Estes resultados estão em conformidade com a atividade farmacológica do docetaxel.

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Polissorbato 80

Etanol anidro

Ácido cítrico anidro (para ajuste de pH)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

Não é recomendado o contacto da solução injetável de docetaxel com equipamento ou dispositivos usados para preparar as soluções para perfusão de PVC plastificado. De forma a minimizar a exposição do doente ao plastificante DEHP (di-2-etilhexil ftalato), que pode ser lixiviado a partir dos sacos ou dispositivos de perfusão de PVC, a diluição para perfusão final da solução injetável de docetaxel deve ser conservada em frascos (vidro, polipropileno) ou sacos de plástico (polipropileno, poliolefina) e administrado através de dispositivos de administração revestidos a polietileno.

Dispositivos de PVC não são recomendados para conservação de soluções injetáveis de docetaxel.

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada por um período de 6 horas a 25°C e por um período de 48 horas, entre 2°C e 8°C, em sacos não contendo PVC. Deve ser utilizado no prazo de 6 horas (incluindo a hora que dura a perfusão na administração intravenosa).

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado
2 anos

Após abertura do frasco para injetáveis

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

Após adição ao saco de perfusão

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada por um período de 6 horas a 25°C e por um período de 48 horas, entre 2°C e 8°C, em sacos não contendo PVC. Deve ser utilizado no prazo de 6 horas (incluindo a hora que dura a perfusão na administração intravenosa).

De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. No caso de não ser utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não excedem as 24 horas entre 2°C e 8°C, exceto se a diluição decorreu em condições assépticas controladas e validadas.

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

6.4 Precauções especiais de conservação

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

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Docetaxel Venus Pharma 20 mg/1 ml concentrado para solução para perfusão
Frasco para injetáveis de vidro tipo I, de 5 ml, com elastómero de borracha e fechado com selo descartável de alumínio (cor verde) contendo 20 mg de docetaxel.

Docetaxel Venus Pharma 80 mg/4 ml concentrado para solução para perfusão
Frasco para injetáveis de vidro tipo I, de 15 ml, com elastómero de borracha e fechado com selo descartável de alumínio (cor verde) contendo 80 mg de docetaxel.

Docetaxel Venus Pharma 160 mg/8 ml concentrado para solução para perfusão
Frasco para injetáveis de vidro tipo I, de 20 ml, com elastómero de borracha e fechado com selo descartável de alumínio (cor verde) contendo 160mg de docetaxel.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

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

Preparação da solução para administração intravenosa

Preparação da solução para perfusão

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

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

Não é recomendado o contacto da solução injetável de docetaxel com equipamento ou dispositivos usados para preparar as soluções para perfusão de PVC plastificado. De forma a minimizar a exposição do doente ao plastificante DEHP (di-2-etilhexil ftalato), que pode ser lixiviado a partir dos sacos ou dispositivos de perfusão de PVC, a diluição final da solução injetável para perfusão de docetaxel deve ser conservada em frascos (vidro, polipropileno) ou bolsas de plástico (polipropileno, poliolefina) e administrado através de dispositivos de administração revestidos a polietileno.

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

Se os frascos para injetáveis forem conservados no frigorífico, deixe permanecer durante 5 minutos abaixo de 25°C o número necessário de embalagens de docetaxel concentrado para solução para perfusão antes de estas serem utilizadas.

Poderá ser necessário mais do que um frasco para injetáveis de docetaxel concentrado para solução para perfusão para obter a dose requerida para o doente. Usando uma seringa calibrada com uma agulha 21G, retire assepticamente a quantidade requerida de docetaxel concentrado para solução para perfusão.

Passos críticos na preparação da solução para perfusão

Técnica asséptica: adira rigorosamente à técnica asséptica durante o processo de preparação para prevenir a contaminação. Isto inclui higiene adequada das mãos, uso de luvas estéreis e trabalhar num ambiente limpo e controlado.

Cálculos e diluição: calcule com exatidão a dose necessária de docetaxel com base na área de superfície corporal ou peso do doente. Utilize solventes adequados de acordo com as recomendações do fabricante, normalmente cloreto de sódio 0,9% estéril (salina normal). Assegure-se que é mantido o rácio de docetaxel para solvente adequado.

Preparação adequada (do frasco): utilize agulhas e seringas estéreis para retirar a quantidade necessária de concentrado de docetaxel do frasco. Evite agitação ou movimentação excessiva do frasco para prevenir formação de espuma ou desnaturação do medicamento.

Processo de diluição: adicione lentamente a quantidade calculada de concentrado de docetaxel ao volume apropriado de solvente num recipiente ou saco de perfusão estéril. Inverta ou rode suavemente o saco/ recipiente para garantir mistura completa. Não agite vigorosamente, já que pode levar à formação de espuma.

Nos frascos para injetáveis de Docetaxel Venus Pharma 20 mg /1 ml, 80 mg/4 ml e 160 mg/8 ml

a concentração de docetaxel é de 20 mg/ml.

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

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

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

Evite agitação ou movimentação excessiva do frasco para prevenir formação de espuma ou desnaturação do medicamento.

A solução do saco de perfusão deve ser utilizada dentro de 6 horas a uma temperatura inferior a 25°C

incluindo durante a hora em que decorre a perfusão ao doente. O tempo de contacto máximo do medicamento diluído com o equipamento de perfusão não deve exceder uma hora.

Tal como todos os produtos de uso parentérico, a solução para perfusão de Docetaxel Venus Pharma deve ser inspecionada visualmente antes do uso, sendo rejeitadas as soluções contendo precipitação ou alteração de cor.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Venus Pharma GmbH
Am Bahnhof 1-3,
59368, Werne,
Alemanha

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO