

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Docetaxel Pfizer 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 10 mg di docetaxel.

Flaconcino da 20 mg/2 ml

Un flaconcino da 2 ml contiene 20 mg di docetaxel.

Flaconcino da 80 mg/8 ml

Un flaconcino da 8 ml contiene 80 mg di docetaxel.

Flaconcino da 160 mg/16 ml

Un flaconcino da 16 ml contiene 160 mg di docetaxel. Eccipienti con effetto noto

1 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 181,5 mg di etanolo.

Flaconcino da 20 mg/2 ml

Un flaconcino da 2 ml di concentrato contiene 0,46 ml di etanolo anidro (363 mg).

Flaconcino da 80 mg/8 ml

Un flaconcino da 8 ml di concentrato contiene 1,84 ml di etanolo anidro (1452 mg).

Flaconcino da 160 mg/16 ml

Un flaconcino da 16 ml di concentrato contiene 3,68 ml di etanolo anidro (2904 mg).

Per l'elenco completo degli eccipienti consultare il paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione endovenosa.

Il concentrato è una soluzione limpida da incolore a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tumore della mammella

Docetaxel Pfizer in combinazione con doxorubicina e ciclofosfamida è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti con:

- tumore della mammella operabile linfonodo positivo
- tumore della mammella operabile linfonodo negativo

Nei pazienti con tumore della mammella operabile linfonodo negativo, il trattamento adiuvante deve essere limitato ai pazienti candidati alla chemioterapia secondo i criteri internazionali per il trattamento primario del tumore della mammella nelle fasi iniziali (vedere paragrafo 5.1).

Docetaxel Pfizer in combinazione con doxorubicina è indicato per il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico che non hanno ricevuto una precedente terapia citotossica per questa patologia.

Docetaxel Pfizer in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento della terapia citotossica. La precedente chemioterapia deve aver compreso un'antraciclina o un agente alchilante.

Docetaxel Pfizer in combinazione con trastuzumab è indicato per il trattamento di pazienti con tumore della mammella metastatico, con iperespressione di HER2 e che non hanno ricevuto in precedenza una terapia chemioterapica per malattia metastatica.

Docetaxel Pfizer in combinazione con capecitabina è indicato per il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di una chemioterapia citotossica. La precedente chemioterapia deve aver compreso un'antraciclina.

Tumore non a piccole cellule del polmone

Docetaxel Pfizer è indicato per il trattamento di pazienti con tumore non a piccole cellule del polmone localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di un precedente trattamento chemioterapico.

Docetaxel Pfizer in combinazione con cisplatino è indicato per il trattamento di pazienti con tumore non a piccole cellule del polmone inoperabile, localmente avanzato o metastatico che non hanno ricevuto precedenti chemioterapie per questa malattia.

Carcinoma prostatico

Docetaxel Pfizer in combinazione con prednisone o prednisolone è indicato nella terapia dei pazienti con carcinoma della prostata metastatico ormone-refrattario.

Adenocarcinoma gastrico

Docetaxel Pfizer in combinazione con cisplatino e 5-fluorouracile è indicato nel trattamento di pazienti con adenocarcinoma metastatico gastrico, compreso l'adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, che non hanno ricevuto precedenti chemioterapie per la patologia metastatica.

Carcinoma della testa e del collo

Docetaxel Pfizer in combinazione con cisplatino e 5-fluorouracile è indicato nel trattamento di induzione dei pazienti con carcinoma a cellule squamose della testa e del collo localmente avanzato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Docetaxel Pfizer deve essere impiegato solo per via endovenosa.

L'utilizzo di docetaxel deve essere limitato ai reparti specializzati nella somministrazione di terapie citotossiche e la sua somministrazione deve essere effettuata solo sotto il controllo di un medico specializzato nell'utilizzo di chemioterapia antitumorale (consultare il paragrafo 6.6).

Posologia

Per il tumore della mammella, il tumore del polmone non a piccole cellule, il tumore gastrico e il tumore della testa e del collo può essere utilizzata, se non controindicata, una premedicazione con un corticosteroide orale, quale desametasone 16 mg/die (ad es. 8 mg BID) per 3 giorni iniziando 1 giorno prima della somministrazione di docetaxel (vedere il paragrafo 4.4).

Per il carcinoma della prostata, dato l'utilizzo contemporaneo di prednisone o prednisolone, la premedicazione raccomandata è desametasone 8 mg per via orale 12 ore, 3 ore e 1 ora prima dell'infusione di docetaxel (vedere il paragrafo 4.4).

La profilassi con G-CSF può essere utilizzata per ridurre il rischio di tossicità ematologiche.

Docetaxel viene somministrato in infusione della durata di un'ora ogni tre settimane.

Tumore della mammella

Per la terapia adiuvante del tumore della mammella operabile linfonodo positivo e linfonodo negativo la dose di docetaxel raccomandata è di 75 mg/m² somministrata 1 ora dopo doxorubicina 50 mg/m² e ciclofosfamide 500 mg/m² ogni 3-settimane per 6-cicli (regime TAC) (vedere anche 'Adattamento della posologia durante il trattamento').

Per il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico la dose raccomandata di docetaxel in monoterapia è 100 mg/m². Nel trattamento di prima linea, docetaxel 75 mg/m² è somministrato in associazione con doxorubicina (50 mg/m²).

In associazione con trastuzumab la dose raccomandata di docetaxel è 100 mg/m² ogni 3 settimane, con trastuzumab somministrato settimanalmente. Nello studio registrativo l'infusione iniziale di docetaxel è stata iniziata il giorno dopo la prima somministrazione di trastuzumab. Le successive dosi di docetaxel sono state somministrate immediatamente dopo l'infusione di trastuzumab se la precedente dose di trastuzumab era stata ben tollerata. Per la dose e la somministrazione di trastuzumab vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto del trastuzumab.

In associazione con capecitabina la dose raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m² ogni tre settimane, in associazione con capecitabina a 1250 mg/m² due volte al giorno (entro 30 minuti dopo il pasto) per 2 settimane seguite da un intervallo di riposo di 1 settimana. Per il calcolo della dose di capecitabina secondo la superficie corporea, si veda il riassunto delle caratteristiche del prodotto di capecitabina.

Tumore del polmone non a piccole cellule

In pazienti che non hanno mai ricevuto chemioterapia per il carcinoma del polmone non a piccole cellule, la dose raccomandata di docetaxel è 75 mg/m² seguita immediatamente da cisplatino 75 mg/m² in 30-60 minuti. Per il trattamento dopo fallimento di precedente chemioterapia contenente platino la dose raccomandata è di 75 mg/m² in monoterapia.

Carcinoma prostatico

La dose raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m². Prednisone o prednisolone 5 mg per via orale due volte al giorno viene somministrato per tutta la durata del trattamento (vedere il paragrafo 5.1).

Adenocarcinoma gastrico

La dose raccomandata di docetaxel è 75 mg/m² in infusione della durata di 1 ora seguita da cisplatino 75 mg/m², in infusione della durata di 1-3 ore (entrambe solo al giorno 1), seguito da 5-fluorouracile 750 mg/m² al giorno somministrato in infusione continua di 24 ore per 5 giorni, a partire dal termine dell'infusione di cisplatino. Il trattamento viene ripetuto ogni tre settimane. I pazienti devono ricevere una premedicazione con antiemetici e un'adeguata idratazione per la somministrazione del cisplatino. Deve essere fatta la profilassi con G-CSF per ridurre il rischio di tossicità ematologiche (vedere anche 'Adattamento della posologia durante il trattamento').

Tumore della testa e del collo

I pazienti devono ricevere antiemetici come premedicazione e un'idratazione adeguata (prima e dopo la somministrazione del cisplatino). La profilassi con G-CSF può essere utilizzata per ridurre il rischio di tossicità ematologiche. Tutti i pazienti nel braccio trattato con docetaxel degli studi TAX 323 e TAX 324 hanno ricevuto una profilassi antibiotica.

- Chemioterapia di induzione seguita da radioterapia (TAX 323)
Per il trattamento di induzione dei pazienti con carcinoma a cellule squamose localmente avanzato e non operabile della testa e del collo (SCCHN), la dose raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m² come infusione di 1 ora seguita dal cisplatino 75 mg/m² per oltre 1 ora, il giorno 1, seguito da 5-fluorouracile 750 mg/m² al giorno somministrato in infusione continua di 24 ore per 5 giorni. Questo schema posologico viene somministrato ogni 3 settimane per 4 cicli. A seguito della chemioterapia, i pazienti devono ricevere la radioterapia.
- Chemioterapia di induzione seguita da chemio-radioterapia (TAX 324)
Per il trattamento di induzione dei pazienti con carcinoma a cellule squamose localmente avanzato della testa e del collo (SCCHN) (tecnicamente inoperabile, con una bassa probabilità di riuscita chirurgica, e nell'ottica di una conservazione dell'organo) la dose raccomandata di docetaxel è 75 mg/m² in infusione della durata di 1 ora, il giorno 1, seguito dal cisplatino 100 mg/m² somministrato in infusione della durata da 30 minuti fino a 3 ore, seguito da 5-fluorouracile 1000 mg/m²/die, somministrato in infusione continua dal giorno 1 al giorno 4. Questo schema posologico viene somministrato ogni 3 settimane per 3 cicli. Dopo la chemioterapia, i pazienti devono ricevere la chemio-radioterapia.

Per le modifiche della dose di cisplatino e di 5-fluorouracile, vedere gli specifici riassunti delle caratteristiche del prodotto.

Adattamento della posologia durante il trattamento

Generale

Docetaxel deve essere somministrato quando la conta dei neutrofili è ≥ 1500 cellule/mm³.

In pazienti che abbiano manifestato, durante la terapia con docetaxel, neutropenia febbrile, conta dei neutrofili < 500 cellule/mm³ per più di una settimana, reazioni cutanee gravi o cumulative, o neuropatia periferica grave, la dose di docetaxel deve essere ridotta da 100 mg/m² a 75 mg/m² e/o da 75 mg/m² a 60 mg/m². Se a 60 mg/m² il paziente continua a manifestare queste reazioni, il trattamento deve essere interrotto.

Terapia adiuvante per il tumore della mammella

Una profilassi primaria con G-CSF deve essere considerata per i pazienti che ricevono una terapia adiuvante con docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamida (TAC) per il tumore della mammella. Nei pazienti che presentano neutropenia febbrile e/o infezione neutropenica la dose di docetaxel deve essere ridotta a 60 mg/m² in tutti i cicli successivi (vedere sezioni 4.4 e 4.8). Nei pazienti che manifestano stomatite di Grado 3 o 4 la dose deve essere ridotta a 60 mg/m².

In associazione con cisplatino

Per i pazienti trattati inizialmente con docetaxel 75 mg/m² in associazione con cisplatino e il cui nadir della conta piastrinica nel precedente ciclo di terapia è stato < 25000 cellule/mm³, o in pazienti che manifestano neutropenia febbrile, o in pazienti con gravi tossicità non ematologiche, la dose di docetaxel nei cicli successivi deve essere ridotta a 65 mg/m². Per gli aggiustamenti della dose di cisplatino, vedere il corrispondente riassunto delle caratteristiche del prodotto.

In associazione con capecitabina

- Per l'adattamento della dose di capecitabina, si veda il riassunto delle caratteristiche del prodotto di capecitabina.
- Nei pazienti che sviluppano la prima comparsa di tossicità di Grado 2 che permane al momento della somministrazione successiva di docetaxel / capecitabina, il trattamento deve essere rimandato fino a risoluzione al Grado 0-1, e successivamente ripreso con il 100% della dose iniziale.
- Nei pazienti che sviluppano la seconda comparsa di tossicità di Grado 2, oppure la prima comparsa di tossicità di Grado 3 in qualsiasi momento del ciclo di terapia, il trattamento deve essere rimandato fino a risoluzione al Grado 0-1, e successivamente ripreso con docetaxel 55 mg/m².
- Per una qualsiasi comparsa successiva di tossicità o per una qualsiasi tossicità di Grado 4, sospendere la terapia con docetaxel.

Per le modifiche della dose di trastuzumab vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di trastuzumab.

In associazione con cisplatino e 5-fluorouracile:

Se si verifica un episodio di neutropenia febbrile, neutropenia prolungata o infezione neutropenica malgrado l'uso di G-CSF, la dose di docetaxel deve essere ridotta da 75 a 60 mg/m². Se si verificano ulteriori episodi di neutropenia complicata la dose di docetaxel deve essere ridotta da 60 a 45 mg/m². Nel caso di trombocitopenia di Grado 4 la dose di docetaxel deve essere ridotta da 75 a 60 mg/m². I pazienti non devono essere ritrattati con altri cicli di docetaxel fino a che i neutrofili non ritornino ad un livello > 1.500 cellule/mm³ e le piastrine non ritornino ad un livello > 100.000 cellule/mm³. Interrompere il trattamento se queste tossicità persistono (vedere il paragrafo 4.4).

Modifiche della dose raccomandata a causa della tossicità in pazienti trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (5-FU):

Tossicità	Aggiustamento della dose
Diarrea di grado 3	Primo episodio: ridurre la dose del 5-FU del 20%. Secondo episodio: quindi ridurre la dose di docetaxel
Diarrea di grado 4	Primo episodio: ridurre le dosi del docetaxel e del 5-FU del 20%. Secondo episodio:
Stomatite/mucosite di grado 3	Primo episodio: ridurre la dose del 5-FU del 20%. Secondo episodio: interrompere il solo 5-FU, in tutti i cicli successivi. Terzo episodio: ridurre la
Stomatite/mucosite di grado	Primo episodio: interrompere il solo 5-FU, in tutti i cicli successivi. Secondo episodio: ridurre la

Per le modifiche della dose del cisplatino e del 5-fluorouracile, vedere gli specifici riassunti delle caratteristiche dei prodotti.

Nello studio registrativo SCCHN in pazienti che hanno manifestato neutropenia complicata (comprendente neutropenia prolungata, neutropenia febbrile o infezione) è stato raccomandato l'uso di G-CSF per fornire una copertura profilattica (es. giorni 6-15) in tutti i cicli successivi.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione epatica

Sulla base dei dati di farmacocinetica con docetaxel a 100 mg/m² somministrato in monoterapia, nei pazienti con aumento delle transaminasi (ALT e/o AST) maggiori di 1,5 volte il limite superiore normale (ULN) e fosfatasi alcalina maggiore di 2,5 volte il limite superiore normale, la dose di docetaxel raccomandata è 75 mg/m² (vedere i paragrafi 4.4 e 5.2). Per i pazienti con bilirubina sierica oltre il limite superiore normale e/o ALT e AST >3,5 volte il limite superiore normale associati con fosfatasi alcalina > 6 volte il limite superiore normale, non può essere raccomandata alcuna riduzione della dose e docetaxel non deve essere somministrato se non nei casi in cui sia strettamente indicato.

In associazione con cisplatino e 5-fluorouracile per il trattamento dei pazienti con adenocarcinoma gastrico, lo studio clinico registrativo ha escluso i pazienti con un valore di ALT e/o AST > 1,5 volte il limite superiore normale associato a un valore di fosfatasi alcalina > 2,5 volte il limite superiore normale e a un valore di bilirubina > 1 volta il limite superiore normale; per questi pazienti, nessuna riduzione della dose può essere raccomandata e il docetaxel non deve essere usato a meno che non sia strettamente indicato. Non sono disponibili dati in pazienti con compromissione epatica trattati con docetaxel in associazione nelle altre indicazioni.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Docetaxel Pfizer nel carcinoma

nasofaringeo nei bambini di età da 1 mese a meno di 18 anni non sono state stabilite.

Non vi sono dati sull'uso di Docetaxel Pfizer nella popolazione pediatrica nelle indicazioni del tumore della mammella, tumore del polmone non a piccole cellule, carcinoma prostatico, carcinoma gastrico e tumore della testa e del collo, escludendo il carcinoma nasofaringeo tipo II e III meno differenziato.

Anziani

Con riferimento alla farmacocinetica di popolazione, non vi sono speciali istruzioni per l'uso negli anziani.

In associazione con capecitabina per i pazienti di età di 60 anni e oltre, si raccomanda una riduzione della dose iniziale di capecitabina al 75% (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di capecitabina).

Metodo di somministrazione

Per le istruzioni sulla preparazione e sulla somministrazione del prodotto, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Il docetaxel non deve essere usato nei pazienti con una conta iniziale di neutrofili <1.500 cellule/mm³.

Il docetaxel non deve essere usato nei pazienti con insufficienza epatica grave, in mancanza di dati disponibili (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

Le controindicazioni per gli altri medicinali valgono anche quando utilizzati in associazione con docetaxel.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Salvo controindicazioni, per i tumori della mammella e del polmone non a piccole cellule la premedicazione con corticosteroidi orali, come desametasone 16 mg al giorno (es. 8 mg BID) per 3 giorni, iniziando il giorno prima della somministrazione di docetaxel, può ridurre l'incidenza e la gravità della ritenzione di liquidi così come la gravità delle reazioni di ipersensibilità. Per il carcinoma della prostata, la premedicazione è costituita da desametasone orale 8 mg, 12 ore, 3 ore e 1 ora prima dell'infusione di docetaxel (vedere il paragrafo 4.2).

Ematologia

La neutropenia è la più frequente delle reazioni avverse osservate con docetaxel. I nadir dei neutrofili sono comparsi dopo 7 giorni

(valore mediano), ma nei pazienti pesantemente pretrattati questo intervallo può essere abbreviato. In tutti i pazienti in trattamento con docetaxel deve essere eseguito frequentemente un controllo dell'emocromo completo. I pazienti devono essere trattati di nuovo con docetaxel quando il valore dei neutrofili ritorna a ≥ 1.500 cellule/mm³ (vedere il paragrafo 4.2).

Nel caso di neutropenia grave (<500 cellule/mm³ per 7 o più giorni) durante un ciclo di trattamento con docetaxel si raccomanda una riduzione della dose nei cicli successivi di terapia o l'uso di appropriate misure sintomatiche (vedere il paragrafo 4.2).

In pazienti trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (TCF), la neutropenia febbrile e l'infezione neutropenica si sono verificate con un'incidenza più bassa quando i pazienti hanno ricevuto G-CSF in profilassi. I pazienti trattati con TCF devono ricevere il G-CSF come profilassi per attenuare il rischio di neutropenia complicata (neutropenia febbrile, neutropenia prolungata o infezione neutropenica). I pazienti che ricevono TCF devono essere monitorati molto attentamente (vedere i paragrafi 4.2 e 4.8).

Nei pazienti trattati con docetaxel in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide (regime TAC), neutropenia febbrile e/o infezione neutropenica si sono verificate con un'incidenza più bassa quando i pazienti hanno ricevuto profilassi primaria con G-CSF. La profilassi primaria con G-CSF deve essere considerata nei pazienti che ricevono terapia adiuvante con TAC per il tumore della mammella per attenuare il rischio di neutropenia complicata (neutropenia febbrile, neutropenia prolungata o infezione neutropenica). I pazienti che ricevono TAC devono essere monitorati attentamente (vedere i paragrafi 4.2 e 4.8).

Reazioni gastrointestinali

Si raccomanda cautela nei pazienti con neutropenia, particolarmente a rischio di sviluppare complicanze gastrointestinali. Benché la maggioranza dei casi si sia verificata durante il primo o secondo ciclo del regime contenente docetaxel si può sviluppare un'enterocolite in ogni momento, e può portare al decesso già dal primo giorno di insorgenza. I pazienti devono essere strettamente monitorati per manifestazioni precoci di grave tossicità gastrointestinale (vedere paragrafi 4.2, 4.4 Ematologia e 4.8).

Reazioni di ipersensibilità

I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per la possibile comparsa di reazioni di ipersensibilità specialmente durante la prima e la seconda infusione. Entro pochi minuti

dall'inizio dell'infusione di docetaxel possono verificarsi reazioni di ipersensibilità perciò devono essere tenuti a disposizione mezzi per il trattamento della ipotensione e del broncospasmo. Se si verificano reazioni di ipersensibilità con sintomi minori come vampate o reazioni cutanee localizzate non è necessario interrompere la terapia. Tuttavia, reazioni gravi, come ipotensione grave, broncospasmo o eruzione/eritema generalizzati richiedono l'immediata sospensione dell'infusione di docetaxel ed un trattamento appropriato. I pazienti in cui comparissero gravi reazioni di ipersensibilità non devono più assumere docetaxel.

I pazienti che hanno precedentemente sviluppato una reazione di ipersensibilità al paclitaxel possono essere a rischio di sviluppare reazioni di ipersensibilità al docetaxel, incluse reazioni di ipersensibilità più severe. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati durante l'inizio della terapia con docetaxel.

Reazioni cutanee

Sono stati osservati eritema cutaneo localizzato alle estremità (palmo della mano e pianta del piede) con edema seguito da desquamazione. Sono stati riportati sintomi gravi quali eruzioni cutanee seguite da desquamazione che hanno condotto alla sospensione momentanea o definitiva del trattamento con docetaxel (vedere il paragrafo 4.2).

Ritenzione di liquidi

I pazienti con grave ritenzione di liquidi, come versamento pleurico, pericardico e ascite, devono essere monitorati attentamente.

Patologie respiratorie

Sono stati riportati casi di Sindrome da distress respiratorio acuto, polmonite interstiziale/polmonite, malattia polmonare interstiziale, fibrosi polmonare e insufficienza respiratoria e possono essere associati ad esito fatale. Sono stati riportati casi di polmonite attinica in pazienti sottoposti a radioterapia concomitante.

Se insorgono nuovi sintomi polmonari o se i sintomi già esistenti dovessero peggiorare, i pazienti devono essere attentamente monitorati, prontamente esaminati e trattati adeguatamente. È raccomandata l'interruzione della terapia con docetaxel fino a quando non sia disponibile una diagnosi. L'impiego tempestivo di misure di supporto adeguate può contribuire a migliorare il quadro clinico. Il beneficio relativo alla ripresa della terapia con docetaxel deve essere attentamente valutato.

Pazienti con compromissione epatica

In pazienti trattati con docetaxel a 100 mg/m² somministrato in monoterapia che hanno livelli di transaminasi sieriche (ALT e/o AST) maggiori di 1,5 volte il limite superiore normale in concomitanza con livelli di fosfatasi alcalina sierica maggiori di 2,5 volte il limite superiore normale, c'è un rischio più elevato di sviluppare reazioni avverse gravi come morte tossica comprendente sepsi ed emorragia gastrointestinale che possono essere fatali, neutropenia febbrile, infezioni, trombocitopenia, stomatite ed astenia. Perciò, in pazienti con test di funzionalità epatica elevati, la dose raccomandata di docetaxel è 75 mg/m² e i test di funzionalità epatica devono essere eseguiti prima di iniziare il trattamento e prima di ogni ciclo (vedere il paragrafo 4.2).

Nei pazienti che abbiano valori sierici di bilirubina maggiori del limite superiore normale e/o valori di ALT e AST superiori di 3,5 volte il limite superiore normale con livelli di fosfatasi alcalina superiore di 6 volte il limite superiore normale non si può raccomandare una riduzione della dose e il docetaxel non deve essere usato se non strettamente indicato.

In associazione con cisplatino e 5-fluorouracile per il trattamento dei pazienti con adenocarcinoma gastrico, lo studio clinico registrativo ha escluso i pazienti con un valore di ALT e/o AST >1,5 volte il limite superiore normale associate a un valore di fosfatasi alcalina >2,5 volte il limite superiore normale e a un valore di bilirubina >1 volta il limite superiore normale; per questi pazienti, nessuna riduzione della dose può essere raccomandata ed il docetaxel non deve essere usato a meno che non sia strettamente indicato. Non sono disponibili dati su pazienti con compromissione epatica trattati con docetaxel in associazione nelle altre indicazioni.

Pazienti con compromissione renale

Non vi sono dati disponibili nei pazienti con gravi alterazioni della funzionalità renale sottoposti a terapia con docetaxel.

Docetaxel Pfizer 10 mg/ml soluzione per infusione contiene Macrogol 300 che potrebbe aumentare il rischio di nefrotossicità nei pazienti con compromissione renale.

Sistema nervoso

La comparsa di neurotossicità periferica grave richiede riduzione della dose (vedere il paragrafo 4.2).

Tossicità cardiaca

Insufficienza cardiaca è stata osservata in pazienti trattati con docetaxel in associazione con trastuzumab, in particolare dopo chemioterapia contenente antracicline (doxorubicina o epirubicina). Questa è risultata essere da moderata a grave ed è stata associata

a decessi (vedere il paragrafo 4.8).

Quando i pazienti sono candidati al trattamento di docetaxel in associazione con trastuzumab, devono essere sottoposti ad una valutazione cardiaca di base. La funzione cardiaca deve essere ulteriormente monitorata durante il trattamento (es. ogni tre mesi) per identificare i pazienti che potrebbero sviluppare alterazioni cardiache. Per maggiori dettagli vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di trastuzumab.

In pazienti trattati con docetaxel in regimi di combinazione che includevano doxorubicina, 5-fluorouracile e/o ciclofosfamide è stata riportata aritmia ventricolare inclusa tachicardia ventricolare (a volte fatale) (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda una valutazione cardiaca al basale.

Patologie dell'occhio

In pazienti trattati con docetaxel sono stati segnalati casi di edema maculare cistoide (EMC). I pazienti con problemi di vista devono essere sottoposti ad un tempestivo e completo esame oftalmologico. Nel caso in cui venga diagnosticata la EMC, il trattamento con docetaxel deve essere interrotto ed iniziato un appropriato trattamento (vedere il paragrafo 4.8).

Neoplasie primarie insorte successivamente

Sono stati segnalati casi di neoplasie primarie insorte successivamente quando il docetaxel è stato somministrato in associazione con terapie antitumorali, che sono note per determinare lo sviluppo di neoplasie primarie che insorgono successivamente. Le neoplasie primarie di seconda insorgenza (compresa la leucemia mieloide acuta, la sindrome mielodisplastica ed il linfoma non-Hodgkin) possono comparire diversi mesi o anni dopo la terapia che includeva il docetaxel. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di neoplasie primarie che insorgono successivamente (vedere il paragrafo 4.8).

Altro

Devono essere adottate misure contraccettive durante il trattamento sia negli uomini che nelle donne e negli uomini per almeno sei mesi dopo la sua sospensione (vedere il paragrafo 4.6).

La co-somministrazione di docetaxel con forti inibitori del CYP3A4 (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, claritromicina, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina e voriconazolo) deve essere evitata (vedere il paragrafo 4.5).

Ulteriori precauzioni per il trattamento adiuvante del tumore della mammella

Neutropenia complicata

Per i pazienti che presentano una neutropenia complicata (neutropenia prolungata, neutropenia febbrile o infezione) si deve considerare la terapia con G-CSF e la riduzione della dose (vedere il paragrafo 4.2).

Reazioni gastrointestinali

Sintomi come dolore addominale e malessere, febbre, diarrea con o senza neutropenia, potrebbero essere manifestazioni precoci di tossicità gastrointestinale grave e devono essere valutati e trattati immediatamente.

Insufficienza cardiaca congestizia (CHF)

I pazienti, durante la terapia ed il periodo di follow-up, devono essere seguiti per sintomi che possono ricondurre a insufficienza cardiaca congestizia. Nei pazienti trattati con il regime TAC per tumore della mammella linfonodo positivo è stato dimostrato che il rischio di CHF è più elevato nel primo anno dopo la terapia (vedere i paragrafi 4.8 e 5.1).

Pazienti con 4 o più linfonodi positivi

Poiché il beneficio osservato in pazienti con 4 o più linfonodi non è stato statisticamente significativo per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia (DFS) e la sopravvivenza globale (OS), il rapporto positivo beneficio/rischio della terapia con TAC in pazienti con 4 o più linfonodi positivi non è stato completamente dimostrato con l'analisi finale (vedere il paragrafo 5.1).

Anziani

Sono disponibili dati limitati in pazienti di età > 70 anni trattati con docetaxel in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide.

In uno studio sul carcinoma della prostata, dei 333 pazienti trattati con docetaxel ogni tre settimane, 209 avevano un'età uguale o superiore a 65 anni e 68 pazienti avevano un'età superiore ai 75 anni. Nei pazienti trattati con docetaxel ogni tre settimane, l'incidenza di alterazioni ungueali correlate al farmaco, nei pazienti di età uguale o superiore ai 65 anni, risultava superiore di $\geq 10\%$ rispetto ai pazienti più giovani. L'incidenza di febbre, diarrea, anoressia ed edema periferico correlabili al farmaco nei pazienti di età uguale o superiore ai 75 anni risultava superiore di $\geq 10\%$ rispetto ai pazienti di età inferiore ai 65 anni.

Fra i 300 pazienti (221 nello studio di fase III e 79 nello studio di fase II) trattati con docetaxel in combinazione con cisplatino e 5-fluorouracile nello studio del carcinoma gastrico, 74 avevano 65 o più anni e 4 avevano 75 o più anni. L'incidenza degli eventi avversi gravi è stata più elevata nei pazienti più anziani rispetto a quelli più giovani.

L'incidenza dei seguenti eventi avversi (di tutti i gradi): letargia,

stomatite ed infezione neutropenica si è verificata con una frequenza superiore di $\geq 10\%$ nei pazienti con 65 o più anni rispetto ai pazienti più giovani.

Gli anziani trattati con TCF devono essere monitorati attentamente.

Eccipienti

Flaconcino da 20 mg/2 ml

Questo medicinale contiene 23 vol % di etanolo anidro (alcol), ad es. 363 mg per flaconcino, equivalenti a 9 ml di birra, 4 ml di vino.

Flaconcino da 80 mg/8 ml

Questo medicinale contiene 23 vol % di etanolo anidro (alcol), ad es. 1452 mg per flaconcino, equivalenti a 37 ml di birra, 15 ml di vino.

Flaconcino da 160 mg/16 ml

Questo medicinale contiene 23 vol % di etanolo anidro (alcol), ad es. 2904 mg per flaconcino, equivalenti a 74 ml di birra, 31 ml di vino.

Dannoso per chi soffre di alcolismo.

Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come nei pazienti con patologie epatiche o epilessia.

Si devono tenere in considerazione i possibili effetti sul sistema nervoso centrale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

La quantità di alcol presente in questo medicinale può alterare gli effetti di altri medicinali.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il metabolismo del docetaxel può essere modificato dalla somministrazione contemporanea di composti inducenti o inibenti il citocromo P450-3A o che vengano da questo metabolizzati (e possano perciò inibire competitivamente l'enzima), quali ciclosporina, ketoconazolo ed eritromicina. Di conseguenza usare cautela nel trattamento di pazienti in terapia concomitante con tali medicinali per il rischio potenziale di interazioni importanti.

In caso di associazione con inibitori del CYP3A4, l'insorgenza di reazioni avverse a docetaxel può aumentare, come conseguenza di un ridotto metabolismo. Se l'uso concomitante di un forte inibitore del CYP3A4 (per esempio ketoconazolo, itraconazolo, claritromicina, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina e voriconazolo) non può essere evitato, è necessario uno stretto controllo clinico ed un aggiustamento della dose di docetaxel può

essere appropriato durante il trattamento con un forte inibitore del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica con 7 pazienti, la co-somministrazione di docetaxel con ketoconazolo, un forte inibitore del CYP3A4, ha portato ad una significativa diminuzione della clearance del docetaxel del 49%.

La farmacocinetica di docetaxel in presenza di prednisone è stata studiata nei pazienti con carcinoma della prostata metastatico. Il docetaxel è metabolizzato da CYP3A4 ed è noto che il prednisone induce il CYP3A4. Non è stato osservato alcun effetto statisticamente significativo del prednisone sulla farmacocinetica di docetaxel.

Il docetaxel è altamente legato alle proteine (>95%). Anche se non è stata studiata specificatamente la possibile interazione *in vivo* tra docetaxel e terapie concomitanti, le interazioni, *in vitro* tra farmaci strettamente legati alle proteine quali eritromicina, difenidramina, propranololo, propafenone, fenitoina, salicilati, sulfametoxazolo e sodio valproato non hanno evidenziato influenze sul legame di docetaxel alle proteine. Inoltre, il desametasone non modifica il legame proteico di docetaxel. Il docetaxel non influenza il legame alla digitossina.

La farmacocinetica di docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamide non ha manifestato interferenze durante la loro co-somministrazione. Dati limitati da un singolo studio non controllato sembrano indicare un'interazione tra docetaxel e carboplatino. Quando utilizzato in combinazione con docetaxel, la clearance del carboplatino è stata superiore di circa il 50% rispetto ai valori precedentemente riportati per l'utilizzo in monoterapia.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non ci sono informazioni sull'uso di docetaxel nella donna in gravidanza. Il docetaxel risulta embriotossico e fetotossico nei conigli e nei ratti e riduce la fertilità nei ratti (vedere il paragrafo 5.3). Come per altri medicinali citotossici, il docetaxel può provocare danno fetale se somministrato a donne in gravidanza. Per questo motivo, il docetaxel non deve essere somministrato a donne gravide a meno che non sia chiaramente indicato.

Le donne in età fertile in trattamento con docetaxel devono essere avvertite di evitare il rischio di una gravidanza e di avvisare immediatamente il medico curante nel caso in cui ciò avvenga.

Allattamento

Il docetaxel è una sostanza lipofila ma non è noto se sia escreto nel latte materno. Di conseguenza, data la potenziale insorgenza di reazioni avverse nel lattante, l'allattamento al seno deve essere

interrotto durante il trattamento con docetaxel.

Contracezione in uomini e donne

Durante il trattamento deve essere adottato un efficace metodo contraccettivo.

Fertilità

Negli studi preclinici il docetaxel ha effetti genotossici e può compromettere la fertilità maschile (vedere il paragrafo 5.3). Quindi, si consiglia agli uomini trattati con docetaxel di non generare un figlio durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo il termine dello stesso e di chiedere consulenza sulla modalità di conservazione dello sperma prima di iniziare il trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

La quantità di alcol contenuta in questo medicinale e gli effetti indesiderati del prodotto può compromettere la capacità di guidare o di usare macchinari (vedere i paragrafi 4.4 e 4.8). Pertanto, i pazienti devono essere avvisati dell'impatto potenziale della quantità di alcol e degli effetti indesiderati di questo medicinale sulla capacità di guidare o di utilizzare macchinari, ed essere consigliati di non guidare o usare macchinari se hanno questi effetti indesiderati durante il trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza per tutte le indicazioni

Le reazioni avverse considerate possibilmente o probabilmente correlate alla somministrazione di docetaxel sono state ottenute in:

- 1312 e 121 pazienti che hanno ricevuto rispettivamente 100 mg/m² e 75 mg/m² di docetaxel come monoterapia.
- 258 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in combinazione con doxorubicina.
- 406 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in combinazione con cisplatino.
- 92 pazienti trattati con docetaxel in combinazione con trastuzumab.
- 255 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in combinazione con capecitabina.
- 332 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in combinazione con prednisone o prednisolone (vengono presentati gli effetti indesiderati correlati al trattamento clinicamente rilevanti).

- 1276 pazienti (744 e 532, rispettivamente in TAX 316 e GEICAM 9805) che hanno ricevuto docetaxel in combinazione con doxorubicina e ciclofosamide (vengono presentati gli effetti indesiderati correlati al trattamento clinicamente rilevanti).
- 300 pazienti con adenocarcinoma gastrico (221 pazienti nello studio di fase III e 79 pazienti nello studio di fase II) trattati con docetaxel in combinazione con cisplatino e 5-fluorouracile (vengono presentati gli effetti indesiderati correlati al trattamento clinicamente rilevanti).
- 174 e 251 pazienti con tumore della testa e del collo trattati con docetaxel in combinazione con cisplatino e 5-fluorouracile (vengono presentati gli effetti indesiderati correlati al trattamento clinicamente rilevanti).

Tali reazioni sono state descritte con i criteri NCI Common Toxicity Criteria (grado 3 = G3; grado 3-4 = G3/4; grado 4 = G4), i termini COSTART e MedDRA. Le frequenze sono definite come: molto comuni ($\geq 1/10$); comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comuni (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rari (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rari ($< 1/10.000$); non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le reazioni avverse riportate più frequentemente durante l'uso del solo docetaxel sono: neutropenia (reversibile e non cumulativa; il giorno medio al nadir era il giorno 7 e la durata mediana della neutropenia grave (< 500 cellule/mm³) era di 7 giorni), anaemia, alopecia, nausea, vomito, stomatiti, diarrea e astenia. La gravità degli eventi avversi di docetaxel può essere aumentata quando docetaxel è somministrato in associazione con altri agenti chemioterapici.

Per l'associazione con trastuzumab sono stati riportati gli eventi avversi (tutti i gradi) in percentuale $\geq 10\%$. Vi è stato un aumento dell'incidenza di eventi avversi gravi (40% vs. 31%) e di eventi avversi di grado 4 (34% vs. 23%) nel braccio trattato in associazione con trastuzumab rispetto alla monoterapia con docetaxel.

Per la associazione con capecitabina, vengono riportati gli effetti indesiderati correlate al trattamento più frequenti ($\geq 5\%$) osservati in uno studio clinico di fase III in pazienti con tumore della mammella dopo fallimento di una terapia con antracicline (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di capecitabina).

Con docetaxel sono state osservate frequentemente le seguenti reazioni avverse:

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni di ipersensibilità si sono verificate prevalentemente entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel e sono state generalmente di grado da lieve a moderato. I sintomi riportati più frequentemente sono stati vampate di calore, eruzione cutanea con o senza prurito, costrizione toracica, dolore alla schiena, dispnea e febbre o brividi. Le reazioni gravi sono state caratterizzate da ipotensione e/o broncospasmo o eruzione cutanea/eritema generalizzato (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema nervoso

Lo sviluppo di neurotossicità periferica grave richiede la riduzione della dose (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4). Segni neurosensoriali di grado da lieve a moderato sono caratterizzati da parestesia, disestesia o dolore incluso bruciore. Eventi neuromotori sono caratterizzati principalmente da debolezza.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Sono state osservate reazioni cutanee reversibili considerate in genere di grado da lieve a moderato. Le reazioni sono state caratterizzate da rash, incluse le eruzioni localizzate principalmente ai piedi ed alle mani (compresa la sindrome mano-piede grave), ma anche alle braccia, al viso o al torace, frequentemente associate a prurito. Le eruzioni si sono manifestate generalmente entro una settimana dall'infusione di docetaxel. Meno frequentemente sono stati riportati sintomi gravi come eruzioni seguite da desquamazione che raramente hanno richiesto la interruzione o la sospensione del trattamento (vedere le sezioni 4.2 e 4.4). Sono state riportate gravi alterazioni a carico dell'unghia caratterizzate da ipopigmentazione o iperpigmentazione, talvolta dolore e onicolisi.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Le reazioni nel sito di infusione sono state generalmente lievi ed erano caratterizzate da iperpigmentazione, infiammazione, arrossamento e secchezza della pelle, flebite o stravaso, e rigonfiamento della vena.

Ritenzione di liquidi che comprende casi di edema periferico e meno frequentemente casi di versamento pleurico, versamento pericardico, ascite e aumento di peso. L'edema periferico di solito si manifesta iniziando alle estremità inferiori e può divenire generalizzato con un aumento di peso di 3 o più kg. La ritenzione idrica è cumulativa per incidenza e gravità (vedere il paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse nel carcinoma della mammella per

Docetaxel 100 mg/m² in monoterapia

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse molto comuni	Reazioni avverse comuni	Reazioni avverse non comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 5,7%; comprese sepsi e polmonite, fatali)	Infezioni associate a neutropenia G4 (G3/4: 4,6%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 76,4%); Anemia (G3/4: 8,9%); Neutropenia febbrile	Trombocitopenia (G4: 0,2%)	
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (G3/4: 5,3%)		
Disturbi del metabolismo e della	Anoressia		
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensitiva periferica (G3: 4,1%); Neuropatia motoria periferica (G3/4: 4%); Disgeusia		
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4: 0,7%)	Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari		Ipotensione; Ipertensione; Emorragie	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea (grave: 2,7%)		
Patologie gastrointestinali	Stomatiti (G3/4: 5,3%); Diarrea (G3/4: 4%); Nausea (G3/4: 4%); Vomito (G3/4: 3%)	Stipsi (grave 0,2%); Dolore addominale (grave 1%); Emorragia gastrointesti	Esofagite (grave 0,4%)

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse molto comuni	Reazioni avverse comuni	Reazioni avverse non comuni
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Reazioni cutanee (G3/4: 5,9%); Alterazioni		
Patologie del sistema muscoloscheletrico	Mialgia (grave: 1,4%)	Artralgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di	Ritenzione di liquidi (grave: 6,5%); Astenia (grave: 11,2%); Dolore	Reazioni al sito di infusione; Dolore al petto di tipo non cardiaco (grave 6,4%)	
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (<5%); Aumento della fosfatasi alcalina ematica G3/4 (<1%)	

Descrizione di reazioni avverse selezionate nel carcinoma della mammella trattato con docetaxel 100mg/m² in monoterapia

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: episodi di sanguinamento associati a trombocitopenia di grado 3/4
Non noto: leucopenia

Patologie del sistema nervoso:

Dati di reversibilità sono disponibili nel 35,3% dei pazienti che hanno sviluppato neurotossicità dopo trattamento con docetaxel 100 mg/m² in monoterapia. Gli eventi sono stati reversibili in maniera spontanea entro i 3 mesi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Molto raro: un caso di alopecia non reversibile alla fine dello studio. Il 73% delle reazioni cutanee sono state reversibili entro 21 giorni.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

La dose cumulativa media alla sospensione del trattamento è stata maggiore di 1.000 mg/m² e il tempo mediano di reversibilità della ritenzione idrica è stato di 16,4 settimane (intervallo da 0 a 42 settimane). La comparsa di ritenzione di grado da moderato a grave

(dose cumulativa media: 818,9 mg/m²) è ritardata nei pazienti che hanno ricevuto la premedicazione rispetto ai pazienti senza premedicazione (dose media cumulativa: 489,7 mg/m²); tuttavia, in alcuni pazienti, è stata riportata durante i primi cicli di terapia.

Tabella delle reazioni avverse nel tumore del polmone non a piccole cellule per Docetaxel 75mg/m² in monoterapia

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni	Reazioni avverse comuni
Infezioni ed	Infezioni (G3/4: 5%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 54,2%); Anemia (G3/4: 10,8%); Trombocitopenia (G4: 1,7%)	Neutropenia febbrile
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (non grave)
Disturbi del metabolismo e	Anoressia	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensitiva periferica (G3/4: 1,7%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4: 1,7%)
Patologie cardiache		Aritmia (non grave)
Patologie vascolari		Ipotensione
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 3,3%); Stomatiti (G3/4: 1,7%); Vomito (G3/4: 0,8%);	Stipsi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Reazioni cutanee (G3/4: 0,8%)	Alterazioni ungueali (grave 0,8%)
Patologie del sistema muscoloscheletrico		Mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di	Astenia (severe 12,4%); Ritenzione di liquidi (grave 0,8%);	
Esami diagnostici		Aumento della bilirubina ematica G3/4

Tabella delle reazioni avverse nel carcinoma della mammella per Docetaxel 75mg/m² in associazione con doxorubicina

Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (<2,5%); Aumento di fosfatasi alcalina	Aumento di AST G3/4 (<1%); Aumento di ALT G3/4 (<1%)
-------------------	--	--	---

Tabella delle reazioni avverse nel tumore del polmone non a piccole cellule per Docetaxel 75mg/m² in associazione con cisplatino

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni	Reazioni avverse comuni	Reazioni avverse non comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 5,7%)		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 51,5%); Anemia (G3/4: 6,9%); Trombocitopenia (G4: 1,5%)	Neutropenia febbrile	
Disturbi del sistema	Ipersensibilità (G3/4: 2,5%)		
Disturbi del metabolismo e della	Anoressia		
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensitiva periferica (G3: 3,7%); Neuropatia motoria periferica (G3/4: 2%)		
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4: 0,7%)	Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari		Ipotensione (G3/4: 0,7%)	
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 9,6%); Vomito (G3/4: 2,5%)	Stipsi	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni	Reazioni avverse comuni	Reazioni avverse non comuni
	7,6%); Diarrea (G3/4:6,4%); Stomatite (G3/4: 2%)		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Alterazioni ungueali (grave 0,7%); Reazioni cutanee (G3/4: 0,2%)		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (grave 0,5%)		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (grave 9,9%); Ritenzione di liquidi (grave 0,7%); Febbre (G3/4: 1,2%)	Reazione al sito di infusione; Dolore	
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (2,1%); Aumento di ALT G3/4 (1,3%)	Aumento di AST G3/4 (0,5%); Aumento della fosfatasi alcalina ematica G3/4 (0,3%)

Tabella delle reazioni avverse nel carcinoma della mammella per Docetaxel 100mg/m² in associazione con trastuzumab

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni	Reazioni avverse comuni
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 32%); Neutropenia febbrile (che include neutropenia associata a febbre e uso di antibiotico) o sepsi neutropenica	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	
Disturbi psichiatrici	Insonnia	
Patologie del sistema nervoso	Paraestesia; Cefalea; Disgeusia; Ipoestesia	
Patologie dell'occhio	Lacrimazione aumentata; Congiuntivite	
Patologie cardiache		Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari	Linfedema	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi; Dolore faringolaringeo; Rinofaringite Dispnea; Tosse; Rinorrea	
Patologie gastrointestinali	Nausea; Diarrea; Vomito; Stipsi; Stomatite; Dispepsia; Dolore addominale	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Eritema; Rash; Alterazioni ungueali	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia; Artralgia; Dolore alle estremità corporee; Dolore alle ossa; Dolore alla schiena	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia; Edema periferico; Piressia; Stanchezza;	Letargia

	Infiammazione delle mucose; Dolore; Malattia simil-influenzale; Dolore al petto; Brividi	
Esami diagnostici	Aumento di peso	

Descrizione di specifiche reazioni avverse nel carcinoma della mammella trattato con docetaxel 100mg/m² in combinazione con trastuzumab

Patologie cardiache

Insufficienza cardiaca sintomatica è stata riportata nel 2,2% dei pazienti trattati con docetaxel in associazione con trastuzumab, rispetto allo 0% dei pazienti trattati con docetaxel in monoterapia. Nel braccio docetaxel e trastuzumab il 64% dei pazienti era stato trattato precedentemente con un'antraciclina come terapia adiuvante rispetto al 55% del braccio trattato con docetaxel in monoterapia.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: la tossicità ematologica era aumentata nei pazienti trattati con trastuzumab e docetaxel, rispetto al docetaxel in monoterapia (neutropenia di grado 3/4 32% vs 22%, secondo i criteri NCI-CTC). Si noti che questo è probabilmente una sottostima poiché è noto che docetaxel, da solo, ad una dose di 100 mg/m² porta a neutropenia nel 97% dei pazienti, di grado 4 nel 76%, basato sul nadir della conta ematica. L'incidenza della neutropenia febbrile/sepsi neutropenica era anche aumentata nei pazienti trattati con Herceptin in associazione a docetaxel (23% vs 17% dei pazienti trattati con docetaxel in monoterapia).

Tabella delle reazioni avverse nel carcinoma della mammella per Docetaxel 75mg/m² in associazione con capecitabina

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni	Reazioni avverse comuni
Infezioni e infestazioni		Candidiasi orale (G3/4: <1%)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 63%); Anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopenia (G3/4: 3%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 1%); Appetito ridotto	Disidratazione (G3/4: 2%)
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: <1%); Parestesia	Capogiri; Cefalea (G3/4: <1%);

	(G3/4: <1%)	Neuropatia periferica
Patologie dell'occhio	Aumento della lacrimazione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore faringolaringeo (G3/4: 2%)	Dispnea (G3/4: 1%); Tosse (G3/4: <1%); Epistassi (G3/4: <1%)
Patologie gastrointestinali	Stomatite (G3/4: 18%); Diarrea (G3/4: 14%); Nausea (G3/4: 6%); Vomito (G3/4: 4%); Stipsi (G3/4: 1%); Dolore addominale (G3/4: 2%); Dispepsia	Dolore all'addome superiore; Secchezza delle fauci
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Sindrome mano-piede (G3/4: 24%); Alopecia (G3/4: 6%) Alterazioni ungueali (G3/4: 2%)	Dermatite; Rash eritematoso (G3/4: <1%) Scolorimento delle unghie Onicolisi (G3/4: 1%)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (G3/4: 2%); Artralgia (G3/4: 1%)	Dolore alle estremità corporee (G3/4: <1%); Dolore alla schiena (G3/4: 1%)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (G3/4: 3%); Piressia (G3/4: 1%); Stanchezza/debolezza (G3/4: 5%); Edema periferico (G3/4: 1%)	Letargia Dolore
Esami diagnostici		Calo del peso corporeo; Aumento della bilirubinemia G3/4 (9%)

Tabella delle reazioni avverse nel tumore della prostata per Docetaxel 75 mg/m² in associazione con prednisone o prednisolone

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni	Reazioni avverse comuni
Infezioni	Infezioni (G3/4: 4,9%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 32%); Anemia (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenia; (G3/4: 0,6%); Neutropenia febbrile
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (G3/4: 0,6%)

Disturbi del metabolismo e	Anoressia (G3/4: 0,6%)	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: 1,2%); Disgeusia (G3/4: 0%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4: 0%)
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione (G3/4: 0,6%)
Patologie cardiache		Diminuzione della funzionalità cardiaca ventricolare sinistra (G3/4: 0,3%)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Epistassi (G3/4: 0%); Dispnea (G3/4: 0,6%); Tosse (G3/4: 0%)
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 2,4%); Diarrea (G3/4: 1,2%); Stomatite/Faringite (G3/4: 0,9%); Vomito (G3/4: 1,2%)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Alterazioni ungueali (non grave)	Rash esfoliativo (G3/4: 0,3%)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia (G3/4: 0,3%); Mialgia (G3/4: 0,3%)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza (G3/4: 3,9%); Ritenzione di liquidi (grave 0,6%)	

Tabella delle reazioni avverse per la terapia adiuvante con Docetaxel 75 mg/m² in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide nei pazienti con tumore della mammella linfonodo positivo (TAX 316) e linfonodo negativo (GEICAM 9805) - dati cumulativi

Classificazioni per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni	Reazioni avverse comuni	Reazioni avverse non comuni
Infezioni e	Infezioni (G3/4: 2,4%) Infezione		

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni	Reazioni avverse comuni	Reazioni avverse non comuni
infestazioni	neutropenica (G3/4: 2,6%)		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia (G3/4: 3%) Neutropenia (G3/4: 59,2%) Trombocitopenia (G3/4: 1,6%) Neutropenia febbrile (G3/4: NA)		
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (G3/4: 0,6%)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 1,5%)		
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: 0,6%); Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: <0,1%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4: 0%)	Sincope (G3/4: 0%); Neurotossicità (G3/4: 0%); Sonnolenza (G3/4: 0%)
Patologie dell'occhio	Congiuntivite (G3/4; <0,1%)	Aumento della lacrimazione (G3/4: <0,1%)	
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4: 0,2%)	
Patologie vascolari	Vampate (G3/4; 0,5%)	Ipotensione (G3/4: 0%); Flebite (G3/4: 0%)	Linfedema (G3/4: 0%)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse (G3/4: 0%)	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni	Reazioni avverse comuni	Reazioni avverse non comuni
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 5,0%); Stomatite (G3/4: 6,0%); Vomito (G3/4: 4,2%); Diarrea (G3/4: 3,4%); Stipsi (G3/4: 0,5%)	Dolore addominale (G3/4: 0,4%)	
Patologie della cute e del tessuto connettivo	Alopecia (persistente: <3%); Alterazioni cutanee (G3/4: 0,6%); Alterazioni ungueali (G3/4: 0,4%)		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (G3/4: 0,7%) Artralgia (G3/4: 0,2%)		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Amenorrea (G3/4; NA)		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (G3/4: 10,0%); Piressia (G3/4: NA); Edema periferico (G3/4: 0,2%)		
Esami diagnostici		Aumento ponderale (G3/4; 0%); Calo ponderale (G3/4; 0,2%)	

Descrizione di specifiche reazioni avverse nella terapia adiuvante con Docetaxel 75 mg/m² in associazione con doxorubicina e

ciclofosfamide nei pazienti con tumore della mammella linfonodo positivo (TAX 316) e linfonodo negativo (GEICAM 9805)

Patologie del sistema nervoso

Nello studio TAX 316, si è riscontrata neuropatia sensoriale periferica che è iniziata durante il periodo di trattamento ed è perdurata durante il periodo di follow-up in 84 pazienti (11,3%) nel braccio TAC e in 15 pazienti (2%) nel braccio FAC. Alla fine del periodo di follow-up (tempo mediano di follow-up di 8 anni) si è osservato che la neuropatia sensoriale periferica era ancora in corso in 10 pazienti (1,3%) nel braccio TAC, e in 2 pazienti (0,3%) nel braccio FAC.

Nello studio GEICAM 9805, la neuropatia sensoriale periferica che è iniziata durante il periodo di trattamento è perdurata durante il periodo di follow-up in 10 pazienti (1,9%) nel braccio TAC e in 4 pazienti (0,8%) nel braccio FAC. Alla fine del periodo di follow-up (tempo mediano di follow-up di 10 anni e 5 mesi), si è osservato che la neuropatia sensoriale periferica era ancora in corso in 3 pazienti (0,6%) nel braccio TAC e in 1 paziente (0,2%) nel braccio FAC.

Patologie cardiache

Nello studio TAX 316, 26 pazienti (3,5%) nel gruppo TAC e 17 pazienti (2,3%) nel gruppo FAC hanno manifestato insufficienza cardiaca congestizia. Tutti i pazienti, tranne uno in ciascun gruppo di trattamento, hanno avuto diagnosi di insufficienza cardiaca congestizia (CHF) più di 30 giorni dopo il periodo di trattamento. Due pazienti nel gruppo TAC e 4 pazienti nel gruppo FAC sono deceduti per insufficienza cardiaca.

Nello studio GEICAM 9805, 3 pazienti (0,6%) del braccio TAC e 3 pazienti (0,6%) del braccio FAC hanno sviluppato insufficienza cardiaca congestizia durante il periodo di follow-up. Alla fine del periodo di follow-up (tempo effettivo mediano di follow-up di 10 anni e 5 mesi), nessun paziente mostrava CHF nel braccio TAC e 1 ~~Un~~ paziente nel braccio ~~gruppo~~ TAC è deceduto per ~~a causa di~~ cardiomiopatia dilatativa e si è osservato che la CHF era ancora in corso in 1 paziente (0,2%) nel braccio FAC.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Nello studio TAX 316, in 687 pazienti dei 744 del gruppo TAC (92,3%) e in 645 pazienti dei 736 del gruppo FAC (87,6%) alla fine della chemioterapia è stata segnalata alopecia che perdurava nel periodo di follow-up.

Alla fine del periodo di follow-up (tempo mediano di follow-up di 8 anni ~~96 mesi~~) in 29 pazienti del gruppo TAC (3,9%) e in 16 pazienti del gruppo FAC (2,2%) è stato osservato che l'alopecia persisteva ancora.

Nello studio GEICAM 9805, si è osservato che l'alopecia che è iniziata durante il periodo di trattamento ed è perdurata durante il

periodo di follow-up era ancora presente in 49 pazienti (9,2%) del braccio TAC e in 35 pazienti (6,7%) del braccio FAC. L'alopecia correlata al farmaco dello studio si è manifestata o è peggiorata durante il periodo di follow-up in 42 pazienti (7,9%) del braccio TAC e in 30 pazienti (5,8%) del braccio FAC. Alla fine del periodo di follow-up (tempo mediano di follow-up di 10 anni e 5 mesi) si è osservato che l'alopecia era ancora presente in 3 pazienti (0,6%) nel braccio TAC e in 1 paziente (0,2%) nel braccio FAC.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Nello studio TAX 316, si è osservato che l'amenorrea che è iniziata durante il periodo di trattamento ed è perdurata durante il periodo di follow-up dopo la fine della chemioterapia è stata riportata in 202 delle 744 pazienti del braccio TAC (27,2%) e in 125 delle 736 pazienti del braccio FAC (17,0%). Alla fine del periodo di follow-up (tempo mediano di follow-up di 8 anni) si è osservato che l'amenorrea era ancora presente in 121 delle 744 pazienti del braccio TAC (16,3%) e in 86 delle pazienti del braccio FAC (11,7%).

Nello studio GEICAM 9805, si è osservato che l'amenorrea che è iniziata durante il periodo di trattamento ed è perdurata durante il periodo di follow-up era ancora presente in 18 pazienti (3,4%) nel braccio TAC e in 5 pazienti (1,0%) nel braccio FAC.

Alla fine del periodo di follow-up (tempo mediano di follow-up di 10 anni e 5 mesi), si è osservato che l'amenorrea era ancora presente in 7 pazienti (1,3%) nel braccio TAC e in 4 pazienti (0,8%) nel braccio FAC.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Nello studio TAX 316, si è osservato edema periferico che è iniziato durante il periodo di trattamento ed è perdurato durante il periodo di follow-up dopo la fine della chemioterapia in 119 dei 744 pazienti nel braccio TAC (16,0%) e in 23 dei 736 pazienti nel braccio FAC (3,1%). Alla fine del periodo di follow-up (tempo effettivo mediano di follow-up di 8 anni), l'edema periferico era in corso in 19 pazienti del gruppo TAC (2,6%) e in 4 pazienti del gruppo FAC (0,5%).

Nello studio TAX 316 il linfedema che è iniziato durante il periodo di trattamento ed è perdurato durante il periodo di follow-up dopo la fine della chemioterapia è stato riportato in 11 dei 744 pazienti del braccio TAC (1,5%) e in 1 dei 736 pazienti del braccio FAC (0,1%). Alla fine del periodo di follow-up (tempo effettivo mediano di follow-up di 8 anni), si è osservato che il linfedema era ancora in corso in 6 pazienti del braccio TAC (0,8%) e in 1 paziente del braccio FAC (0,1%).

Nello studio TAX 316 l'astenia che è iniziata durante il periodo di trattamento ed è perdurata durante il periodo di follow-up dopo la

fine della chemioterapia è stata riportata in 236 dei 744 pazienti del braccio TAC (31,7%) e in 180 dei 736 pazienti del braccio FAC (24,5%). Alla fine del periodo di follow-up (tempo effettivo mediano di follow-up di 8 anni) si è osservato che l'astenia era in corso in 29 pazienti del braccio TAC (3,9%) e in 16 pazienti del braccio FAC (2,2%).

Nello studio GEICAM 9805, è stato riscontrato che l'edema periferico iniziato durante il periodo di trattamento è perdurato durante il periodo di follow-up in 4 pazienti (0,8%) nel braccio TAC e in 2 pazienti (0,4%) nel braccio FAC. Alla fine del periodo di follow-up (tempo mediano di follow-up di 10 anni e 5 mesi), nessun paziente (0%) nel braccio TAC aveva edema periferico e si è osservato che l'edema periferico era in corso in 1 paziente (0,2%) nel braccio FAC. Il linfedema che è iniziato durante il periodo di trattamento è perdurato durante il periodo di follow-up in 5 pazienti (0,9%) nel braccio TAC e in 2 pazienti (0,4%) nel braccio FAC. Alla fine del periodo di follow-up, si è osservato che il linfedema era in corso in 4 pazienti (0,8%) nel braccio TAC e in 1 paziente (0,2%) nel braccio FAC. L'astenia che è iniziata durante il periodo di trattamento ed è persisteva—perdurata durante il periodo di follow-up era ancora presente in 12 pazienti (2,3%) nel braccio TAC e in 4 pazienti (0,8%) nel braccio FAC. Alla fine del periodo di follow-up, si è osservato che l'astenia era ancora presente in 2 pazienti (0,4%) nel braccio TAC, e in 2 pazienti (0,4%) nel braccio FAC.

Leucemia acuta / Sindrome mielodisplastica.

Dopo 10 anni di follow-up nello studio TAX316, è stata segnalata leucemia acuta in 3 dei 744 pazienti nel gruppo TAC (0,4%) e in 1 dei 736 pazienti nel gruppo FAC (0,1%). Un paziente TAC (0,1%) e 1 paziente FAC (0,1%) sono deceduti per LMA (leucemia mieloide acuta) durante il periodo di follow-up (tempo mediano di follow-up di 8 anni). La sindrome mielodisplastica è stata segnalata in 2 dei 744 pazienti (0,3%) nel gruppo TAC e in 1 dei 736 pazienti (0,1%) nel gruppo FAC.

Dopo 10 anni di follow-up nello studio GEICAM 9805 è stata segnalata leucemia acuta in 1 dei 532 pazienti nel braccio TAC (0,2%). Nessun caso è stato riportato nel braccio FAC. Nessun caso di sindrome mielodisplastica è stato segnalato in entrambi i gruppi di trattamento.

Complicanze neutropeniche

La tabella sottostante mostra che l'incidenza di neutropenia, neutropenia febbrile e infezione neutropenica di Grado 4 sono risultate ridotte nei pazienti che hanno ricevuto profilassi primaria con G-CSF dopo che questa è diventata obbligatoria nel braccio di trattamento TAC - studio GEICAM

Complicanze neutropeniche nei pazienti che hanno ricevuto TAC con o senza profilassi primaria con G-CSF (GEICAM 9805)

	Senza profilassi primaria con G-CSF (n = 111) n (%)	Con profilassi primaria con G-CSF (n = 421) n (%)
Neutropenia (Grado 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Neutropenia febbrile	28 (25,2)	23 (5,5)
Infezione neutropenica	14 (12,6)	21 (5,0)
Infezione neutropenica (Grado 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tabella delle reazioni avverse nell'adenocarcinoma gastrico per Docetaxel 75 mg/m² in associazione a cisplatino e 5-fluorouracile

Classificazioni e per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni	Reazioni avverse comuni
Infezioni e infestazioni	Infezioni da neutropenia; Infezioni (G3/4:	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia (G3/4: 20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Trombocitopenia (G3/4: 2,8%)	
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (G3/4: 1,7)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 11,7%)	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: 8,7%)	Capogiri (G3/4: 2,3%); Neuropatia motoria periferica (G3/4: 1,3%)
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione (G3/4: 0%)
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Alterazioni dell'udito (G3/4: 0%)
Patologie		Aritmia (G3/4: 1,0%)

Patologie gastrointestinali	Diarrea (G3/4: 19,7%); Nausea (G3/4: 16%); Stomatite (G3/4: 23,7%); Vomito (G3/4: 14,3%)	Stipsi (G3/4: 1,0 %); Dolore gastrointestinale (G3/4: 1,0%); Esofagiti/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,7%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia (G3/4: 4,0%)	Rash prurito (G3/4: 0,7%); Alterazioni ungueali (G3/4: 0,7%); Esfoliazione cutanea (G3/4: 0%)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Letargia (G3/4: 19,0%); Febbre (G3/4: 2,3%); Ritenzione di liquidi (grave/pericolo di vita: 1%)	

Descrizione di specifiche reazioni avverse nella terapia dell'adenocarcinoma gastrico per Docetaxel 75 mg/m² in associazione a cisplatino e 5-fluorouracile

Patologie del sistema emolinfopoietico:

La neutropenia febbrile e l'infezione neutropenica si sono verificate rispettivamente nel 17,2% e 13,5% dei pazienti, a prescindere dall'uso del G-CSF. G-CSF è stato usato per la profilassi secondaria nel 19,3% dei pazienti (10,7% dei cicli). La neutropenia febbrile e l'infezione neutropenica si sono verificate rispettivamente nel 12,1% e nel 3,4% dei pazienti che hanno ricevuto G-CSF come profilassi, nel 15,6% e nel 12,9% dei pazienti senza la profilassi con G-CSF (vedere il paragrafo 4.2).

Tabella delle reazioni avverse nel tumore della testa e del collo per Docetaxel 75mg/m² in combinazione con cisplatino e 5-fluorouracile

Chemioterapia da induzione seguita da radioterapia (TAX 323)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni	Reazioni avverse comuni	Reazioni avverse non comuni
Infezioni e infestazioni	Infezioni (G3/4: 6,3%); Infezione neutropenica		
Tumori benigni,		Dolore da cancro	

maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		(G3/4: 0,6%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 76,3%); Anemia (G3/4: 9,2%) Trombocitopenia (G3/4: 5,2%)	Neutropenia febbrile	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (non grave)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 0,6%)		
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia/Parosmia Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: 0,6%)	Capogiri	
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione; Congiuntivite	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Alterazioni dell'udito	
Patologie cardiache		Ischemia miocardica	Aritmia (G3/4: 0,6%)
Patologie vascolari		Patologie venose (G3/4: 0,6%)	
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4:0,6%); Stomatite (G3/4;4,0%); Diarrea (G3/4:2,9%); Vomito (G3/4:0,6%)	Stipsi; Esofagite/disfagia/ odinofagia (G3/4:0,6%); Dolore addominale; Dispesia; Emorragia gastrointestinale (G3/4:0,6%)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia (G3/4:10,9%)	Rash; pruriginoso; Pelle secca; Esfoliazione della pelle	

		(G3/4:0,6%)	
Patologie del sistema muscoloscheletr		Mialgia (G3/4:0,6%)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione e	Letargia (G3/4: 3,4%); Febbre (G3/4: 0,6%); Ritenzione di liquidi; Edema		
Esami		Aumento di peso	

Chemioterapia di induzione seguita da chemio-radioterapia (TAX 324)

Classificazi one per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni	Reazioni avverse comuni	Reazioni avverse non comuni
Infezioni e infestazioni	Infezioni (G3/4: 3,6%)	Infezione neutropen	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi)		Dolore da cancro (G3/4: 1,2%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anemia (G3/4: 12,4%); Trombocitopenia (G3/4: 4,0%); Neutropenia febbrile		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della	Anoressia (G3/4: 12,0%)		
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia/Parosmia (G3/4: 0,4%); Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: 1,2%)	Capogiri (G3/4: 2,0%) Neuropatia motoria periferica (G3/4: 0,4%)	
Patologie		Lacrimazi	Congiuntivite

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni	Reazioni avverse comuni	Reazioni avverse non comuni
dell'occhio		one aumentata	
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Calo dell'udito (G3/4: 1,2%)		
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4: 2,0%)	Ischemia del miocardio
Patologie			Patologie venose
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 13,9%); Stomatite (G3/4: 20,7%); Vomito (G3/4: 8,4%); Diarrea (G3/4: 6,8%) Esofagite/disfagia/odinofagia (G3/4: 12,0%) Stipsi (G3/4: 0,4%)	Dispepsia (G3/4: 0,8%) Dolore gastrointestinale (G3/4: 1,2%) Emorragia gastrointestinale (G3/4: 0,4%)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia (G3/4: 4,0%) Rash pruriginoso	Pelle secca Desquamazione	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del		Mialgia (G3/4: 0,4%)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Letargia (G3/4: 4,0%) Febbre (G3/4: 3,6%) Ritenzione di fluidi (G3/4: 1,2%) Edema (G3/4: 1,2%)		
Esami diagnostici	Diminuzione del peso		Aumento del peso

Esperienza post-marketing:

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Sono stati segnalati casi di neoplasie primarie insorte successivamente (frequenza non nota), compreso il linfoma non-Hodgkin, quando il docetaxel è stato somministrato in associazione con altre terapie antitumorali note per essere associate allo sviluppo di neoplasie primarie di seconda insorgenza. La leucemia mieloide acuta e la sindrome mielodisplastica sono state riportate (frequenza non comune) in studi clinici registrativi sul carcinoma della mammella con il regime TAC.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Sono state segnalate soppressione midollare e altre reazioni avverse di tipo ematologico. E' stata segnalata coagulazione intravascolare disseminata spesso in associazione con sepsi o insufficienza multiorgano.

Disturbi del sistema immunitario

Sono stati segnalati alcuni casi di shock anafilattico, alcuni fatali. Sono state riportate reazioni di ipersensibilità (frequenza non nota) con docetaxel nei pazienti che avevano precedentemente sviluppato reazioni di ipersensibilità al paclitaxel.

Patologie del sistema nervoso

Con la somministrazione di docetaxel sono stati osservati rari casi di convulsioni o perdita temporanea di coscienza. Tali reazioni talvolta compaiono durante l'infusione del medicinale.

Patologie dell'occhio

Si sono manifestati tipicamente durante l'infusione del medicinale casi molto rari di alterazioni visive transitorie (bagliori, lampi di luce, scotomi) e in associazione con reazioni di ipersensibilità. Queste sono risultate reversibili dopo l'interruzione dell'infusione. Raramente sono stati riportati casi di lacrimazione con o senza congiuntivite, come casi di ostruzione del dotto lacrimale come conseguenza di una eccessiva lacrimazione. Sono stati segnalati casi di edema maculare cistoide (OCM) in pazienti trattati con docetaxel.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Sono stati segnalati casi rari di ototossicità, insufficienza dell'udito e/o perdita dell'udito.

Patologie cardiache

Sono stati riportati rari casi di infarto del miocardio.

In pazienti trattati con docetaxel in regimi di combinazione che includevano doxorubicina, 5-fluorouracile e/o ciclofosfamide è stata riportata aritmia ventricolare inclusa tachicardia ventricolare (frequenza non nota), a volte fatale.

Patologie vascolari

Sono stati segnalati raramente eventi tromboembolici venosi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raramente sono stati segnalati sindrome da distress respiratorio acuto e casi di polmonite interstiziale/polmonite, malattia interstiziale polmonare, fibrosi polmonare e insufficienza respiratoria (a volte fatale). Sono stati segnalati rari casi di polmoniti causati da radiazioni in pazienti sottoposti anche a radioterapia.

Patologie gastrointestinali:

Sono stati riportati rari casi di enterocolite, inclusa colite, colite ischemica, ed enterocolite neutropenica, con esito potenzialmente fatale (frequenza non nota).

Sono stati riportati rari episodi di disidratazione in conseguenza di disturbi gastrointestinali, inclusi enterocolite e perforazione gastrointestinale.

Sono stati riportati casi rari di occlusione ileale ed intestinale.

Patologie epatobiliari

Sono stati segnalati casi molto rari di epatite, talvolta fatali prevalentemente nei pazienti con patologie epatiche pre-esistenti.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Sono stati riportati con docetaxel casi molto rari di lupus eritematoso cutaneo e di eruzioni bollose come eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrosi epidermica tossica. In alcuni casi altri fattori concomitanti potrebbero aver contribuito allo sviluppo di tali effetti. Durante il trattamento con docetaxel, sono state segnalate manifestazioni simili alla sclerodermia di solito precedute da un linfedema periferico. Sono stati segnalati casi di alopecia permanente (frequenza non nota).

Patologie renali e urinarie

Sono stati segnalati casi di insufficienza renale e danno renale. In circa il 20% di tali casi non erano presenti fattori di rischio per insufficienza renale acuta come farmaci nefrotossici concomitanti e disturbi gastrointestinali.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raramente sono stati riportati fenomeni di "recall" da radiazione. Reazioni di "recall" al sito di iniezione (recidiva di reazione cutanea nel sito di un precedente stravasato dopo la somministrazione di docetaxel in un sito differente) sono state osservate nel sito di uno stravasato precedente (frequenza non nota).

La ritenzione di liquidi non era associata a episodi acuti di oliguria o ipotensione. Raramente sono stati riportati disidratazione ed edema polmonare.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Sono stati riportati casi di squilibrio elettrolitico e casi di iponatriemia, per lo più associati a disidratazione, vomito e polmonite. Sono state osservate ipokaliemia, ipomagnesemia e ipocalcemia, solitamente in associazione con disturbi gastrointestinali e in particolare con diarrea.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati alcuni casi di sovradosaggio. Non esiste un antidoto noto per il sovradosaggio di docetaxel. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere tenuto in un'unità specializzata e le funzioni vitali strettamente monitorate. In caso di sovradosaggio, ci si può aspettare un'esacerbazione degli eventi avversi. Le complicazioni principali che si aspettano in caso di sovradosaggio consistono in soppressione del midollo osseo, neurotossicità periferica e mucosite. I pazienti devono ricevere G-CSF terapeutico al più presto dopo evidenza di sovradosaggio. Devono essere intraprese altre misure sintomatiche appropriate, secondo necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria

farmacoterapeutica: taxani

Codice ATC: L01CD 02

Meccanismo d'azione

Il docetaxel è un farmaco antineoplastico che agisce favorendo l'aggregazione di tubulina in microtubuli stabili e inibisce la loro disaggregazione, portando così ad una notevole diminuzione di tubulina libera. Il legame di docetaxel ai microtubuli non altera il numero di protofilamenti.

Il docetaxel *in vitro* spezza il sistema microtubulare cellulare che è essenziale per le funzioni vitali della cellula quali la mitosi e l'interfase.

Effetti farmacodinamici

Il docetaxel *in vitro* è citotossico nei confronti di varie linee di cellule tumorali murine ed umane e di tumori umani asportati recentemente nelle prove clonogeniche effettuate. Il docetaxel raggiunge concentrazioni intracellulari elevate e durature. Inoltre il docetaxel è attivo su alcune delle linee cellulari, ma non tutte, che esprimono un eccesso di glicoproteina-p, codificata dal gene di resistenza a molti farmaci. *In vivo*, il docetaxel è indipendente dallo schema posologico e ha sperimentalmente un ampio spettro di azione nei confronti di tumori murini in stadio avanzato, e tumori umani innestati.

Efficacia clinica e sicurezza

Tumore della mammella

Docetaxel in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide: trattamento adiuvante.

Pazienti con tumore della mammella operabile linfonodo positivo (TAX 316)

I dati di uno studio multicentrico randomizzato in aperto sostengono l'impiego di docetaxel come trattamento adiuvante di pazienti con tumore della mammella linfonodo positivo operabile e KPS $\geq 80\%$, in età compresa tra 18 e 70 anni. In seguito alla stratificazione in base al numero di linfonodi positivi (1-3, 4+), 1491 pazienti sono state randomizzate a ricevere docetaxel 75 mg/m² somministrato 1 ora dopo doxorubicina 50 mg/m² e ciclofosfamide 500 mg/m² (braccio TAC), o doxorubicina 50 mg/m² seguita da fluorouracile 500 mg/m² e ciclofosfamide 500 mg/m² (braccio FAC). Entrambi i regimi sono stati somministrati una volta ogni 3 settimane per 6 cicli. Il docetaxel veniva somministrato mediante infusione di 1 ora, tutti gli altri medicinali venivano somministrati in bolo endovenoso al giorno 1. G-CSF veniva somministrato come profilassi secondaria alle pazienti che presentavano neutropenia complicata (neutropenia febbrile, neutropenia prolungata o infezione). Le pazienti del braccio TAC ricevevano una profilassi antibiotica con ciprofloxacina 500 mg per via orale o antibiotici equivalenti due volte al giorno per 10 giorni partendo dal giorno 5 di ciascun ciclo. In entrambi i gruppi, dopo l'ultimo ciclo di chemioterapia le pazienti positive per i recettori estrogenici e/o progestinici ricevevano tamoxifene 20 mg/die per 5 anni. Terapia radiante adiuvante veniva prescritta in accordo alle linee guida valide in ciascun centro partecipante ed è stata somministrata al 69% delle pazienti che hanno ricevuto TAC e al 72% delle pazienti che hanno ricevuto FAC. Sono state condotte due analisi ad interim ed una analisi finale. La prima analisi ad interim è stata pianificata 3 anni dopo l'arruolamento della metà delle pazienti. La seconda analisi ad interim è stata effettuata dopo aver registrato in totale 400 eventi DFS, che ha portato ad un

follow-up mediano di 55 mesi. L'analisi finale è stata condotta quando tutte le pazienti hanno raggiunto la visita di follow-up al decimo anno (tranne in caso di evento DFS o se perse prima al follow-up). La sopravvivenza libera da malattia (DFS) era l'endpoint primario di efficacia mentre la sopravvivenza globale (OS) era l'endpoint secondario di efficacia.

L'analisi finale è stata condotta con un follow-up mediano effettivo di 96 mesi. È stata dimostrata una sopravvivenza libera da malattia significativamente aumentata nel gruppo TAC rispetto al gruppo FAC. L'incidenza di recidiva a 10 anni è risultata ridotta nelle pazienti che avevano ricevuto TAC rispetto a quelle che avevano ricevuto FAC (39% vs 45% rispettivamente) ovvero una riduzione del rischio assoluto del 6% ($p = 0,0043$). La sopravvivenza globale a 10 anni è risultata anch'essa significativamente aumentata con TAC rispetto a FAC (76% vs 69% rispettivamente) ovvero una riduzione del rischio di morte assoluto del 7% ($p = 0,002$). Dato che il beneficio osservato nelle pazienti con 4 o più linfonodi non è stato statisticamente significativo per DFS e OS, il positivo rapporto beneficio/rischio per TAC nelle pazienti con 4 o più linfonodi non è stato pienamente dimostrato nell'analisi finale.

Globalmente, i risultati dello studio dimostrano un rapporto beneficio/rischio positivo per TAC rispetto a FAC.

I sottogruppi di pazienti trattati con TAC in accordo con i principali fattori prognostici definiti a priori sono stati analizzati:

Sottogruppi di pazienti	Numero di pazienti	Sopravvivenza libera da malattia			Sopravvivenza globale		
		Rapporto di rischio *	95% IC	p=	Rapporto di rischio *	95% IC	p=
N. di linfonodi positivi							
Globali	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

* un rapporto di rischio inferiore a 1 indica che TAC è associato ad una sopravvivenza libera da malattia e ad una sopravvivenza globale più lunghe rispetto a FAC

Pazienti con tumore della mammella operabile linfonodo negativo candidate alla chemioterapia (GEICAM 9805)

I dati di uno studio multicentrico, aperto, randomizzato supportano l'utilizzo di docetaxel per la terapia adiuvante in pazienti con tumore della mammella operabile linfonodo negativo candidati alla chemioterapia. Sono stati randomizzati 1060 pazienti a ricevere docetaxel 75 mg/m² somministrato 1 ora dopo doxorubicina 50 mg/m² e ciclofosfamide 500 mg/m² (539 pazienti nel braccio TAC), oppure doxorubicina 50 mg/m² seguita da fluorouracile 500 mg/m² e ciclofosfamide 500 mg/m² (521 pazienti nel braccio FAC) come terapia adiuvante nel tumore della mammella operabile linfonodo negativo ad elevato rischio di ricaduta secondo i criteri 1998 St. Gallen (dimensione tumorale > 2 cm e/o ER e PR negativo e/o elevato grado istologico/nucleare (grado 2 a 3) e/o età < 35 anni). Entrambi i trattamenti sono stati somministrati una volta ogni 3 settimane per 6 cicli. Docetaxel è stato somministrato come infusione di 1 ora, tutti gli altri farmaci sono stati somministrati per via

e.v. al giorno 1 ogni tre settimane. Una profilassi primaria con G-CSF è stata resa obbligatoria nel braccio TAC dopo la randomizzazione di 230 pazienti. L'incidenza di neutropenia, neutropenia febbrile ed infezione neutropenica di Grado 4 è risultata ridotta nei pazienti che hanno ricevuto una profilassi primaria con G-CSF (vedere paragrafo 4.8). In entrambi i gruppi di trattamento, dopo l'ultimo ciclo di chemioterapia, i pazienti con tumori ER+e/o PgR+ hanno ricevuto tamoxifene 20 mg una volta al giorno per un periodo fino a 5 anni. La terapia radiante adiuvante è stata somministrata come previsto dalle linee guida in vigore nei centri partecipanti ed è stata somministrata al 57,3% dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento TAC e al 51,2% dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento FAC.

Sono state effettuate un'analisi principale e un aggiornamento dell'analisi. L'analisi principale è stata effettuata quando tutti i pazienti avevano un periodo di follow-up maggiore di 5 anni (periodo di follow-up mediano di 77 mesi). L'aggiornamento dell'analisi è stata effettuata quando tutti i pazienti hanno raggiunto la visita di follow-up dei 10 anni (tempo mediano di follow-up di 10 anni e 5 mesi) (a meno che non abbiamo avuto un evento DFS o siano stati persi al follow-up precedentemente).

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da malattia (DSF) e l'endpoint secondario di efficacia era la sopravvivenza globale (OS).

Al tempo mediano di follow-up di 77 mesi è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da malattia per il braccio TAC rispetto al braccio FAC. I pazienti trattati con TAC hanno avuto una riduzione del 32% nel rischio di ricaduta rispetto a quelli trattati con FAC (rapporto di rischio = 0,68, 95% CI (0,49 -0,93), p = 0,01). Al tempo mediano di follow-up di 10 anni e 5 mesi, i pazienti trattati con TAC avevano una riduzione del rischio di ricadute del 16,5% rispetto a quelli trattati con FAC (rapporto di

rischio= 0,84, 95% CI (0,65- 1,08), p=0,1646). I dati DFS non erano statisticamente significativi ma erano ancora associati ad un trend positivo in favore del braccio TAC.

Al tempo mediano di follow up di 77 mesi la sopravvivenza globale (OS) è risultata più lunga nel braccio TAC con una riduzione del 24% del rischio di morte per i pazienti trattati con TAC rispetto a FAC (rapporto di rischio = 0,76, 95% CI (0,46-1,26, p=0,29). Tuttavia, la distribuzione della sopravvivenza globale non si è rilevata significativamente diversa tra i due gruppi.

Al tempo mediano di follow-up di 10 anni e 5 mesi, i pazienti trattati con TAC hanno avuto una riduzione del rischio di morte del 9% rispetto ai pazienti trattati con FAC (rapporto di rischio= 0,91, 95% CI (0,63-1,32)).

Il tasso di sopravvivenza era di 93,7% nel braccio TAC e di 91,4% nel braccio FAC al timepoint dell'ottavo anno di follow-up e di 91,3% nel braccio TAC e di 89% nel braccio FAC al timepoint del decimo anno di follow-up.

Il rapporto rischio beneficio positivo per TAC comparato con FAC rimane invariato.

Sono stati analizzati sottogruppi di pazienti trattati con TAC suddivisi secondo fattori prognostici maggiori definiti in modo prospettico (al tempo mediano di follow-up di 77 mesi) (vedere tabella sottostante):

Analisi di sottogruppi - Studio della terapia adiuvante nei pazienti con tumore della mammella linfonodo negati (Analisi Intent -to-Treat)

Sottogruppo di pazienti	Numero di pazienti nel gruppo TAC	Sopravvivenza libera da	
		Rapporto di rischio *	95% CI
Globale	539	0,68	0,49-0,93
Età categoria			
<50 anni	260	0,67	0,43-1,05
≥50 anni	279	0,67	0,43-1,05
Età categoria			
<35 anni	42	0,31	0,11-0,89
≥35 anni	497	0,73	0,52-1,01
Stato ormonali			
Negativo	195	0,7	0,45-1,1

Positivo	344	0,62	0,4-0,97
Dimensioni			
≤ 2 cm	285	0,69	0.43-1.1
>2 cm	254	0,68	0.45-1.04
Grado			
Grado 1	64	0,79	0,24-2,6
grado non			
Grado 2	216	0,77	0,46-1,3
Grado 3	259	0,59	0,39-0,9
Stato			
Pre-Menopausa	285	0,64	0,40-1
Post-Menopausa	254	0,72	0,47-1,12

*un rapporto di rischio (TAC/FAC) inferiore a 1 indica che TAC è associata ad una sopravvivenza libera da malattia più lunga rispetto a FAC.

Le analisi esplorative dei sottogruppi per la sopravvivenza libera da malattia nei pazienti rispondenti ai criteri 2009 St. Gallen per la chemioterapia - (popolazione ITT) sono state effettuate e sono presentate nella tabella sottostante:

Sottogruppi	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Rapporto di rischio Hazard-ratio	Valore p
Rispondenti alle indicazioni per la chemioterapia ^a				
No	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 - 1,459)	0,4593
Si	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 - 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamide

FAC = 5-fluorouracile, doxorubicina e ciclofosfamide

CI = intervallo di confidenza; ER =

recettore degli estrogeni PR = recettore del progesterone

^aER/PR-negativo o Grado 3 o dimensione tumorale >5 cm

Il rapporto di rischio è stato stimato con il Cox proportional hazard model utilizzando il gruppo di terapia come fattore.

Docetaxel in monoterapia

Sono stati condotti due studi comparativi randomizzati di fase III con docetaxel alle dosi raccomandate e con un regime di 100 mg/m² ogni 3 settimane, su pazienti con tumore metastatico della mammella, di cui 326 dopo fallimento di un trattamento con alchilanti e 392 dopo fallimento di un trattamento con antracicline.

Nelle pazienti nelle quali il trattamento con agenti alchilanti era risultato inefficace, il docetaxel è stato confrontato con doxorubicina (75 mg/m² ogni 3 settimane). Il docetaxel ha aumentato la percentuale di risposte (52% verso 37%, p=0,01) e diminuito il tempo di risposta (12 settimane verso 23 settimane, p = 0,007), senza variare il tempo di sopravvivenza globale (15 mesi per docetaxel verso 14 mesi per doxorubicina, p = 0,38) o il tempo di progressione (27 settimane per docetaxel verso 23 settimane per doxorubicina, p = 0,54). Tre pazienti trattate con docetaxel (2%) hanno dovuto sospendere il trattamento a causa di ritenzione di fluidi, mentre 15 pazienti in trattamento con doxorubicina (9%) hanno dovuto sospendere a causa di tossicità a livello cardiaco (tre decessi per insufficienza cardiaca congestizia).

Nelle pazienti nelle quali il trattamento con antracicline era risultato inefficace, il docetaxel è stato confrontato con la combinazione di mitomicina C e vinblastina (12 mg/m² ogni 6 settimane e 6 mg/m² ogni 3 settimane). Il docetaxel ha aumentato la percentuale di risposta (33% vs. 12%, p<0,0001), ha aumentato il tempo di progressione della malattia (19 settimane vs. 11 settimane, p=0,0004) ed ha aumentato il tempo di sopravvivenza globale (11 mesi vs. 9 mesi, p=0,01).

Il profilo di sicurezza di docetaxel nel corso di questi due studi di fase III era in linea con il profilo di sicurezza riscontrato negli studi di fase II (vedere paragrafo 4.8).

È stato condotto uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico di fase III di confronto tra docetaxel in monoterapia e paclitaxel nel trattamento del carcinoma della mammella avanzato in pazienti nelle quali la terapia precedente aveva già compreso un'antraciclina. Sono state randomizzate complessivamente 449 pazienti a ricevere o docetaxel in monoterapia 100 mg/m² in infusione di 1 ora oppure paclitaxel 175 mg/m² in infusione di 3 ore. I due trattamenti sono stati somministrati ogni 3 settimane.

Docetaxel ha prolungato il tempo alla progressione mediano (24,6

settimane vs 15,6 settimane; $p < 0,01$) e la sopravvivenza mediana (15,3 mesi vs 12,7 mesi; $p=0,03$) senza aver dimostrato un effetto sul tasso di risposta globale, endpoint primario dello studio

(32% vs 25%, $p=0,10$).

Sono stati osservati più eventi avversi di grado 3/4 con docetaxel in monoterapia (55,4%) rispetto a paclitaxel (23,0%).

Docetaxel in combinazione con doxorubicina

È stato condotto un ampio studio randomizzato di fase III su 429 pazienti con tumore metastatico, non pretrattate, che confrontava doxorubicina (50 mg/m²) in combinazione con docetaxel (75 mg/m²) (braccio AT) a doxorubicina (60 mg/m²) in combinazione con ciclofosfamide (600 mg/m²) (braccio AC). Entrambi i regimi sono stati somministrati il giorno 1 ogni tre settimane.

- il tempo alla progressione (TTP) è risultato significativamente aumentato nel braccio AT rispetto a quello del braccio AC, $p=0,0138$. Il TTP mediano è stato di 37,3 settimane (95%IC : 33,4 - 42,1) nel braccio AT e di 31,9 settimane (95%IC : 27,4 - 36,0) nel braccio AC.
- la percentuale di risposta globale (ORR) osservata è risultata significativamente più elevata nel braccio AT rispetto al braccio AC, $p=0,009$. La ORR è risultata del 59,3% (95% IC: 52,8 - 65,9) nel braccio AT rispetto al 46,5% (95%IC : 39,8 - 53,2) nel braccio AC.

In questo studio, il braccio AT ha evidenziato una maggiore incidenza, rispetto al braccio AC, di neutropenia grave (90% contro 68,6%), di neutropenia febbrile (33,3% contro 10%), di infezioni (8% contro 2,4%), di diarrea (7,5% contro 1,4%), di astenia (8,5% contro 2,4%), e di dolore (2,8% contro 0%). D'altra parte, il braccio AC ha mostrato una maggiore incidenza di anemia grave rispetto al braccio AT (15,8% contro 8,5%) e, in aggiunta, una maggiore incidenza di grave tossicità cardiaca; insufficienza cardiaca congestizia (3,8% contro 2,8%), diminuzione assoluta del LVEF $\geq 20\%$ (13,1 % contro 6,1%), diminuzione assoluta del LVEF $\geq 30\%$ (6,2% contro 1,1%). La morte tossica si è verificata in 1 paziente del braccio AT (insufficienza cardiaca congestizia) e in 4 pazienti del braccio AC (1 dovuta a shock settico e 3 dovute a insufficienza cardiaca congestizia).

In entrambi i bracci la qualità della vita, misurata con il questionario dell'EORTC è risultata paragonabile e stabile durante il trattamento e il follow-up.

Docetaxel in combinazione con trastuzumab

Docetaxel in combinazione con trastuzumab è stato valutato nel trattamento di pazienti con tumore della mammella metastatico con iperespressione di HER2 e che non hanno ricevuto precedenti

trattamenti chemioterapici per malattia metastatica. Sono state randomizzate 186 pazienti a docetaxel (100 mg/m²) con o senza trastuzumab; il 60% delle pazienti hanno ricevuto in precedenza una chemioterapia adiuvante con antracicline. Il docetaxel con trastuzumab era efficace nelle pazienti che avevano o non avevano ricevuto precedentemente terapia adiuvante con antracicline. Il test maggiormente utilizzato per determinare la positività di HER2 in questo studio clinico è stato la immunohistochimica (IHC). Per un numero minore di pazienti è stato utilizzato il test della ibridazione in situ in fluorescenza (FISH). In questo studio l'87% delle pazienti presentava una malattia che era IHC 3+, e il 95% delle pazienti arruolate aveva una malattia IHC 3+ e/o FISH positivo. I risultati di efficacia sono riepilogati nella seguente tabella:

Parametri	Docetaxel più trastuzumab ¹	Docetaxel ¹
Percentuale di risposta (95% IC)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durata mediana della risposta (in mesi)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
TTP mediano (in mesi) (95% IC)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Sopravvivenza mediana (in mesi) (95% IC)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP=tempo alla progressione; "ne" indica che non può essere stimato o che non è stato ancora raggiunto.

¹Popolazione intent-to-treat

² sopravvivenza mediana stimata

Docetaxel in combinazione con capecitabina

I dati di uno studio clinico di fase III multicentrico, randomizzato, controllato, supportano l'utilizzo di docetaxel in combinazione con capecitabina per il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico dopo fallimento di una chemioterapia citotossica che ha incluso un'antraciclina. In questo studio 255 pazienti sono state assegnate per randomizzazione al trattamento con docetaxel (75 mg/m² in infusione endovenosa di 1 ora ogni 3 settimane) e capecitabina (1250 mg/m² due volte al giorno per 2 settimane seguite da un intervallo di 1 settimana). 256 pazienti sono state assegnate per randomizzazione al trattamento con docetaxel da solo (100 mg/m² in infusione endovenosa di 1 ora ogni 3 settimane). La sopravvivenza è stata superiore nel braccio di combinazione

docetaxel + capecitabina ($p=0,0126$). La sopravvivenza mediana è stata di 442 giorni (docetaxel + capecitabina) rispetto a 352 giorni (docetaxel da solo). La percentuale di risposta obiettiva globale riscontrabile nell'intera popolazione randomizzata (valutazione dello sperimentatore) è stata di 41,6% (docetaxel + capecitabina) rispetto a 29,7% (docetaxel da solo); $p = 0,0058$. Il tempo alla progressione della malattia è stato superiore nel braccio di combinazione docetaxel + capecitabina ($p<0,0001$). Il tempo mediano alla progressione è stato di 186 giorni (docetaxel + capecitabina) rispetto a 128 giorni (docetaxel da solo).

Tumore del polmone non a piccole cellule

Pazienti precedentemente trattati con chemioterapici con o senza radioterapia

In uno studio clinico di fase III, in pazienti pre-trattati, il tempo di progressione (12,3 settimane contro 7 settimane) e la sopravvivenza globale sono significativamente aumentati con docetaxel a 75 mg/m^2 rispetto al Migliore Trattamento di Supporto (Best Supportive Care - BSC). La percentuale di sopravvivenza ad un anno è risultata significativamente superiore con docetaxel (40%) rispetto a BSC (16%).

In pazienti trattati con docetaxel a 75 mg/m^2 è stato fatto minore uso di analgesici a base di morfina ($p<0,01$), di analgesici non a base di morfina ($p<0,01$), di altri trattamenti correlati alla malattia ($p=0,06$) e radioterapia ($p<0,01$) rispetto a quelli trattati con BSC. Nei pazienti valutabili, la percentuale di risposta globale è stata del 6,8% e la durata media della risposta è stata di 26,1 settimane.

Docetaxel in combinazione con derivati del platino in pazienti mai trattati con chemioterapia

In uno studio di fase III, 1218 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule inoperabile di stadio IIIB o IV con Karnofsky Performance Status (KPS) di 70% e oltre, che non avevano ricevuto precedente chemioterapia per questa condizione, sono stati randomizzati a docetaxel (T) 75 mg/m^2 in infusione di un'ora seguita immediatamente da cisplatino (Cis) 75 mg/m^2 in 30-60 minuti ogni tre settimane (TCis), docetaxel 75 mg/m^2 in infusione di un'ora in combinazione con carboplatino (AUC $6 \text{ mg/ml}\cdot\text{min}$) in 30-60 minuti ogni tre settimane, oppure di vinorelbina (V) 25 mg/m^2 somministrata in 6-10 minuti ai giorni 1, 8, 15, 22 seguita da cisplatino 100 mg/m^2 somministrato il primo giorno del ciclo ripetuto ogni 4 settimane (VCis).

Nella tabella sotto riportata sono illustrati i dati di sopravvivenza, tempo medio alla progressione e tasso di risposta per due bracci dello studio:

	TCis	VCis	Analisi statistica
Sopravvivenza globale (endpoint)		n=4	
Sopravvivenza mediana (mesi)	11,3	10,1	Rapporto di rischio: 1,122 [97,2% IC:
Sopravvivenza a 1 anno (%)	46	41	Differenza tra i trattamenti: 5,4% [95% IC: -1,1; 12,0]
Sopravvivenza a 2 anni (%)	21	14	Differenza tra i trattamenti: 6,2% [95% IC: 0,2; 12,3]
Tempo mediano alla progressione (settimane):	22,0	23,0	Rapporto di rischio: 1,032 [95% IC:
Percentuale globale di risposta (%):	31,6	24,5	Differenza tra i trattamenti: 7,1% [95% IC: 0,7; 13,5]

*Corretto per confronti multipli e aggiustato per fattori di stratificazione (stadio della malattia e regione di trattamento) sulla base della popolazione dei pazienti valutabili.

Gli endpoint secondari comprendevano variazione nel dolore, valutazione globale della qualità della vita tramite EuroQoL-5D, scala dei sintomi del tumore polmonare (LCSS: Lung Cancer Symptom Scale) e cambiamento nel Karnofsky performance status. I risultati di questi endpoint hanno confermato i risultati degli endpoint primari.

Per la combinazione docetaxel/carboplatino, non è stato possibile dimostrare né equivalenza né non-inferiorità di efficacia nei confronti del trattamento di riferimento: la combinazione VCis.

Carcinoma della prostata

La sicurezza e l'efficacia di docetaxel in combinazione con prednisone o prednisolone nei pazienti affetti da carcinoma della prostata metastatico ormono-refrattario sono state valutate in uno studio randomizzato multicentrico di fase III. Sono stati randomizzati complessivamente 1006 pazienti con KPS \geq 60 nei seguenti gruppi terapeutici:

- Docetaxel 75 mg/m² ogni 3 settimane per 10 cicli.
- Docetaxel 30 mg/m² somministrato ogni settimana per le prime 5 settimane di un ciclo di 6 settimane per un totale di 5 cicli.
- Mitoxantrone 12 mg/m² ogni 3 settimane per 10 cicli.

Tutti i tre regimi terapeutici sono stati somministrati in combinazione con prednisone o prednisolone 5 mg due volte al giorno, di continuo.

I pazienti che hanno ricevuto docetaxel ogni tre settimane hanno dimostrato una sopravvivenza globale significativamente più prolungata rispetto ai pazienti trattati con mitoxantrone. L'aumento della sopravvivenza osservato nel gruppo trattato con docetaxel ogni settimana non è risultato statisticamente significativo rispetto al gruppo di controllo trattato con mitoxantrone. I parametri di efficacia ottenuti nei gruppi trattati con docetaxel rispetto al gruppo di controllo sono riassunti nella seguente tabella:

Endpoint	Docetaxel ogni 3	Docetaxel ogni	Mitoxantrone ogni 3
Numero dei pazienti	335	334	337
Sopravvivenza mediana (mesi)	18,9 (17,0-21,2)	17,4 (15,7-19,0)	16,5 (14,4-18,6)
95% IC	0,761 (0,619-	0,912 (0,747-	--
Rapporto di rischio 95%	0,936) 0,0094	1,113) 0,3624	--
Numero dei pazienti	291	282	300
Tasso di risposta del PSA** (%)	45,4 (39,5-51,3)	47,9 (41,9-53,9)	31,7 (26,4-37,3)
95% IC	0,0005	< 0,0001	--
Valore di p*			
Numero dei pazienti	153	154	157
Tasso di risposta del dolore (%)	34,6 (27,1-42,7)	31,2 (24,0-39,1)	21,7 (15,5-28,9)
95% IC	0,0107	0,0798	--
Valore di p*			
Numero di pazienti	141	134	137
Tasso di risposta del tumore (%)	12,1 (7,2-18,6)	8,2 (4,2-14,2)	6,6 (3,0-12,1)
95% IC	0,1112	0,5853	--

† log rank test stratificato

*Limite per la significatività statistica = 0,0175

**PSA: Prostata-Specific Antigen (Antigene specifico prostatico)

Dato che docetaxel ogni settimana ha presentato un profilo di sicurezza leggermente migliore rispetto a docetaxel ogni 3 settimane, è possibile che alcuni pazienti possano beneficiare della terapia settimanale con docetaxel.

Non è stata osservata una differenza statisticamente significativa per la Qualità della Vita Globale tra i gruppi di trattamento.

Adenocarcinoma gastrico

Uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto è stato condotto per valutare la sicurezza e l'efficacia di docetaxel nel trattamento dei pazienti con adenocarcinoma gastrico metastatico, compreso

l'adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, che in precedenza non avevano ricevuto chemioterapia per la malattia metastatica. Un totale di 445 pazienti con KPS>70 sono stati trattati con docetaxel (T) (75 mg/m² il giorno 1) in combinazione con cisplatino (C) (75 mg/m² il giorno 1) e 5-fluorouracile (F) (750 mg/m² al giorno per 5 giorni) oppure con cisplatino (100 mg/m² al giorno 1) e 5-fluorouracile (1000 mg/m² al giorno per 5 giorni). La durata di un ciclo di trattamento è stata di 3 settimane per il braccio TCF e 4 settimane per il braccio CF. Il numero mediano di cicli somministrati per paziente è stato di 6 (con un intervallo di 1-16) per il braccio TCF rispetto a 4 (con un intervallo di 1-12) per il braccio CF. Il tempo alla progressione (TTP) era l'endpoint primario. La riduzione di rischio di progressione è stata del 32,1% ed è stata associata con un TTP (p=0,0004) significativamente più lungo per il braccio TCF. La sopravvivenza globale è stata inoltre significativamente più lunga (p=0,0201) per il braccio TCF con una riduzione di rischio di mortalità del 22,7%. I risultati di efficacia sono riassunti nella seguente tabella:

Efficacia di docetaxel nel trattamento di pazienti con adenocarcinoma gastrico

Endpoint	TCF n=221	CF n=224
TTP mediano (mesi) (95% IC)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Rapporto di rischio (95% IC)	1,473 (1,189-1,825)	
Valore di p*	0,0004	
Sopravvivenza mediana (mesi) (95% IC)	9,2 (8,38-18,4)	8,6 (7,16-9,46)
Valutazione a 2 anni (%)	1,293 (1,041-1,606)	
Rapporto di rischio (95% IC)	0,0201	
Percentuale di risposta globale (CR+PR) (%)	36,7	25,4
Valore di p	0,0106	
Progressione come migliore	16,7	25,9

* log rank test non stratificato

Le analisi dei sottogruppi per età, sesso e razza hanno favorito in maniera consistente il braccio TCF rispetto al braccio CF.

Un'analisi aggiornata della sopravvivenza condotta con un tempo mediano di follow-up di 41,6 mesi non ha più mostrato una differenza statisticamente significativa, anche se sempre in favore del regime TCF ed ha evidenziato che il beneficio di TCF rispetto a CF è evidente fra i 18 e i 30 mesi di follow up.

In generale, la qualità della vita (QoL) ed i risultati clinici sui benefici hanno costantemente indicato un miglioramento in favore del braccio TCF. I pazienti trattati con TCF hanno avuto un tempo più lungo al peggioramento dello stato della salute del 5% sul questionario QLQ- C30 ($p=0,0121$) ed un tempo più lungo al peggioramento definitivo del Karnofsky performance status ($p=0,0088$) a confronto con i pazienti trattati con CF.

Tumore della testa e del collo

- Chemioterapia da induzione seguita da radioterapia (TAX323)
La sicurezza e l'efficacia di docetaxel nel trattamento di induzione dei pazienti con carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (SCCHN) sono state valutate in uno studio randomizzato in aperto, multicentrico di fase III (TAX323). In questo studio, 358 pazienti con SCCHN localmente avanzato inoperabile con WHO performance status 0 - 1, sono stati randomizzati a uno dei due bracci di trattamento. I pazienti nel braccio con docetaxel hanno ricevuto docetaxel (T) 75 mg/m² seguito da cisplatino (P) 75 mg/m² seguito da 5-fluorouracile (F) 750 mg/m² al giorno come infusione continua per 5 giorni. Questo schema posologico veniva somministrato ogni tre settimane per 4 cicli nel caso in cui si osservava anche una minima risposta (≥ 25 % riduzione nella dimensione del tumore misurata bidimensionalmente) osservata dopo 2 cicli. Alla fine della chemioterapia, con un intervallo minimo di 4 settimane e massimo di 7 settimane, i pazienti per i quali la patologia non progrediva ricevevano la radioterapia (RT) in accordo con le linee guida istituzionali per 7 settimane (TPF/RT). I pazienti nel braccio di confronto hanno ricevuto cisplatino (P) 100 mg/m² seguito da 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m² al giorno per 5 giorni. Questo schema posologico è stato somministrato ogni tre settimane per 4 cicli nel caso in cui si fosse osservata almeno una risposta minima (≥ 25 % riduzione del tumore misurato bidimensionalmente) dopo 2 cicli. Alla conclusione della chemioterapia, con un intervallo minimo di 4 settimane e un intervallo massimo di 7 settimane, i pazienti nei quali la malattia non era progredita hanno ricevuto la radioterapia (RT) secondo la linea guida di riferimento per 7 settimane (PF/RT). La terapia locoregionale con radiazioni è stata applicata ad una frazione convenzionale (1,8 Gy-2,0 Gy una volta al giorno, 5 giorni alla settimana per un totale da 66 a 70 Gy), o a regimi accelerati/iperfrazionati della radioterapia (due volte al giorno, con un intervallo minimo di frazioni di 6 ore, 5 giorni per settimana). Un totale di 70 Gy è stato raccomandato per i regimi accelerati e 74 Gy per gli schemi iperfrazionati. La resezione chirurgica è permessa dopo la chemioterapia, prima o dopo la radioterapia. I pazienti del braccio TPF hanno ricevuto per via orale come profilassi antibiotica ciprofloxacina 500 mg due volte al giorno per 10 giorni iniziando il giorno 5 di ogni ciclo, o equivalente. L'endpoint primario in questo studio, la sopravvivenza libera alla progressione (progression-free survival -PFS), è risultata significativamente più lunga nel braccio

TPF rispetto al braccio PF, $p=0,0042$ (PFS mediano: rispettivamente, 11,4 vs. 8,3 mesi) con un tempo mediano di 33,7 mesi. La sopravvivenza mediana era inoltre significativamente più lunga per il braccio TPF rispetto al PF (OS mediano: rispettivamente, 18,6 vs. 14,5 mesi) con una riduzione del rischio di mortalità del 28%, $p=0,0128$. I risultati di efficacia sono presentati nella tabella che segue:

Efficacia di docetaxel nel trattamento di induzione dei pazienti SCCHN localmente avanzato inoperabile (Intent-to-Treat Analysis)

Endpoint	Docetaxel+ Cis+5-FU n=177	Cis+5- FU n=18
Sopravvivenza mediana libera da progressione (mesi)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Rapporto di rischio modificato (95% IC)	0,70 (0,55-0,89)	
Valore di p*	0,0042	
Sopravvivenza mediana (mesi) (95% IC)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-
Rapporto di rischio (95% IC)	0,72 (0,56-0,93)	
Valore di p**	0,0128	
Migliore risposta globale alla (%) (95% IC)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
Valore di p***	0,006	
Migliore risposta globale al studio [chemioterapia +/- (95% IC)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-
Valore di p***	0,006	
Durata mediana della risposta alla chemioterapia ± radioterapia (95% IC)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-
Rapporto di rischio (95% IC)	0,72 (0,52-0,99)	
Valore di p**	0,0457	

Un rapporto di rischio inferiore a 1 a favore dell'associazione docetaxel + cisplatino + 5 -FU

* Modello Cox (aggiustamento per sito del tumore primario, stadiazione su T e N e PS- WHO)

** Logrank test

*** Chi-square test

Parametri per definire la qualità della vita

I pazienti trattati con TPF manifestavano significativamente una diminuzione del deterioramento della loro salute globale in confronto a quelli trattati con PF ($p=0,01$, impiegando la scala EORTC QLQ-C30).

Parametri per definire i benefici clinici

La scala dello stato di performance, per testa e collo (PSS-HN) che ha inteso misurare la comprensione della parola, la possibilità di mangiare in pubblico e la normalità della dieta, è risultata significativamente a favore del braccio TPF rispetto al braccio PF.

Il tempo mediano al primo deterioramento della condizione dello stato di performance del WHO era significativamente più lungo nel braccio TPF in confronto al braccio PF. La scala di intensità del dolore segna un miglioramento durante il trattamento in entrambi i gruppi, questo sta ad indicare che la gestione del dolore è adeguata.

- *Chemioterapia di induzione seguita da chemio-radioterapia (TAX 324)*

La sicurezza e l'efficacia del docetaxel nel trattamento di induzione dei pazienti con carcinoma della testa e del collo a cellule squamose (SCCHN) localmente avanzato sono state valutate in uno studio clinico multicentrico randomizzato in aperto, di fase III (TAX 324). In questo studio, 501 pazienti, con SCCHN localmente avanzato con stato di performance della WHO 0 o 1, sono stati randomizzati ad uno dei due bracci. La popolazione in studio ha compreso anche pazienti tecnicamente inoperabili, pazienti con una bassa probabilità di riuscita della resezione chirurgica, e pazienti che ambivano ad una conservazione dell'organo. La valutazione del profilo di sicurezza e di efficacia ha considerato solamente gli endpoints di sopravvivenza e la riuscita nella conservazione dell'organo non è stata formalmente considerata. I pazienti trattati con docetaxel hanno ricevuto docetaxel (T) 75 mg/m² in infusione endovenosa il giorno 1 seguito dal cisplatino (P) 100 mg/m² somministrato in infusione endovenosa di durata da 30 minuti a tre ore, seguita da infusione endovenosa continua di 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m²/die dal giorno 1 al giorno 4. I cicli sono stati ripetuti ogni tre settimane per 3 cicli. Tutti i pazienti che non avevano progressione di malattia dovevano ricevere la chemio-radioterapia (CRT) come da protocollo (TPF/CRT). I pazienti nel braccio di confronto hanno ricevuto cisplatino (P) 100 mg/m² somministrato in infusione di durata da 30 minuti a tre ore il giorno 1, seguito da 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m²/day dal giorno 1 al giorno 5. I cicli sono stati ripetuti ogni tre settimane per 3 cicli. Tutti i pazienti che non avevano progressione di malattia dovevano ricevere CRT come da protocollo (PF/CRT).

I pazienti in entrambi i bracci di trattamento hanno ricevuto 7 settimane di CRT dopo chemioterapia di induzione con un intervallo minimo di 3 settimane e non più lungo di 8 settimane dopo l'inizio dell'ultimo ciclo (dal giorno 22 al giorno 56 dell'ultimo ciclo). Durante la radioterapia, il carboplatino (AUC 1,5) è stato somministrato settimanalmente in infusione endovenosa di un'ora per un massimo di 7 dosi. La radiazione è stata somministrata con uno strumento ad alto voltaggio utilizzando il frazionamento

giornaliero (2 Gy per giorno, 5 giorni per settimana per 7 settimane, per una dose cumulativa di 70-72 Gy). La chirurgia nel sito primario del tumore e/o del collo poteva essere presa in considerazione in qualsiasi momento dopo il completamento della CRT. Tutti i pazienti in studio nel braccio con docetaxel hanno ricevuto una profilassi antibiotica. L'endpoint primario di efficacia di questo studio, la sopravvivenza globale (OS) è stata significativamente più lunga (log-rank test, $p = 0,0058$) con il regime contenente docetaxel rispetto al PF (mediana OS: 70,6 rispetto a 30,1 mesi rispettivamente) con un 30% di riduzione del rischio di morte rispetto a PF (rapporto di rischio (HR) = 0,70, 95% intervallo di confidenza (IC) = 0,54-0,90) ad un follow-up mediano di 41,9 mesi. L'endpoint secondario, PFS, ha dimostrato una riduzione del rischio di progressione o morte del 29% ed un miglioramento del PFS mediano di 22 mesi (35,5 mesi per TPF e 13,1 per PF). Questo è stato anche statisticamente significativo con un HR di 0,71, 95% IC 0,56-0,90; log-rank test $p = 0,004$. I risultati sull'efficacia sono presentati nella tabella seguente:

Efficacia di docetaxel nel trattamento di induzione dei pazienti con SCCHN localmente avanzato (Analisi Intent-to-Treat)

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Sopravvivenza globale mediana (mesi) (95% IC)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Rapporto di rischio: (95% IC)	0,70 (0,54-0,90)	
Valore di p^*	0,0058	
PFS mediana (mesi) (95% IC)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 - 20,2)
Rapporto di rischio: (95% IC)	0,71 (0,56 - 0,90) 0,004	
Migliore risposta globale alla chemioterapia (CR + PR) (%) (95% IC)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
Valore di p^{***}	0,070	
Migliore risposta globale al trattamento (CR + PR) [chemioterapia +/- chemioradioterapia] (%) (95%IC)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
Valore di p^{***}	0,209	

Un rapporto di rischio inferiore a 1 è a favore dell'associazione

docetaxel + cisplatino + fluorouracile

*aggiustamento del log-rank test

**aggiustamento del log-rank test, nessun aggiustamento per comparazioni multiple

***Chi square test, nessun aggiustamento per comparazioni multiple NA-non applicabile

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha concesso una deroga dall'obbligo di fornire i risultati di studi con Docetaxel in tutti i sottogruppi di pazienti della popolazione pediatrica nel carcinoma della mammella, cancro del polmone non a piccole cellule, carcinoma della prostata, carcinoma gastrico e tumore della testa e del collo, escluso il carcinoma nasofaringeo tipo II e III meno differenziato (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'utilizzo pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La farmacocinetica di docetaxel è stata studiata in pazienti con tumore dopo somministrazione di 20-115 mg/m² in studi di fase I. Il profilo cinetico di docetaxel non è dose-dipendente ed è consistente con un modello farmacocinetico a tre compartimenti, con emivite per le fasi α , β , e γ rispettivamente di 4 min, 36 min e 11,1 ore. La fase tardiva è in parte dovuta ad un efflusso relativamente lento di docetaxel dal compartimento periferico.

Distribuzione

Dopo la somministrazione di 100 mg/m² per infusione di un'ora è stato ottenuto un livello medio di picco plasmatico di 3,7 $\mu\text{g/ml}$ con una corrispondente AUC di 4,6 h. $\mu\text{g/ml}$. Valori medi di clearance totale e volume di distribuzione allo steady state erano rispettivamente 21 l/h/m² e 113 l. Le variazioni interindividuali della clearance totale sono state di circa il 50%. Il docetaxel si lega alle proteine plasmatiche per oltre il 95%.

Eliminazione

Uno studio con ¹⁴C-docetaxel è stato condotto in tre pazienti con tumore. Il docetaxel era eliminato sia nelle urine sia nelle feci tramite metabolismo ossidativo del gruppo estere ter- butilico mediato dal citocromo P450; entro sette giorni, circa il 6% e il 75% della radioattività somministrata viene escreta rispettivamente attraverso le urine e le feci. L'80% circa della radioattività riscontrata nelle feci è escreta entro le prime 48 ore sotto forma del principale metabolita inattivo e tre metaboliti minori inattivi e quantità molto piccole del farmaco immodificato.

Popolazioni speciali

Età e sesso

Uno studio di farmacocinetica di popolazione è stato eseguito con docetaxel su 577 pazienti. I parametri farmacocinetici calcolati attraverso il modello erano molto vicini a quelli osservati negli studi di fase I. La farmacocinetica del docetaxel non è stata modificata dall'età o dal sesso del paziente.

Compromissione epatica

In un piccolo numero di pazienti (n= 23) con risultati biochimici che suggerivano una compromissione epatica da lieve a moderata (ALT, AST $\geq 1,5$ volte il limite superiore normale, associate a fosfatasi alcalina $\geq 2,5$ volte il limite superiore normale), la clearance totale è diminuita in media del 27% (vedere il paragrafo 4.2).

Ritenzione di liquidi

La clearance del docetaxel non era modificata nei pazienti con ritenzione di fluidi lieve o moderata. Non sono disponibili dati in pazienti con ritenzione di fluidi grave.

Terapia di associazione

Doxorubicina

Quando usato in combinazione, il docetaxel non influenza la clearance della doxorubicina e i livelli plasmatici del doxorubicinolo (un metabolita della doxorubicina). La farmacocinetica del docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamida non era influenzata dalla loro co- somministrazione.

Capecitabina

Uno studio di fase I sulla valutazione degli effetti di capecitabina sulla farmacocinetica di docetaxel e viceversa ha dimostrato che non vi è alcun effetto di capecitabina sulla farmacocinetica di docetaxel (C_{max} e AUC) e che non vi è alcun effetto di docetaxel sulla farmacocinetica di un metabolita rilevante di capecitabina il 5'-DFUR.

Cisplatino

La clearance di docetaxel nella terapia di combinazione con cisplatino è stata simile a quella osservata durante la monoterapia. Il profilo farmacocinetico di cisplatino somministrato poco dopo l'infusione di docetaxel è simile a quello osservato con cisplatino da solo.

Cisplatino e 5-fluorouracile

La somministrazione combinata di docetaxel, cisplatino e 5-fluorouracile in 12 pazienti con tumori solidi non ha avuto influenza sulla farmacocinetica di ogni singolo farmaco.

Prednisone e desametasone

L'effetto del prednisone sulla farmacocinetica di docetaxel somministrato con una premedicazione standard con desametasone è stato studiato in 42 pazienti.

Prednisone

Non è stato osservato alcun effetto del prednisone sulla farmacocinetica di docetaxel.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La potenzialità cancerogena di docetaxel non è stata studiata.

Il docetaxel si è dimostrato mutageno *in vitro* nel test di aberrazioni cromosomiche e nel test del micronucleo in cellule CHO-K1 e *in vivo* nel test del micronucleo nel topo. Tuttavia, il docetaxel non è mutageno nel test di Ames o nel test di mutazione genica CHO/HGPRT. Questi risultati sono consistenti con l'attività farmacologica di docetaxel.

Effetti indesiderati sugli organi genitali maschili, osservati nel corso di studi di tossicità nei roditori, suggeriscono che docetaxel può danneggiare la fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico
Etanolo anidro
Macrogol 300
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli elencati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità Flaconcino
integro: 36 mesi
Dopo diluizione

Dopo diluizione in sodio cloruro 0,9% oppure in glucosio al 5% la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 4 ore quando conservato a temperatura inferiore a 25°C. Da un punto di vista

microbiologico, la soluzione per infusione deve essere impiegata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, le condizioni e i tempi di conservazione in uso prima dell'utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non superano le 24 ore tra 2°C e 8°C tranne nei casi in cui la diluizione avviene in condizioni di asepsi controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a una temperatura inferiore a 25°C.

Per proteggere il medicinale dalla luce conservare il flaconcino nella sua confezione originale.

Per le modalità di conservazione del medicinale diluito, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini (vetro trasparente tipo I con o senza rivestimento ONCO-TAIN®) da 2 ml, 8 ml o 16 ml con chiusure elastomeriche clorobutiliche e sigillo in alluminio e cappuccio flip-off

Confezioni: 1 x 2 ml, 1 x 8 ml or 1 x 16 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Docetaxel Pfizer è un farmaco antineoplastico e, come con altri prodotti potenzialmente tossici, si deve usare cautela nel maneggiarlo e nel preparare la soluzione di Docetaxel Pfizer.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Linee guida per la manipolazione e lo smaltimento in sicurezza dei farmaci antineoplastici

Preparazione

Devono essere consultate le linee guida locali sulla preparazione e manipolazione sicura dei farmaci.

I farmaci citotossici devono essere preparati e manipolati solo da personale adeguatamente addestrato sulla gestione sicura di tali preparati. Il personale in stato di gravidanza non deve manipolare farmaci citotossici.

Il personale tutto che manipola agenti citotossici deve essere protetto in maniera adeguata con adatti dispositivi personali di protezione compreso i guanti protettivi monouso, occhiali protettivi, maschere e camici con maniche lunghe. La preparazione e la manipolazione delle soluzioni devono avvenire in zone stabilite.

Contaminazione

In caso di contatto con la cute, lavare accuratamente la zona affetta con acqua e sapone, avendo cura di non causare abrasione alla cute. Può essere utilizzata una crema blanda per trattare il dolore urente transitorio cutaneo. In caso di contatto con gli occhi, irrigare con abbondante acqua o con soluzione di sodio cloruro allo 0,9%. Chiedere la consulenza medica.

In caso di fuoriuscita accidentale, il personale addestrato che indossa adatti indumenti protettivi deve rimuovere la maggior parte possibile del materiale impiegando adatti kit per la raccolta di farmaci citotossici o adatto materiale assorbente. L'area deve essere sciacquata con abbondante acqua. Tutti i materiali per la pulizia contaminati devono essere eliminati come dettagliato di seguito.

Smaltimento

Tutti i materiali contaminati (compresi gli oggetti taglienti, contenitori, materiali assorbenti, soluzioni residue, ecc.) devono essere riposti in buste o in contenitori rigidi sigillati per lo smaltimento e inceneriti secondo le procedure locali per la distruzione dei materiali pericolosi.

Istruzioni per la preparazione

Consultare il paragrafo 6.3 Periodo di validità.

Ispezionare visivamente prima dell'uso. Devono essere impiegate solo soluzioni limpide senza particelle visibili. **Deve essere diluito prima dell'uso.**

Non è raccomandato il contatto tra Docetaxel Pfizer e apparecchiature o dispositivi medici plasticizzati in PVC impiegati per la preparazione delle soluzioni per infusione. Al fine di ridurre il rischio di esposizione del paziente al plasticizzante DEHP (di-2-etilesil ftalato), che potrebbe essere rilasciato dalle sacche o dai set di infusione in PVC, Docetaxel Pfizer deve essere conservato in flaconi (di vetro, di polipropilene) o in sacche di plastiche (polipropilene, poliolefine) e somministrato tramite set di somministrazione rivestiti internamente di polietilene.

Iniettare il volume richiesto in una sacca per infusione o in un flacone da 250 ml contenente una delle seguenti soluzioni:

- Sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%)
- Glucosio 50 mg/ml (5%)

Nel caso in cui fosse richiesta una dose di docetaxel maggiore di 200 mg, impiegare un veicolo infusionale di volume maggiore così da ottenere una concentrazione di docetaxel non superiore a

0,74 mg/ml.

Compatibilità: non si raccomanda di miscelare docetaxel con altri farmaci.

Somministrazione: per le istruzioni sulla somministrazione consultare il paragrafo 4.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 Latina

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOCETAXEL PFIZER:

039627017 - "10MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" 1 FLACONCINO IN VETRO DA 2ML

039627029 - "10MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" 1 FLACONCINO IN VETRO DA 8ML

039627031 - "10MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE ENDOVENOSA" 1 FLACONCINO IN VETRO DA 16ML

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

11/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO