

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di concentrato contiene 20 mg di docetaxel (come triidrato).

Un flaconcino da 1 ml di concentrato contiene 20 mg di docetaxel.

Eccipienti con effetti noti:

Un flaconcino di concentrato contiene 0,5 ml di etanolo anidro (395 mg).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Il concentrato è una soluzione di colore da giallo-chiaro a giallo-bruno.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tumore della mammella

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

Docetaxel Zentiva in associazione 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 Zentiva in associazione 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 una antraciclina.

Tumore non a piccole cellule del polmone

Docetaxel Zentiva 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 Zentiva in associazione con cisplatino è indicato per il trattamento di pazienti con tumore non a piccole cellule del polmone non operabile, localmente avanzato o metastatico che non hanno ricevuto precedenti chemioterapie per questa condizione.

Carcinoma prostatico

Docetaxel Zentiva in associazione con prednisone o prednisolone è indicato nella terapia dei pazienti con carcinoma della prostata metastatico ormono-refrattario.

Adenocarcinoma gastrico

Docetaxel Zentiva in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile è indicato per il trattamento dei pazienti con adenocarcinoma gastrico metastatico, compreso l'adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, che non hanno in precedenza ricevuto chemioterapia per la malattia metastatica.

Tumore della testa e del collo

Docetaxel Zentiva in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile è indicato per il trattamento di induzione dei pazienti con carcinoma a cellule squamose localmente avanzato della testa e del collo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia:

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

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

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 ciclofosfamida 500 mg/m² ogni 3 settimane per 6 cicli (regime TAC) (vedere anche Adattamento della dose 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 il dosaggio raccomandato di docetaxel è di 75 mg/m² ogni tre settimane, in associazione con capecitabina alla dose di 1250 mg/m² due volte al giorno (entro 30 minuti dopo il pasto) per 2 settimane seguite da un intervallo di 1 settimana. Per il calcolo della dose di capecitabina secondo la superficie corporea, vedere 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 è docetaxel 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 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 il giorno 1), seguita da 5-fluorouracile 750 mg/m² al giorno somministrato in infusione continua di 24 ore per 5 giorni, a partire dalla fine dell'infusione di cisplatino. Il trattamento è ripetuto ogni tre settimane. I pazienti devono ricevere una premedicazione con antiemetici ed un'adeguata idratazione per la somministrazione del cisplatino. Deve essere fatta la profilassi con G-CSF in modo tale da attenuare il rischio di tossicità ematologiche (vedere inoltre Adattamento della dose durante il trattamento).

Tumore della testa e del collo.

I pazienti devono ricevere antiemetici come premedicazione ed un'idratazione adeguata (prima e dopo la somministrazione del cisplatino). La profilassi con G-CSF può essere fatta in modo tale da attenuare il rischio di tossicità ematologiche. Tutti i pazienti trattati 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 consigliata 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 chemioradioterapia (TAX 324)
Per il trattamento di induzione dei pazienti con carcinoma localmente avanzato della testa e del collo a cellule squamose (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 di 30 minuti fino a tre ore, seguito da 5-fluorouracile 1000 mg/m² al giorno, somministrato in infusione continua di 1 - 4 giorni. Questo schema posologico viene somministrato ogni tre settimane per tre cicli. Dopo la chemioterapia, i pazienti devono ricevere la chemio-radioterapia.

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

Adattamento della posologia durante il trattamento:

Generale

Il 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, neutrofili < 500 /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 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 ciclofosfamide (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 una 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 ed il cui nadir della conta piastrinica nel precedente ciclo di terapia è stato < 25.000 cellule/mm³, o in pazienti che manifestano neutropenia febbrile, o in pazienti con grave tossicità non ematologica, 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 una 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 una tossicità di Grado 2, oppure la prima comparsa di una 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 siano ritornati ad un livello > 1.500 cellule/mm³ e le piastrine siano ritornate ad un livello > 100.000 cellule/mm³.

Interrompere il trattamento se queste tossicità persistono (vedere paragrafo 4.4).

Modifiche della dose raccomandate 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: ridurre la dose di docetaxel del 20%.
Diarrea di grado 4	Primo episodio: ridurre le dosi del docetaxel e del 5-FU del 20%. Secondo episodio: interrompere il trattamento.
Stomatiti/mucositi 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 dose del docetaxel del 20%.
Stomatiti/mucositi di grado 4	Primo episodio: interrompere il solo 5-FU, in tutti i cicli successivi. Secondo episodio: ridurre la dose di docetaxel del 20%.

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

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

Popolazioni particolari:

Pazienti con insufficienza 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 e fosfatasi alcalina maggiore di 2,5 volte il limite superiore normale, la dose di docetaxel raccomandata è 75 mg/m² (vedere 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 maggiore di 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 consigliata ed il docetaxel non deve essere usato a meno che non sia strettamente indicato. Non sono disponibili dati in pazienti con insufficienza epatica trattati con docetaxel in associazione nelle altre indicazioni.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Docetaxel Zentiva 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 Zentiva 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 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.

Pazienti con una conta iniziale di neutrofili < 1.500 cellule/mm³.

Pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Le controindicazioni per gli altri farmaci 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 dì (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 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 non devono essere trattati di nuovo con docetaxel finché il valore dei neutrofili sia ritornato a ≥ 1.500 cellule/mm³ (vedere paragrafo 4.2).

Nel caso di neutropenia grave (< 500 cellule/mm³ per sette o più giorni) durante il trattamento con docetaxel si raccomanda una riduzione della dose nei cicli successivi di terapia o l'uso di appropriate misure sintomatiche (vedere 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 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 paragrafi 4.2 e 4.8).

Reazioni gastrointestinali

Si raccomanda cautela nei pazienti con neutropenia, particolarmente a rischio di sviluppare complicanze gastrointestinali. Benchè 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. Pazienti che hanno avuto una precedente reazione di ipersensibilità a paclitaxel possono essere a rischio di sviluppare una reazione di ipersensibilità a docetaxel, inclusa una reazione di ipersensibilità più severa. Questi pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione 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 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 anche a radioterapia.

Se appaiono nuovi sintomi polmonari o se i sintomi già esistenti dovessero peggiorare, i pazienti devono essere tempestivamente esaminati, strettamente monitorati, e trattati adeguatamente. E' raccomandata la sospensione della terapia con docetaxel fino a quando non è 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/m^2 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/m^2 e i test di funzionalità epatica devono essere eseguiti prima di iniziare il trattamento e prima di ogni ciclo (vedere 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 fosfatasi alcalina superiore di 6 volte

il limite superiore normale non si può raccomandare una riduzione di dosaggio e 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 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 consigliata ed il docetaxel non dovrebbe 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 grave compromissione renale sottoposti a terapia con docetaxel.

Sistema nervoso

La comparsa di neurotossicità periferica grave richiede riduzione della dose (vedere 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 severa ed è stata associata a decessi (vedere 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 riportati 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 (vedi paragrafo 4.8).

Altro

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

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

Ulteriori precauzioni per il trattamento adiuvante del tumore della mammella

Neutropenia complicata

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

paragrafo 4.2).

Eventi avversi 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

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

Leucemia

In pazienti trattate con docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamide (TAC) il rischio di mielodisplasia ritardata o leucemia mieloide richiede un follow-up ematologico.

Pazienti con 4 o più linfonodi positivi

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

Anziani

Sono disponibili dati limitati su pazienti di età superiore a 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 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 oltre il 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 oltre il 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 associazione 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 anziani in confronto a quelli più giovani. L'incidenza degli eventi avversi è stata più elevata nelle persone anziane rispetto a quelle giovani. L'incidenza dei seguenti eventi avversi (di tutti i gradi): letargia, stomatite ed infezione neutropenica si è verificata con una frequenza $\geq 10\%$ nei pazienti con 65 o più anni rispetto ai pazienti più giovani.

Gli anziani trattati con TCF devono essere monitorati molto attentamente.

Eccipienti

Questo medicinale contiene 50 vol% di etanolo anidro (alcol), vale a dire fino a 395 mg di etanolo anidro per flaconcino, equivalenti a 10 ml di birra o 4 ml di vino.

Dannoso per chi soffre di alcolismo.

La presenza di etanolo è da considerare anche in caso di gravidanza o allattamento, nel trattamento di bambini e popolazioni ad alto rischio come i pazienti epatopatici o epilettici.

Devono essere considerati possibili effetti sul sistema nervoso centrale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il metabolismo del docetaxel può essere modificato dalla co-somministrazione di composti che inducono o inibiscono il citocromo P450-3A o che vengono da questo metabolizzati (e possano perciò inibire competitivamente l'enzima), quali ciclosporine, ketoconazolo e eritromicina. Di conseguenza, usare cautela nella gestione di pazienti in trattamento 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 il trattamento 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 alla diminuzione del 49% della clearance del docetaxel.

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

Docetaxel è altamente legato alle proteine (> del 95%). Anche se non è stata studiata specificatamente la possibile interazione *in vivo* tra docetaxel e terapie concomitanti, le interazioni *in vitro* tra farmaci fortemente 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 desametasone non modifica il legame proteico di docetaxel. Docetaxel non influenza il legame della digitossina.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono informazioni sull'uso di docetaxel nella donna in gravidanza. In studi effettuati sul ratto e sul coniglio, docetaxel risulta embriotossico e fetotossico e riduce la fertilità nel ratto. Come per altri medicinali citotossici, il docetaxel può provocare danno fetale se somministrato a donne in gravidanza. Per questo motivo 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 una gravidanza e di avvisare immediatamente il loro medico nel caso in cui ciò avvenga.

Allattamento

Il docetaxel è una sostanza lipofila ma non è noto se venga escreto nel latte materno. Di conseguenza, data la potenziale insorgenza di reazioni avverse nel lattante, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con docetaxel.

Contracezione in maschi e femmine

Durante il trattamento deve essere adottato un efficace metodo contraccettivo.

Fertilità

In studi non clinici, docetaxel ha effetti genotossici e può alterare la fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, agli uomini in trattamento con docetaxel si raccomanda di non procreare durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento e di informarsi sulla conservazione dello sperma prima del 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 o di utilizzare macchinari. La quantità di alcol contenuta in questo medicinale e gli effetti indesiderati del prodotto possono compromettere la capacità di guidare o usare macchinari (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Pertanto, i pazienti devono essere avvisati dell'impatto potenziale della quantità di alcol e degli effetti indesiderati del prodotto 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

Sintesi 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 100 mg/m² e 75 mg/m² di docetaxel rispettivamente come monoterapia.
- 258 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con doxorubicina.
- 406 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con cisplatino.
- 92 pazienti trattati con docetaxel in associazione con trastuzumab.
- 255 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con capecitabina.
- 332 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione 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 associazione con doxorubicina e ciclofosfamida (vengono presentati gli effetti indesiderati correlati al trattamento clinicamente rilevanti).
- 300 pazienti con adenocarcinoma gastrico (221 nello studio di fase III e 79 nello studio di fase II) trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (si sono verificati degli effetti indesiderati clinicamente importanti legati al trattamento).
- 174 pazienti con tumore della testa e del collo trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (si sono verificati degli effetti indesiderati clinicamente importanti legati al trattamento).

Tali reazioni sono state descritte con i criteri NCI Common Toxicity Criteria (grado 3 = G3; grado 3-4 = G3/4; grado 4 = G4) e con i termini COSTART e MedDRA. Le frequenze sono definite come: molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rari ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rari ($< 1/10.000$); non noti (non possono essere stimati dai dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le reazioni avverse riportate più di frequente durante l'uso del solo docetaxel sono: neutropenia (reversibile e non cumulativa; il giorno medio al nadir era il giorno 7 e la durata media della neutropenia grave (< 500 cellule/mm³) era di 7 giorni), anemia, alopecia, nausea, vomito, stomatiti, diarrea ed 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 seri (40% vs 31%) e di eventi avversi di grado 4 (34% vs 23%) nel gruppo trattato in associazione con trastuzumab rispetto alla monoterapia con docetaxel.

Per la associazione con capecitabina, vengono riportati gli effetti indesiderati correlati 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, rash con o senza prurito, oppressione toracica, dolore alla schiena, dispnea e febbre o brividi. Le reazioni gravi sono state caratterizzate da ipotensione e / o broncospasmo o rash/eritema generalizzato (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema nervoso

Lo sviluppo di neurotossicità periferica grave richiede la riduzione della dose (vedere 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 sospensione temporanea o definitiva del trattamento (vedere paragrafi 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 e caratterizzate da iperpigmentazione, infiammazione, arrossamento e secchezza della pelle, flebite o stravaso, aumento della permeabilità della vena.

Ritenzione di liquidi che comprende casi di edema periferico e meno frequentemente casi di versamento pleurico, 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 intensità (vedere paragrafo 4.4).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse nel tumore della mammella per Docetaxel Zentiva 100 mg/m² in monoterapia:

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 5,7%; comprese sepsi e polmonite, letali nell'1,7%)	Infezione associata 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 nutrizione	Anoressia		
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3: 4,1%); Neuropatia motoria periferica (G3/4: 4%); Disgeusia (grave 0,07%)		
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	Stomatite (G3/4: 5,3%); Diarrea (G3/4: 4%); Nausea (G3/4: 4%); Vomito (G3/4: 3%)	Costipazione (grave: 0,2%); Dolore addominale (grave: 1%); Emorragia gastrointestinale (grave: 0,3%)	Esofagite (grave: 0,4%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Reazioni cutanee (G3/4: 5,9%); Alterazioni ungueali (gravi: 2,6%)		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (grave: 1,4%)	Artralgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Ritenzione di liquidi (grave: 6,5%); Astenia (grave: 11,2%); Dolore	Reazioni al sito di infusione; Dolore al petto di tipo non cardiaco (grave 0,4%)	

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (< 5%); Aumento della fosfatasi alcalina ematica G3/4 (< 4%); Aumento di AST G3/4 (< 3%); Aumento di ALT G3/4 (< 2%)	

Descrizione di reazioni avverse selezionate nel tumore della mammella per Docetaxel Zentiva 100 mg/m² in monoterapia

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

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 di più di 1.000 mg/m² e il tempo mediano di reversibilità della ritenzione idrica è stato di 16,4 settimane (range 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 Zentiva 75 mg/m² in monoterapia.

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
Infezioni ed infestazioni	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 della nutrizione	Anoressia	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: 0,8%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4: 2,5%)
Patologie cardiache		Aritmia (non grave)
Patologie vascolari		Ipotensione

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 3,3%); Stomatite (G3/4: 1,7%); Vomito (G3/4: 0,8%); Diarrea (G3/4: 1,7%)	Stipsi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Reazioni cutanee (G3/4: 0,8%)	Alterazioni ungueali (grave 0,8%)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (grave: 12,4%); Ritenzione di liquidi (grave: 0,8%); Dolore	
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (< 2%);

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

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 7.8%)		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 91,7%); Anemia (G3/4: 9,4%); Neutropenia febbrile; Trombocitopenia (G4: 0,8%)		
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (G3/4: 1,2%)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3: 0,4%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4: 0,4%)	
Patologie cardiache		Insufficienza cardiaca; Aritmia (non grave)	
Patologie vascolari			Ipotensione
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 5%); Stomatite (G3/4: 7,8%); Diarrea (G3/4: 6,2%); Vomito (G3/4: 5%); Stipsi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Alterazioni ungueali (grave 0,4%); Reazioni cutanee (non grave)		

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (grave: 8,1%); Ritenzione di liquidi (grave: 1,2%); Dolore	Reazioni al sito di infusione	
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (< 2,5%); Aumento di fosfatasi alcalina ematica G3/4 (< 2,5%)	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 Zentiva 75 mg/m² in associazione con cisplatino:

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati 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: 0,5%)	Neutropenia febbrile	
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (G3/4: 2,5%)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia		
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale 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: 7,6%); Diarrea (G3/4: 6,4%); Stomatite (G3/4: 2%)	Stipsi	
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%)		

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (grave: 9,9%); Ritenzione di liquidi (grave: 0,7%); Febbre (G3/4: 1,2%)	Reazioni 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 di fosfatasi alcalina ematica G3/4 (0,3%)

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

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 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	Parestesia; Cefalea; Disgeusia; Ipoestesia	
Patologie dell'occhio	Aumento della lacrimazione; 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; Dolore osseo; Dolore alla schiena	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia; Edema periferico; Piressia; Fatica; Infiammazione delle mucose; Dolore; Sindrome parainfluenzale; Dolore al petto; Brividi	Letargia
Esami diagnostici	Aumento di peso	

Descrizione di reazioni avverse selezionate nel tumore della mammella per Docetaxel Zentiva 100 mg/m² in associazione con trastuzumab:

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: la tossicità ematologica era aumentata nei pazienti trattati con trastuzumab e docetaxel rispetto a quelli trattati con il solo docetaxel (neutropenia di grado 3/4 32% verso 22%, secondo i criteri NCI-CTC). Si noti che questo è probabilmente una sottovalutazione poiché è risaputo 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 dei neutrofili. L'incidenza della neutropenia febbrile/sepsi neutropenica era anche aumentata nei pazienti trattati con Herceptin e docetaxel (23% verso 17% dei pazienti trattati con solo docetaxel).

Patologie cardiache

Insufficienza cardiaca sintomatica è stata riportata nel 2,2% dei pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con trastuzumab, rispetto allo 0% dei pazienti che hanno ricevuto docetaxel in monoterapia. Nel gruppo docetaxel e trastuzumab il 64% dei pazienti aveva ricevuto precedentemente antracicline come terapia adiuvante rispetto al 55% dei pazienti trattati con docetaxel in monoterapia.

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

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
Infezioni ed infestazioni		Candidosi 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%); Diminuzione dell'appetito	Disidratazione (G3/4: 2%)
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: < 1%); Parestesia (G3/4: < 1%)	Capogiri; Cefalea (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%); Fatica/debolezza (G3/4: 5%); Edema periferico (G3/4: 1%)	Letargia; Dolore

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
Esami diagnostici		Diminuzione di peso, aumento di bilirubina ematica G3/4 (9%)

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

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezione (G3/4: 3,3%)	
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 della nutrizione	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	Fatica (G3/4: 3,9%); Ritenzione di liquidi (grave: 0,6%)	

Tabella delle reazioni avverse per la terapia adiuvante con Docetaxel Zentiva 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:

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezione (G3/4: 2,4%); Infezione 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%)	
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 sottocutaneo	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%)		

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
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 reazioni avverse selezionate per la terapia adiuvante con Docetaxel Zentiva 75 mg/m² in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide in 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. Tutte le pazienti, tranne una, 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 decedute per insufficienza cardiaca.

Nello studio GEICAM 9805, 3 pazienti (0,6%) del braccio TAC e 3 pazienti (0,6%) del braccio FAC hanno sviluppato durante il periodo di follow up una insufficienza cardiaca congestizia. 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; una paziente nel braccio TAC era deceduta per cardiomiopatia dilatativa, e si è osservato che 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 delle 744 del gruppo TAC (92,3%) e in 645 pazienti delle 736 del gruppo FAC (87,6%) alla fine della chemioterapia è stata riportata alopecia che perdurava nel periodo di follow-up.

Alla fine del periodo di follow-up (tempo mediano di follow-up di 8 anni) in 29 pazienti del gruppo TAC (3,9%) e in 16 pazienti del gruppo FAC (2,2%) 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 aggravata 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 TAC (27,2%) e in 125 delle 736 pazienti 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 TAC (16,3%) e in 86 delle pazienti 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 delle 744 pazienti TAC (16,0%) e in 23 delle 736 pazienti 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 TAC (2,6%) e in 4 pazienti 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 delle 744 pazienti TAC (1,5%) e in 1 delle 736 pazienti 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 TAC (0,8%) e in 1 paziente 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 delle 744 pazienti TAC (31,7%) e in 180 delle 736 pazienti 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 TAC (3,9%) e in 16 pazienti 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) nessuna 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 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 TAX 316, è stata riportata leucemia acuta in 3 delle 744 pazienti nel gruppo TAC (0,4%) e in 1 delle 736 pazienti nel gruppo FAC (0,1%). Una paziente TAC (0,1%) e 1 paziente FAC (0,1%) sono decedute per LMA (leucemia mieloide acuta) durante il periodo di follow-up (tempo mediano di follow-up di 8 anni). Sindrome mielodisplastica è stata riportata in 2 delle 744 pazienti (0,3%) nel gruppo TAC e in 1 delle 736 pazienti (0,1%) nel gruppo FAC.

Dopo 10 anni di follow-up nello studio GEICAM 9805, si è verificata leucemia acuta in 1 dei 532 (0,2%) pazienti del braccio TAC. Nessun caso è stato riportato nei pazienti del braccio FAC. In nessuno dei gruppi di trattamento sono stati diagnosticati casi di sindrome mielodisplastica.

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 Zentiva 75 mg/m² in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile:

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezioni neutropeniche; Infezioni (G3/4: 11,7%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia (G3/4: 20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Trombocitopenia (G3/4: 8,8%); Neutropenia febbrile	
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		Alterazione dell'udito (G3/4: 0%)
Patologie cardiache		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%)

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
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 reazioni avverse selezionate nell'adenocarcinoma gastrico per Docetaxel Zentiva 75 mg/m² in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile

Patologie del sistema emolinfopoietico

La neutropenia febbrile e l'infezione neutropenica si sono verificate rispettivamente nel 17,2% e nel 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 paragrafo 4.2).

Tabella delle reazioni avverse nei tumori della testa e del collo per Docetaxel Zentiva 75 mg/m² in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile

- Chemioterapia di induzione seguita da radioterapia (TAX 323)

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 6,3%); infezione neutropenica		
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Dolore dovuto al tumore (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; Congiuntiviti	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Alterazione dell'udito	

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Patologie cardiache		Ischemia del miocardio (G3/4: 1,7%)	Aritmia (G3/4: 0,6%)
Patologie vascolari		Alterazioni alle vene (G3/4: 0,6%)	
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 0,6%); Stomatiti (G3/4: 4,0%); Diarrea (G3/4: 2,9%); Vomito (G3/4: 0,6%)	Stipsi Esofagiti/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,6%); Dolore addominale; Dispepsia; 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 muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia (G3/4: 0,6%)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Letargia (G3/4: 3,4%); Piressia (G3/4: 0,6%); Ritenzione di liquidi; Edema		
Esami diagnostici		Aumento di peso	

- Chemioterapia di induzione seguita da chemioradioterapia (TAX 324).

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 3,6%)	infezione neutropenica	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Dolore dovuto al tumore (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 nutrizione	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 dell'occhio		Aumento della lacrimazione	Congiuntiviti

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Alterazione dell'udito (G3/4: 1,2%)		
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4: 2,0%)	Ischemia del miocardio
Patologie vascolari			Alterazioni alle vene
Patologie gastrointestinali.	Nausea (G3/4: 13,9%); Stomatiti (G3/4: 20,7%); Vomito (G3/4: 8,4%); Diarrea (G3/4: 6,8%); Esofagiti/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 eritematoso	Pelle secca; Esfoliazione della pelle	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia (G3/4: 0,4%)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Letargia (G3/4: 4,0%); Piressia (G3/4: 3,6%); Ritenzione di liquidi (G3/4: 1,2%); Edema (G3/4: 1,2%)		
Esami diagnostici	Diminuzione di peso		Aumento di peso

Esperienza post-marketing:

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

Sono stati riportati casi di leucemia mieloide acuta e sindrome mielodisplastica quando il docetaxel è utilizzato in associazione con altri agenti chemioterapici e/o radioterapici.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Sono state riportate 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 riscontrate reazioni di ipersensibilità (frequenza non nota) con docetaxel in pazienti che avevano avuto precedenti reazioni di ipersensibilità a paclitaxel.

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie dell'occhio

Si sono manifestati solitamente 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 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. In pazienti trattati con docetaxel sono stati riportati casi di edema

maculare cistoide (EMC).

Patologie dell'orecchio e del labirinto

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

Patologie cardiache

Sono stati riportati casi rari 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 riportati sindrome da distress respiratorio acuto e casi di polmonite interstiziale/polmonite, malattia polmonare interstiziale, fibrosi polmonare e insufficienza respiratoria talvolta fatali. Sono stati riportati rari casi di polmoniti causate 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 come conseguenza di disturbi gastrointestinali inclusa l'enterocolite e la perforazione gastrointestinale. Sono stati riportati casi rari di occlusione ileale ed intestinale.

Patologie epatobiliari

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raramente sono stati riportati con docetaxel casi di *lupus eritematosus* cutaneo e di eruzioni bollose quali eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi 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 linfo-edema periferico. Sono stati riportati casi di alopecia permanente (frequenza non nota).

Patologie renali e urinarie

Sono stati riportati casi di insufficienza renale e scompenso renale. In circa il 20% di tali casi non erano presenti fattori di rischio per insufficienza renale acuta, quali prodotti medicinali nefrotossici 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 beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati alcuni casi di sovradosaggio. Non esiste antidoto noto per il sovradosaggio da 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: L01CD02

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 dei protofilamenti.

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

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia clinica e sicurezza

Tumore della mammella

Docetaxel Zentiva 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, più di 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 (gruppo TAC) o doxorubicina 50 mg/m² seguita da fluorouracile 500 mg/m² e ciclofosfamide 500 mg/m² (gruppo FAC). Entrambi i regimi sono stati somministrati una volta ogni 3 settimane per 6 cicli. 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 gruppo TAC ricevevano una profilassi antibiotica con ciprofloxacina 500 mg per os 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 ed 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, 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 perse prima al follow-up). La sopravvivenza libera da malattia (DFS) era l'obiettivo primario di efficacia mentre la sopravvivenza globale (OS) era l'obiettivo 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 il trattamento con TAC nelle pazienti con 4 o più linfonodi non è stato pienamente dimostrato nell'analisi finale.

Globalmente, i risultati dello studio hanno dimostrato 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% CI	p =	Rapporto di rischio*	95% CI	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
Più di 4	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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

I dati di uno studio multicentrico, aperto, randomizzato supportano l'utilizzo di Docetaxel Zentiva per la terapia adiuvante in pazienti con tumore della mammella operabile linfonodo negativo candidati alla chemioterapia. Sono stati randomizzati 1060 pazienti a ricevere Docetaxel Zentiva 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 Zentiva è stato somministrato come infusione di 1 ora, tutti gli altri medicinali 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 abbiano avuto un evento DFS o siano stati persi dal follow-up precedentemente). L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da malattia (DSF) e l'endpoint secondario di efficacia era la sopravvivenza complessiva (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 10 anni e 5 mesi di follow-up, i pazienti trattati con TAC hanno 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 77 mesi di follow-up, 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 rivelata significativamente diversa tra i due gruppi.

Al tempo mediano di 10 anni e 5 mesi di follow-up, 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 beneficio/rischio 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 nell'analisi principale (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 negativo (Analisi Intent-to-Treat)

Sottogruppo di pazienti	Numero di pazienti nel gruppo TAC	Sopravvivenza libera da malattia	
		Rapporto di rischio*	95% CI
Globale	539	0,68	0,49-0,93
Età categoria 1			
<50 anni	260	0,67	0,43-1,05
≥50 anni	279	0,67	0,43-1,05
Età categoria 2			
<35 anni	42	0,31	0,11-0,89
≥35 anni	497	0,73	0,52-1,01
Stato dei recettori ormonali			
Negativo	195	0,7	0,45-1,1
Positivo	344	0,62	0,4-0,97
Dimensioni tumorali			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Grado istologico			
Grado 1 (compreso il grado non valutato)	64	0,79	0,24-2,6
Grado 2	216	0,77	0,46-1,3
Grado 3	259	0,59	0,39-0,9
Stato Menopausale			
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 associato 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 (TAC/FAC) (95% CI)	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
Sì	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

^a ER/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 Zentiva come unico trattamento

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). 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 (15 mesi per docetaxel verso 14 mesi per doxorubicina, p = 0,38) od 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 liquidi, mentre 15 pazienti in trattamento con doxorubicina (9%) hanno dovuto sospendere a causa di tossicità a livello cardiaco (tre decessi per scompenso cardiaco congestizio).

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

Il profilo di tollerabilità di docetaxel nel corso di questi due studi di fase III era in linea con il profilo di tollerabilità 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 Zentiva in associazione con doxorubicina

È stato condotto uno studio randomizzato di fase III su 429 pazienti con tumore metastatico, non pretrattate, che confrontava doxorubicina (50 mg/m²) in associazione con docetaxel (75 mg/m²) (braccio AT) a doxorubicina (60 mg/m²) in associazione 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% CI: 33,4 – 42,1) nel braccio AT e di 31,9 settimane (95% CI: 27,4 – 36,0) nel braccio AC.
- La percentuale di risposta osservata è risultata significativamente più elevata nel braccio AT rispetto al braccio AC, p = 0,009. Tale percentuale è risultata del 59,3% (95% CI: 52,8 – 65,9) nel braccio AT rispetto al 46,5% (95% CI: 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 una maggiore incidenza di 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 Zentiva in associazione con trastuzumab

Docetaxel in associazione 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 ricevere docetaxel (100 mg/m²) con o senza trastuzumab; il 60% delle pazienti hanno ricevuto in precedenza una chemioterapia adiuvante con antracicline. 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 registrativo è stato la immunohistochimica (IHC). Per un numero minore di pazienti è stato utilizzato il test della fluorescenza in situ (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 tabella seguente:

Parametri	Docetaxel più trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
Percentuale di risposta (95% CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durata mediana della risposta (in mesi) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Tempo alla progressione TTP (in mesi) mediano (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Sopravvivenza (in mesi) mediana (95% CI)	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.

¹ Popolazione intent-to-treat

² Sopravvivenza mediana stimata

Docetaxel Zentiva in associazione con capecitabina

I dati di uno studio clinico di fase III multicentrico, randomizzato, controllato, supportano l'utilizzo di docetaxel in associazione con capecitabina per il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico dopo insuccesso 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 associazione 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 associazione

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 sono significativamente aumentati con docetaxel a 75 mg/m² rispetto al Migliore Trattamento di Supporto (MTS).

La percentuale di sopravvivenza ad 1 anno è risultata significativamente superiore con docetaxel (40%) rispetto a MTS (16%).

In pazienti trattati con docetaxel a 75 mg/m² è stato fatto minore uso di morfina ($p < 0,01$), di analgesici non a base di morfina ($p < 0,01$), di altri trattamenti ($p = 0,06$) e radioterapia ($p < 0,01$) rispetto a quelli trattati con MTS.

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 Zentiva in associazione 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 di 70% e oltre, che non avevano ricevuto precedente chemioterapia per questa condizione, sono stati randomizzati a docetaxel (T) 75 mg/m² in infusione di un'ora seguita immediatamente da cisplatino (Cis) 75 mg/m² in 30-60 minuti ogni tre settimane (TCis), docetaxel 75 mg/m² in infusione di un'ora in associazione con carboplatino (AUC 6 mg/ml.min) in 30-60 minuti ogni tre settimane, oppure vinorelbina (V) 25 mg/m² somministrata in 6-10 minuti ai giorni 1, 8, 15, 22 seguita da cisplatino 100 mg/m² 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 n = 408	VCis n = 404	Analisi Statistica
Sopravvivenza globale (Obiettivo primario):			
Sopravvivenza Mediana (mesi)	11,3	10,1	Rapporto di Rischio: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
Sopravvivenza a 1 anno (%)	46	41	Differenza tra i trattamenti 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
Sopravvivenza a 2 anni (%)	21	14	Differenza tra i trattamenti: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Tempo mediano alla Progressione (settimane)	22,0	23,0	Rapporto di Rischio: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,2161]
Tasso globale di risposta (%)	31,6	24,5	Differenza tra i trattamenti: 7,1% [95% CI: 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 obiettivi 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 obiettivi hanno confermato i risultati degli obiettivi primari.

Per la associazione docetaxel / carboplatino, non è stato possibile dimostrare né equivalenza né non-

inferiorità di efficacia nei confronti del trattamento di riferimento: la associazione VCis.

Carcinoma della prostata

La tollerabilità e l'efficacia di docetaxel in associazione 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 associazione 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 settimane	Docetaxel ogni settimana	Mitoxantrone ogni 3 settimane
Numero dei pazienti	335	334	337
Sopravvivenza Mediana (mesi)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Rapporto di rischio	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
valore di p ^{†*}	0,0094	0,3624	--
Numero dei pazienti	291	282	300
Tasso di risposta del PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
valore di p *	0,0005	< 0,0001	--
Numero di pazienti	153	154	157
Tasso di risposta del dolore (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
valore di p *	0,0107	0,0798	--
Numero di pazienti	141	134	137
Risposte obiettive (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
valore di p *	0,1112	0,5853	--

[†]Stratified logrank test

*Limite per la significatività statistica = 0,0175

**PSA: Prostate-Specific Antigen (Antigene specifico Prostatico)

Dato che docetaxel ogni settimana ha presentato un profilo di tollerabilità leggermente migliore rispetto a docetaxel ogni 3 settimane, è possibile che alcuni pazienti possano beneficiare dalla 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 associazione 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 il 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 medio di cicli somministrati per paziente è stato di 6 (con un intervallo di 1-16) per il braccio TCF e di 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 significativamente più lungo (p = 0,0004) 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
Tempo Mediano alla Progressione TTP (mesi)	5,6	3,7
(95% CI)	(4,86-5,91)	(3,45-4,47)
Rapporto di rischio (95% CI)	1,473 (1,189-1,825)	
Valore di p*	0,0004	
Sopravvivenza mediana (mesi)	9,2	8,6
(95% CI)	(8,38-10,58)	(7,16-9,46)
valutazione a 2 anni (%)	18,4	8,8
Rapporto di rischio (95% CI)	1,293 (1,041-1,606)	
Valore di p*	0,0201	
Tasso globale di risposta (CR+PR) (%)	36,7	25,4
Valore di p	0,0106	
Progressione come migliore risposta globale (%)	16,7	25,9

*Unstratified logrank test

Le analisi dei sottogruppi per età, genere e razza hanno favorito costantemente il braccio TCF rispetto al braccio CF.

Un'analisi aggiornata della sopravvivenza condotta con un tempo medio di follow-up di 41,6 mesi non ha più mostrato una differenza statisticamente significativa, anche se sempre in favore del regime TCF e 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 all'aggravamento 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 di induzione seguita da radioterapia (TAX 323)

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 dal cisplatino (P) 75 mg/m² seguito dal 5-fluorouracile (F) 750 mg/m² al giorno in infusione continua per 5 giorni. Questo schema posologico veniva somministrato ogni tre settimane per 4 cicli nel caso in cui si fosse osservata almeno una risposta minima ($\geq 25\%$ riduzione del tumore misurato bidimensionalmente) 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 progredisce ricevono la radioterapia (RT), in accordo con le linee guida istituzionali, per 7 settimane (TPF/RT). I pazienti nel braccio di comparazione 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 ($\geq 25\%$ riduzione del formato bidimensionale misurato del tumore) 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 per settimana per una dose 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, di 5 giorni per settimana). Un totale di 70 Gy è stato suggerito 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 os 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 (PFS), era significativamente più lunga nel braccio TPF che nel braccio PF, $p = 0,0042$ (PFS mediano: 11,4 vs 8,3 mesi rispettivamente) 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: 18,6 vs 14,5 mesi rispettivamente) con una riduzione del rischio di mortalità del 28%, $p = 0,0128$. I risultati di efficacia sono presentati nella tabella qui sotto:

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

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Progressione mediana della sopravvivenza (mesi) - (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Rapporto di rischio aggiustato (95% CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-value	0,0042	
Sopravvivenza mediana (mesi) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Rapporto di rischio (95% CI)	0,72 (0,56-0,93)	
**p-value	0,0128	
Migliore risposta globale alla chemioterapia (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-value	0,006	
Migliore risposta globale al trattamento di studio [chemioterapia +/- radioterapia] (%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-value	0,006	
Durata mediana della risposta alla chemioterapia ± radioterapia (mesi) (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Rapporto di rischio (95% CI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-value	0,0457	

Rapporto di rischio inferiore ad 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-quadro test

Parametri per definire la qualità della vita.

I pazienti trattati con TPF manifestano significativamente una diminuzione del deterioramento della loro salute globale in confronto a quelli trattati con PF (p = 0,01, usando EORTC QLQ-C30 scale).

Parametri per definire i benefici clinici

La scala del 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 delle prestazioni 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 (TAX324)

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 WHO performance status 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, mentre la riuscita nella conservazione dell'organo non è

stata formalmente considerata.

I pazienti trattati con docetaxel hanno ricevuto 75 mg/m² di docetaxel (T) 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, seguito 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 chemioradioterapia (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 3 ore il giorno 1, seguito da 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m²/die 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 giorni di CRT dopo la 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 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 al giorno, 5 giorni a settimana per 7 settimane, per una dose complessiva 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 (OS), è stata significativamente più lunga (log-rank test $p = 0,0058$) con il regime contenente docetaxel rispetto al PF (mediana OS: 70.6 vs 30.1 mesi rispettivamente), con un 30% di riduzione del rischio di morte rispetto al PF (rapporto di rischio (HR) = 0,70, 95% intervallo di confidenza (CI) = 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% CI 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 (Intent-to-Treat Analysis)

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Progressione mediana della sopravvivenza (mesi) - (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Rapporto di rischio aggiustato (95% CI) *p-value	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Sopravvivenza mediana (PFS) (mesi) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Rapporto di rischio (95% CI) **p-value	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Migliore risposta globale alla chemioterapia (CR+PR) (%) (95% CI) ***p-value	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Migliore risposta globale al trattamento (CR+PR) di studio [chemioterapia +/- radioterapia] (%) (95% CI) ***p-value	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,50-77,1)
	0,209	

Rapporto di rischio inferiore ad 1 a favore dell'associazione docetaxel + cisplatino + 5-fluorouracile

*aggiustamento log-rank test

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

***Chi-quadro test, nessun aggiustamento per comparazioni multiple

NA – not applicable

Popolazione Pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha concesso una deroga dall'obbligo di fornire i risultati di studi con Docetaxel Zentiva in tutti i sottogruppi di pazienti della popolazione pediatrica nel tumore della mammella, tumore 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 al ritorno 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 μ g/ml, con una corrispondente AUC di 4,6 h. μ 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. Docetaxel era eliminato sia nelle urine sia nelle feci tramite metabolismo ossidativo mediato dal citocromo P 450 del gruppo estere tert-butilico; entro sette giorni, circa il 6% ed il 75% della radioattività somministrata viene escreta rispettivamente attraverso le urine e le feci. Circa l'80% della radioattività riscontrata nelle feci è escreta entro le prime 48 ore sotto forma di un metabolita maggiore e tre metaboliti minori inattivi e quantità molto piccole del medicinale immodificato.

Popolazioni particolari

Età e sesso

Uno studio di farmacocinetica di popolazione è stato eseguito 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 moderata disfunzione epatica (ALT, AST ≥ 1,5 volte il limite superiore normale, associate a fosfatasi alcalina ≥ 2,5 il limite superiore normale), la clearance totale è diminuita in media del 27% (vedere paragrafo 4.2).

Ritenzione di liquidi

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

Terapia di associazione

Doxorubicina

Quando usato in associazione, docetaxel non influenza la clearance della doxorubicina e i livelli plasmatici del doxorubicinolo (un metabolita della doxorubicina). La farmacocinetica di docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamida non è 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, 5²-DFUR.

Cisplatino

La clearance di docetaxel nella terapia in associazione 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 medicinale.

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 di 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 nel test *in vitro* di aberrazione cromosomiale in cellule CHO-K1 e *in vivo* nel test del micronucleo nel topo. Tuttavia 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, osservate nel corso di studi di tossicità nei roditori, suggeriscono che docetaxel può danneggiare la fertilità maschile.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polisorbato 80
Etanolo anidro
Acido citrico.

6.2 Incompatibilità

Il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

2 anni.

Dopo l'apertura del flaconcino:

Ogni flaconcino è monouso e deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni sono sotto la responsabilità dell'utente.

Una volta aggiunto alla sacca per infusione

Da un punto di vista microbiologico, la ricostituzione / diluizione deve avvenire in condizioni controllate e asettiche ed il prodotto medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni sono sotto la responsabilità dell'utente.

Una volta aggiunta come raccomandato nella sacca per infusione, la soluzione per infusione di docetaxel, se conservata a temperatura inferiore a 25°C, è stabile per 6 ore. Si deve utilizzare entro 6 ore (compreso il tempo di circa 1 ora necessario per l'infusione endovenosa).

Inoltre, è stata dimostrata la stabilità fisica e chimica in uso della soluzione per infusione preparata come raccomandato in sacchetti non PVC fino a 48 ore se conservata tra +2°C e 8°C.

La soluzione per infusione di docetaxel è supersatura, pertanto, può cristallizzare nel tempo. In caso di comparsa di cristalli, la soluzione non deve più essere utilizzata e deve essere eliminata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 7 ml di vetro incolore (tipo I) con una ghiera verde di alluminio e una capsula di plastica verde tipo flip-off contenente 1 ml di concentrato.

Ciacuna confezione contiene un flaconcino.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Docetaxel Zentiva è un farmaco antineoplastico e, come con altri prodotti potenzialmente tossici, si deve usare cautela nel maneggiarlo e nel prepararne soluzioni. Si raccomanda l'uso di guanti.

Se Docetaxel Zentiva in forma concentrata o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con la pelle, lavare immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. Se Docetaxel Zentiva in forma concentrata o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con membrane mucose, lavare immediatamente e accuratamente con acqua.

Preparazione per la somministrazione endovenosa

Preparazione della soluzione per infusione

NON usare altri prodotti medicinali a base di docetaxel costituiti da 2 flaconcini (concentrato e solvente) con questo medicinale (Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml concentrato per soluzione per infusione, che contiene un solo flaconcino).

Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml concentrato per soluzione per infusione NON necessita di essere diluito con un solvente ed è già pronto per essere aggiunto ad una soluzione per infusione.

Ciascun flaconcino deve essere utilizzato per una singola somministrazione ed immediatamente.

Se i flaconcini sono conservati in frigorifero, lasciare a temperatura sotto i 25°C per 5 minuti il numero richiesto di scatole di Docetaxel Zentiva concentrato per soluzione per infusione prima dell'uso.

Per ottenere la dose necessaria al paziente possono essere necessari più di un flaconcino di Docetaxel Zentiva concentrato per soluzione per infusione. Prelevare la quantità richiesta di Docetaxel Zentiva concentrato per soluzione per infusione in modo asettico usando una siringa graduata con ago da 21G.

In Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml la concentrazione di docetaxel è di 20 mg/ml.

Il volume richiesto di Docetaxel Zentiva concentrato per soluzione per infusione deve essere iniettato in un'unica iniezione in una sacca da infusione o flacone da 250 ml contenenti una soluzione glucosata 5% o cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione per infusione.

Nel caso in cui sia necessaria una dose di docetaxel superiore a 190 mg, utilizzare un volume maggiore di soluzione da infusione in modo che la concentrazione di docetaxel non superi 0,74 mg/ml.

Mescolare manualmente la sacca o il flacone con movimento rotatorio.

La sacca con la soluzione per infusione deve essere utilizzata entro 6 ore sotto i 25°C compresa l'ora di infusione per il paziente.

Come per tutti i prodotti per uso parenterale, la soluzione per infusione di Docetaxel Zentiva deve essere esaminata visivamente prima dell'uso, le soluzioni contenenti precipitati devono essere eliminate.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aventis Pharma S.A., 20 Avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, Francia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/384/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Aprile 2007

Data dell'ultimo rinnovo: 20 Aprile 2012

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito internet dell'Agenzia europea dei medicinali : <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di concentrato contiene 20 mg di docetaxel (come triidrato).

Un flaconcino da 4 ml di concentrato contiene 80 mg di docetaxel.

Eccipienti con effetti noti:

Un flaconcino di concentrato contiene 2 ml di etanolo anidro (1,58 g).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Il concentrato è una soluzione di colore da giallo-chiaro a giallo-bruno.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tumore della mammella

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

Docetaxel Zentiva in associazione 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 Zentiva in associazione 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 una antraciclina.

Tumore non a piccole cellule del polmone

Docetaxel Zentiva 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 Zentiva in associazione con cisplatino è indicato per il trattamento di pazienti con tumore non a piccole cellule del polmone non operabile, localmente avanzato o metastatico che non hanno ricevuto precedenti chemioterapie per questa condizione.

Carcinoma prostatico

Docetaxel Zentiva in associazione con prednisone o prednisolone è indicato nella terapia dei pazienti con carcinoma della prostata metastatico ormono-refrattario.

Adenocarcinoma gastrico

Docetaxel Zentiva in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile è indicato per il trattamento dei pazienti con adenocarcinoma gastrico metastatico, compreso l'adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, che non hanno in precedenza ricevuto chemioterapia per la malattia metastatica.

Tumore della testa e del collo

Docetaxel Zentiva in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile è indicato per il trattamento di induzione dei pazienti con carcinoma a cellule squamose localmente avanzato della testa e del collo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia:

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

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

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 ciclofosfamida 500 mg/m² ogni 3-settimane per 6-cicli (regime TAC) (vedere anche Adattamento della dose 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 il dosaggio raccomandato di docetaxel è di 75 mg/m² ogni tre settimane, in associazione con capecitabina alla dose di 1250 mg/m² due volte al giorno (entro 30 minuti dopo il pasto) per 2 settimane seguite da un intervallo di 1 settimana. Per il calcolo della dose di capecitabina secondo la superficie corporea, vedere 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 è docetaxel 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 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 il giorno 1), seguita da 5-fluorouracile 750 mg/m² al giorno somministrato in infusione continua di 24 ore per 5 giorni, a partire dalla fine dell'infusione di cisplatino. Il trattamento è ripetuto ogni tre settimane. I pazienti devono ricevere una premedicazione con antiemetici ed un'adeguata idratazione per la somministrazione del cisplatino. Deve essere fatta la profilassi con G-CSF in modo tale da attenuare il rischio di tossicità ematologiche (vedere inoltre Adattamento della dose durante il trattamento).

Tumore della testa e del collo.

I pazienti devono ricevere antiemetici come premedicazione ed un'idratazione adeguata (prima e dopo la somministrazione del cisplatino). La profilassi con G-CSF può essere fatta in modo tale da attenuare il rischio di tossicità ematologiche. Tutti i pazienti trattati 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 consigliata 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 chemioradioterapia (TAX 324)
Per il trattamento di induzione dei pazienti con carcinoma localmente avanzato della testa e del collo a cellule squamose (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 di 30 minuti fino a tre ore, seguito da 5-fluorouracile 1000 mg/m² al giorno, somministrato in infusione continua di 1 - 4 giorni. Questo schema posologico viene somministrato ogni tre settimane per tre cicli. Dopo la chemioterapia, i pazienti devono ricevere la chemio-radioterapia.

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

Adattamento della posologia durante il trattamento:

Generale

Il 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, neutrofili < 500 /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 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 una 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 ed il cui nadir della conta piastrinica nel precedente ciclo di terapia è stato < 25.000 cellule/mm³, o in pazienti che manifestano neutropenia febbrile, o in pazienti con grave tossicità non ematologica, 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 una 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 una tossicità di Grado 2, oppure la prima comparsa di una 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 siano ritornati ad un livello > 1.500 cellule/mm³ e le piastrine siano ritornate ad un livello > 100.000 cellule/mm³. Interrompere il trattamento se queste tossicità persistono (vedere paragrafo 4.4). Modifiche della dose raccomandate 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: ridurre la dose di docetaxel del 20%.
Diarrea di grado 4	Primo episodio: ridurre le dosi del docetaxel e del 5-FU del 20%. Secondo episodio: interrompere il trattamento.
Stomatiti/mucositi 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 dose del docetaxel del 20%.
Stomatiti/mucositi di grado 4	Primo episodio: interrompere il solo 5-FU, in tutti i cicli successivi. Secondo episodio: ridurre la dose di docetaxel del 20%.

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

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

Popolazioni particolari:

Pazienti con insufficienza 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 e fosfatasi alcalina maggiore di 2,5 volte il limite superiore normale, la dose di docetaxel raccomandata è 75 mg/m² (vedere 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 maggiore di 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 consigliata ed il docetaxel non deve essere usato a meno che non sia strettamente indicato. Non sono disponibili dati in pazienti con insufficienza epatica trattati con docetaxel in associazione nelle altre indicazioni.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Docetaxel Zentiva 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 Zentiva 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 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.

Pazienti con una conta iniziale di neutrofili < 1.500 cellule/mm³.

Pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Le controindicazioni per gli altri farmaci 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 dì (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 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 non devono essere trattati di nuovo con docetaxel finché il valore dei neutrofili sia ritornato a ≥ 1.500 cellule/mm³ (vedere paragrafo 4.2).

Nel caso di neutropenia grave (< 500 cellule/mm³ per sette o più giorni) durante il trattamento con docetaxel si raccomanda una riduzione della dose nei cicli successivi di terapia o l'uso di appropriate misure sintomatiche (vedere 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 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 paragrafi 4.2 e 4.8).

Reazioni gastrointestinali

Si raccomanda cautela nei pazienti con neutropenia, particolarmente a rischio di sviluppare complicanze gastrointestinali. Benchè 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. Pazienti che hanno avuto una precedente reazione di ipersensibilità a paclitaxel possono essere a rischio di sviluppare una reazione di ipersensibilità a docetaxel, inclusa una reazione di ipersensibilità più severa. Questi pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione 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 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 anche a radioterapia.

Se appaiono nuovi sintomi polmonari o se i sintomi già esistenti dovessero peggiorare, i pazienti devono essere tempestivamente esaminati, strettamente monitorati, e trattati adeguatamente. E' raccomandata la sospensione della terapia con docetaxel fino a quando non è 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/m^2 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/m^2 e i test di funzionalità epatica devono essere eseguiti prima di iniziare il trattamento e prima di ogni ciclo (vedere 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 fosfatasi alcalina superiore di 6 volte

il limite superiore normale non si può raccomandare una riduzione di dosaggio e 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 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 consigliata ed il docetaxel non dovrebbe 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 grave compromissione renale sottoposti a terapia con docetaxel.

Sistema nervoso

La comparsa di neurotossicità periferica grave richiede riduzione della dose (vedere 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 severa ed è stata associata a decessi (vedere 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 riportati 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 (vedi paragrafo 4.8).

Altro

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

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

Ulteriori precauzioni per il trattamento adiuvante del tumore della mammella

Neutropenia complicata

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

paragrafo 4.2).

Eventi avversi 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

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

Leucemia

In pazienti trattate con docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamide (TAC) il rischio di mielodisplasia ritardata o leucemia mieloide richiede un follow-up ematologico.

Pazienti con 4 o più linfonodi positivi

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

Anziani

Sono disponibili dati limitati su pazienti di età superiore a 70 anni trattati con docetaxel in associazione a 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 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 oltre il 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 oltre il 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 associazione 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 anziani in confronto a quelli più giovani. L'incidenza degli eventi avversi è stata più elevata nelle persone anziane rispetto a quelle giovani. L'incidenza dei seguenti eventi avversi (di tutti i gradi): letargia, stomatite ed infezione neutropenica si è verificata con una frequenza $\geq 10\%$ nei pazienti con 65 o più anni rispetto ai pazienti più giovani.

Gli anziani trattati con TCF devono essere monitorati molto attentamente.

Eccipienti

Questo medicinale contiene 50 vol% di etanolo anidro (alcol), vale a dire fino a 1,58 g di etanolo anidro per flaconcino, equivalenti a 40 ml di birra o 17 ml di vino.

Dannoso per chi soffre di alcolismo.

La presenza di etanolo è da considerare anche in caso di gravidanza o allattamento, nel trattamento di bambini e popolazioni ad alto rischio come i pazienti epatopatici o epilettici.

Devono essere considerati possibili effetti sul sistema nervoso centrale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il metabolismo del docetaxel può essere modificato dalla co-somministrazione di composti che inducono o inibiscono il citocromo P450-3A o che vengono da questo metabolizzati (e possano perciò inibire competitivamente l'enzima), quali ciclosporine, ketoconazolo e eritromicina. Di conseguenza, usare cautela nella gestione di pazienti in trattamento 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 il trattamento 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 alla diminuzione del 49% della clearance del docetaxel.

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

Docetaxel è altamente legato alle proteine (> del 95%). Anche se non è stata studiata specificatamente la possibile interazione *in vivo* tra docetaxel e terapie concomitanti, le interazioni *in vitro* tra farmaci fortemente 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 desametasone non modifica il legame proteico di docetaxel. Docetaxel non influenza il legame della digitossina.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono informazioni sull'uso di docetaxel nella donna in gravidanza. In studi effettuati sul ratto e sul coniglio, docetaxel risulta embriotossico e fetotossico e riduce la fertilità nel ratto. Come per altri medicinali citotossici, il docetaxel può provocare danno fetale se somministrato a donne in gravidanza. Per questo motivo 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 una gravidanza e di avvisare immediatamente il loro medico nel caso in cui ciò avvenga.

Allattamento

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

durante il trattamento con docetaxel.

Contracezione in maschi e femmine

Durante il trattamento deve essere adottato un efficace metodo contraccettivo.

Fertilità

In studi non clinici, docetaxel ha effetti genotossici e può alterare la fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, agli uomini in trattamento con docetaxel si raccomanda di non procreare durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento e di informarsi sulla conservazione dello sperma prima del 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 o di utilizzare macchinari. La quantità di alcol contenuta in questo medicinale e gli effetti indesiderati del prodotto possono compromettere la capacità di guidare o usare macchinari (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Pertanto, i pazienti devono essere avvisati dell'impatto potenziale della quantità di alcol e degli effetti indesiderati del prodotto 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

Sintesi 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 100 mg/m² e 75 mg/m² di docetaxel rispettivamente come monoterapia.
- 258 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con doxorubicina.
- 406 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con cisplatino.
- 92 pazienti trattati con docetaxel in associazione con trastuzumab.
- 255 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con capecitabina.
- 332 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione 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 associazione con doxorubicina e ciclofosfamide (vengono presentati gli effetti indesiderati correlati al trattamento clinicamente rilevanti).
- 300 pazienti con adenocarcinoma gastrico (221 nello studio di fase III e 79 nello studio di fase II) trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (si sono verificati degli effetti indesiderati clinicamente importanti legati al trattamento).
- 174 pazienti con tumore della testa e del collo trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (si sono verificati degli effetti indesiderati clinicamente importanti legati al trattamento).

Tali reazioni sono state descritte con i criteri NCI Common Toxicity Criteria (grado 3 = G3; grado 3-4 = G3/4; grado 4 = G4) e con i termini COSTART e MedDRA. Le frequenze sono definite come: molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rari ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rari ($< 1/10.000$); non noti (non possono essere stimati dai dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le reazioni avverse riportate più di frequente durante l'uso del solo docetaxel sono: neutropenia (reversibile e non cumulativa; il giorno medio al nadir era il giorno 7 e la durata media della neutropenia grave (< 500 cellule/mm³) era di 7 giorni), anemia, alopecia, nausea, vomito, stomatiti,

diarrea ed 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 seri (40% vs 31%) e di eventi avversi di grado 4 (34% vs 23%) nel gruppo trattato in associazione con trastuzumab rispetto alla monoterapia con docetaxel.

Per la associazione con capecitabina, vengono riportati gli effetti indesiderati correlati 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, rash con o senza prurito, oppressione toracica, dolore alla schiena, dispnea e febbre o brividi. Le reazioni gravi sono state caratterizzate da ipotensione e / o broncospasmo o rash/eritema generalizzato (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema nervoso

Lo sviluppo di neurotossicità periferica grave richiede la riduzione della dose (vedere 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 sospensione temporanea o definitiva del trattamento (vedere paragrafi 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 e caratterizzate da iperpigmentazione, infiammazione, arrossamento e secchezza della pelle, flebite o stravaso, aumento della permeabilità della vena.

Ritenzione di liquidi che comprende casi di edema periferico e meno frequentemente casi di versamento pleurico, 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 intensità (vedere paragrafo 4.4).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse nel tumore della mammella per Docetaxel Zentiva
100 mg/m² in monoterapia:

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 5,7%; comprese sepsi e polmonite, letali nell'1,7%)	Infezione associata 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 nutrizione	Anoressia		
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3: 4,1%); Neuropatia motoria periferica (G3/4: 4%); Disgeusia (grave 0,07%)		
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	Stomatite (G3/4: 5,3%); Diarrea (G3/4: 4%); Nausea (G3/4: 4%); Vomito (G3/4: 3%)	Costipazione (grave: 0,2%); Dolore addominale (grave: 1%); Emorragia gastrointestinale (grave: 0,3%)	Esofagite (grave: 0,4%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Reazioni cutanee (G3/4: 5,9%); Alterazioni ungueali (gravi: 2,6%)		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (grave: 1,4%)	Artralgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Ritenzione di liquidi (grave: 6,5%); Astenia (grave: 11,2%); Dolore	Reazioni al sito di infusione; Dolore al petto di tipo non cardiaco (grave 0,4%)	

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (< 5%); Aumento della fosfatasi alcalina ematica G3/4 (< 4%); Aumento di AST G3/4 (< 3%); Aumento di ALT G3/4 (< 2%)	

Descrizione di reazioni avverse selezionate nel tumore della mammella per Docetaxel Zentiva 100 mg/m² in monoterapia

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: episodi di sanguinamento associati a trombocitopenia di grado 3/4.

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 di più di 1.000 mg/m² e il tempo mediano di reversibilità della ritenzione idrica è stato di 16,4 settimane (range 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 Zentiva 75 mg/m² in monoterapia.

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
Infezioni ed infestazioni	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 della nutrizione	Anoressia	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: 0,8%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4: 2,5%)
Patologie cardiache		Aritmia (non grave)
Patologie vascolari		Ipotensione

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 3,3%); Stomatite (G3/4: 1,7%); Vomito (G3/4: 0,8%); Diarrea (G3/4: 1,7%)	Stipsi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Reazioni cutanee (G3/4: 0,8%)	Alterazioni ungueali (grave 0,8%)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (grave: 12,4%); Ritenzione di liquidi (grave: 0,8%); Dolore	
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (< 2%);

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

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 7.8%)		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 91,7%); Anemia (G3/4: 9,4%); Neutropenia febbrile; Trombocitopenia (G4: 0,8%)		
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (G3/4: 1,2%)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3: 0,4%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4: 0,4%)	
Patologie cardiache		Insufficienza cardiaca; Aritmia (non grave)	
Patologie vascolari			Ipotensione
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 5%); Stomatite (G3/4: 7,8%); Diarrea (G3/4: 6,2%); Vomito (G3/4: 5%); Stipsi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Alterazioni ungueali (grave 0,4%); Reazioni cutanee (non grave)		

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (grave: 8,1%); Ritenzione di liquidi (grave: 1,2%); Dolore	Reazioni al sito di infusione	
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (< 2,5%); Aumento di fosfatasi alcalina ematica G3/4 (< 2,5%)	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 Zentiva 75 mg/m² in associazione con cisplatino:

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati 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: 0,5%)	Neutropenia febbrile	
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (G3/4: 2,5%)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia		
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale 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: 7,6%); Diarrea (G3/4: 6,4%); Stomatite (G3/4: 2%)	Stipsi	
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%)		

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (grave: 9,9%); Ritenzione di liquidi (grave: 0,7%); Febbre (G3/4: 1,2%)	Reazioni 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 di fosfatasi alcalina ematica G3/4 (0,3%)

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 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	Parestesia; Cefalea; Disgeusia; Ipoestesia	
Patologie dell'occhio	Aumento della lacrimazione; 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; Dolore osseo; Dolore alla schiena	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia; Edema periferico; Piressia; Fatica; Infiammazione delle mucose; Dolore; Sindrome parainfluenzale; Dolore al petto; Brividi	Letargia
Esami diagnostici	Aumento di peso	

Descrizione di reazioni avverse selezionate nel tumore della mammella per Docetaxel Zentiva 100 mg/m² in associazione con trastuzumab:

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: la tossicità ematologica era aumentata nei pazienti trattati con trastuzumab e docetaxel rispetto a quelli trattati con il solo docetaxel (neutropenia di grado 3/4 32% verso 22%, secondo i criteri NCI-CTC). Si noti che questo è probabilmente una sottovalutazione poiché è risaputo 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 dei neutrofili. L'incidenza della neutropenia febbrile/sepsi neutropenica era anche aumentata nei pazienti trattati con Herceptin e docetaxel (23% verso 17% dei pazienti trattati con solo docetaxel).

Patologie cardiache

Insufficienza cardiaca sintomatica è stata riportata nel 2,2% dei pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con trastuzumab, rispetto allo 0% dei pazienti che hanno ricevuto docetaxel in monoterapia. Nel gruppo docetaxel e trastuzumab il 64% dei pazienti aveva ricevuto precedentemente antracicline come terapia adiuvante rispetto al 55% dei pazienti trattati con docetaxel in monoterapia.

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

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
Infezioni ed infestazioni		Candidosi 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%); Diminuzione dell'appetito	Disidratazione (G3/4: 2%)
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: < 1%); Parestesia (G3/4: < 1%)	Capogiri; Cefalea (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%); Fatica/debolezza (G3/4: 5%); Edema periferico (G3/4: 1%)	Letargia; Dolore

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
Esami diagnostici		Diminuzione di peso, aumento di bilirubina ematica G3/4 (9%)

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

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezione (G3/4: 3,3%)	
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 della nutrizione	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	Fatica (G3/4: 3,9%); Ritenzione di liquidi (grave: 0,6%)	

Tabella delle reazioni avverse per la terapia adiuvante con Docetaxel Zentiva 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:

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezione (G3/4: 2,4%); Infezione 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%)	
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 sottocutaneo	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%)		

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
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 reazioni avverse selezionate per la terapia adiuvante con Docetaxel Zentiva 75 mg/m² in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide in 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. Tutte le pazienti, tranne una, 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 decedute per insufficienza cardiaca.

Nello studio GEICAM 9805, 3 pazienti (0,6%) del braccio TAC e 3 pazienti (0,6%) del braccio FAC hanno sviluppato durante il periodo di follow up una insufficienza cardiaca congestizia. 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; una paziente nel braccio TAC era deceduta per cardiomiopatia dilatativa, e si è osservato che 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 delle 744 del gruppo TAC (92,3%) e in 645 pazienti delle 736 del gruppo FAC (87,6%) alla fine della chemioterapia è stata riportata alopecia che perdurava nel periodo di follow-up.

Alla fine del periodo di follow-up (tempo mediano di follow-up di 8 anni) in 29 pazienti del gruppo TAC (3,9%) e in 16 pazienti del gruppo FAC (2,2%) 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 aggravata 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 TAC (27,2%) e in 125 delle 736 pazienti 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 TAC (16,3%) e in 86 delle 736 pazienti 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 delle 744 pazienti TAC (16,0%) e in 23 delle 736 pazienti 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 TAC (2,6%) e in 4 pazienti 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 delle 744 pazienti TAC (1,5%) e in 1 delle 736 pazienti 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 TAC (0,8%) e in 1 paziente 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 delle 744 pazienti TAC (31,7%) e in 180 delle 736 pazienti 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 TAC (3,9%) e in 16 pazienti 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) nessuna 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 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 TAX 316, è stata riportata leucemia acuta in 3 delle 744 pazienti nel gruppo TAC (0,4%) e in 1 delle 736 pazienti nel gruppo FAC (0,1%). Una paziente TAC (0,1%) e 1 paziente FAC (0,1%) sono decedute per LMA (leucemia mieloide acuta) durante il periodo di follow-up (tempo mediano di follow-up di 8 anni). Sindrome mielodisplastica è stata riportata in 2 delle 744 pazienti (0,3%) nel gruppo TAC e in 1 delle 736 pazienti (0,1%) nel gruppo FAC.

Dopo 10 anni di follow-up nello studio GEICAM 9805, si è verificata leucemia acuta in 1 dei 532 (0,2%) pazienti del braccio TAC. Nessun caso è stato riportato nei pazienti del braccio FAC. In nessuno dei gruppi di trattamento sono stati diagnosticati casi di sindrome mielodisplastica.

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 Zentiva 75 mg/m² in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile:

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezioni neutropeniche; Infezioni (G3/4: 11,7%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia (G3/4: 20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Trombocitopenia (G3/4: 8,8%); Neutropenia febbrile	
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		Alterazione dell'udito (G3/4: 0%)
Patologie cardiache		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%)

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
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 reazioni avverse selezionate nell'adenocarcinoma gastrico per Docetaxel Zentiva 75 mg/m² in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile

Patologie del sistema emolinfopoietico

La neutropenia febbrile e l'infezione neutropenica si sono verificate rispettivamente nel 17,2% e nel 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 paragrafo 4.2).

Tabella delle reazioni avverse nei tumori della testa e del collo per Docetaxel Zentiva 75 mg/m² in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile

- Chemioterapia di induzione seguita da radioterapia (TAX 323)

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 6,3%); infezione neutropenica		
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Dolore dovuto al tumore (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; Congiuntiviti	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Alterazione dell'udito	

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Patologie cardiache		Ischemia del miocardio (G3/4: 1,7%)	Aritmia (G3/4: 0,6%)
Patologie vascolari		Alterazioni alle vene (G3/4: 0,6%)	
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 0,6%); Stomatiti (G3/4: 4,0%); Diarrea (G3/4: 2,9%); Vomito (G3/4: 0,6%)	Stipsi Esofagiti/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,6%); Dolore addominale; Dispepsia; 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 muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia (G3/4: 0,6%)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Letargia (G3/4: 3,4%); Piressia (G3/4: 0,6%); Ritenzione di liquidi; Edema		
Esami diagnostici		Aumento di peso	

- Chemioterapia di induzione seguita da chemioradioterapia (TAX 324).

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 3,6%)	infezione neutropenica	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Dolore dovuto al tumore (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 nutrizione	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%)	

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione	Congiuntiviti
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Alterazione dell'udito (G3/4: 1,2%)		
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4: 2,0%)	Ischemia del miocardio
Patologie vascolari			Alterazioni alle vene
Patologie gastrointestinali.	Nausea (G3/4: 13,9%); Stomatiti (G3/4: 20,7%); Vomito (G3/4: 8,4%); Diarrea (G3/4: 6,8%); Esofagiti/disfagia/odino fagia (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 eritematoso	Pelle secca; Esfoliazione della pelle	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia (G3/4: 0,4%)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Letargia (G3/4: 4,0%); Piressia (G3/4: 3,6%); Ritenzione di liquidi (G3/4: 1,2%); Edema (G3/4: 1,2%)		
Esami diagnostici	Diminuzione di peso		Aumento di peso

Esperienza post-marketing:

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

Sono stati riportati casi di leucemia mieloide acuta e sindrome mielodisplastica quando il docetaxel è utilizzato in associazione con altri agenti chemioterapici e/o radioterapici.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Sono state riportate 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 riscontrate reazioni di ipersensibilità (frequenza non nota) con docetaxel in pazienti che avevano avuto precedenti reazioni di ipersensibilità a paclitaxel.

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie dell'occhio

Si sono manifestati solitamente 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 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. In pazienti trattati con docetaxel sono stati riportati casi di edema maculare cistoide (EMC).

Patologie dell'orecchio e del labirinto

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

Patologie cardiache

Sono stati riportati casi rari 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 riportati sindrome da distress respiratorio acuto e casi di polmonite interstiziale/polmonite, malattia polmonare interstiziale fibrosi polmonare e insufficienza respiratoria talvolta fatali. Sono stati riportati rari casi di polmoniti causate 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 come conseguenza di disturbi gastrointestinali inclusa l'enterocolite e la perforazione gastrointestinale. Sono stati riportati casi rari di occlusione ileale ed intestinale.

Patologie epatobiliari

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raramente sono stati riportati con docetaxel casi di *lupus eritematosus* cutaneo e di eruzioni bollose quali eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi 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 linfo-edema periferico. Sono stati riportati casi di alopecia permanente (frequenza non nota).

Patologie renali e urinarie

Sono stati riportati casi di insufficienza renale e scompenso renale. In circa il 20% di tali casi non erano presenti fattori di rischio per insufficienza renale acuta, quali prodotti medicinali nefrotossici 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 beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati alcuni casi di sovradosaggio. Non esiste antidoto noto per il sovradosaggio da 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: L01CD02

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 dei protofilamenti.

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

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia clinica e sicurezza

Tumore della mammella

Docetaxel Zentiva 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, più di 4), 1491 pazienti sono state randomizzate a ricevere docetaxel 75 mg/m^2 somministrato 1 ora dopo doxorubicina 50 mg/m^2 e ciclofosfamide 500 mg/m^2 (gruppo TAC) o doxorubicina 50 mg/m^2 seguita da fluorouracile 500 mg/m^2 e ciclofosfamide 500 mg/m^2 (gruppo FAC). Entrambi i regimi sono stati somministrati una volta ogni 3 settimane per 6 cicli. 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 gruppo TAC ricevevano una profilassi antibiotica con ciprofloxacina 500 mg per os 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 ed 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, 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 perse prima al follow-up). La sopravvivenza libera da malattia (DFS) era l'obiettivo primario di efficacia mentre la sopravvivenza globale (OS) era l'obiettivo 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 il trattamento con 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% CI	p =	Rapporto di rischio*	95% CI	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
Più di 4	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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

I dati di uno studio multicentrico, aperto, randomizzato supportano l'utilizzo di Docetaxel Zentiva per

la terapia adiuvante in pazienti con tumore della mammella operabile linfonodo negativo candidati alla chemioterapia. Sono stati randomizzati 1060 pazienti a ricevere Docetaxel Zentiva 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 Zentiva è stato somministrato come infusione di 1 ora, tutti gli altri medicinali 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 abbiano avuto un evento DFS o siano stati persi dal follow-up precedentemente). L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da malattia (DSF) e l'endpoint secondario di efficacia era la sopravvivenza complessiva (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 10 anni e 5 mesi di follow-up, i pazienti trattati con TAC hanno 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 77 mesi di follow-up, 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 rivelata significativamente diversa tra i due gruppi.

Al tempo mediano di 10 anni e 5 mesi di follow-up, 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 beneficio/rischio 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 nell'analisi principale (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 negativo (Analisi Intent-to-Treat)

Sottogruppo di pazienti	Numero di pazienti nel gruppo TAC	Sopravvivenza libera da malattia	
		Rapporto di rischio*	95% CI
Globale	539	0,68	0,49-0,93
Età categoria 1			
<50 anni	260	0,67	0,43-1,05
≥50 anni	279	0,67	0,43-1,05
Età categoria 2			
<35 anni	42	0,31	0,11-0,89
≥35 anni	497	0,73	0,52-1,01
Stato dei recettori ormonali			
Negativo	195	0,7	0,45-1,1
Positivo	344	0,62	0,4-0,97
Dimensioni tumorali			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Grado istologico			
Grado 1 (compreso il grado non valutato)	64	0,79	0,24-2,6
Grado 2	216	0,77	0,46-1,3
Grado 3	259	0,59	0,39-0,9
Stato Menopausale			
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 associato 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:

	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Rapporto di rischio (TAC/FAC) (95% CI)	valore p
Sottogruppi				
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

^a ER/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 Zentiva come unico trattamento

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). 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 (15 mesi per docetaxel verso 14 mesi per doxorubicina, p = 0,38) od 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 liquidi, mentre 15 pazienti in trattamento con doxorubicina (9%) hanno dovuto sospendere a causa di tossicità a livello cardiaco (tre decessi per scompenso cardiaco congestizio).

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

Il profilo di tollerabilità di docetaxel nel corso di questi due studi di fase III era in linea con il profilo di tollerabilità 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 Zentiva in associazione con doxorubicina

È stato condotto uno studio randomizzato di fase III su 429 pazienti con tumore metastatico, non pretrattate, che confrontava doxorubicina (50 mg/m²) in associazione con docetaxel (75 mg/m²) (braccio AT) a doxorubicina (60 mg/m²) in associazione 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% CI: 33,4 – 42,1) nel braccio AT e di 31,9 settimane (95% CI: 27,4 – 36,0) nel braccio AC.
- La percentuale di risposta osservata è risultata significativamente più elevata nel braccio AT rispetto al braccio AC, p = 0,009. Tale percentuale è risultata del 59,3% (95% CI: 52,8 – 65,9) nel braccio AT rispetto al 46,5% (95% CI: 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 una maggiore incidenza di tossicità cardiaca: insufficienza cardiaca congestizia (3,8% contro 2,8%), diminuzione assoluta del LVEF ≥ 20% (13,1% contro 6,1%), diminuzione assoluta del LVEF ≥ 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 Zentiva in associazione con trastuzumab

Docetaxel in associazione 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 ricevere docetaxel (100 mg/m²) con o senza trastuzumab; il 60% delle pazienti hanno ricevuto in precedenza una chemioterapia adiuvante con antracicline. 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 registrativo è stato la immunohistochimica (IHC). Per un numero minore di pazienti è stato utilizzato il test della fluorescenza in situ (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 tabella seguente:

Parametri	Docetaxel più trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
Percentuale di risposta (95% CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durata mediana della risposta (in mesi) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Tempo alla progressione TTP (in mesi) mediano (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Sopravvivenza (in mesi) mediana (95% CI)	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.

¹ Popolazione intent-to-treat

² Sopravvivenza mediana stimata

Docetaxel Zentiva in associazione con capecitabina

I dati di uno studio clinico di fase III multicentrico, randomizzato, controllato, supportano l'utilizzo di docetaxel in associazione con capecitabina per il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico dopo insuccesso 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 associazione 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 associazione 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 sono significativamente aumentati con docetaxel a 75 mg/m² rispetto al Migliore Trattamento di Supporto (MTS).

La percentuale di sopravvivenza ad 1 anno è risultata significativamente superiore con docetaxel (40%) rispetto a MTS (16%).

In pazienti trattati con docetaxel a 75 mg/m² è stato fatto minore uso di morfina (p < 0,01), di analgesici non a base di morfina (p < 0,01), di altri trattamenti (p = 0,06) e radioterapia (p < 0,01) rispetto a quelli trattati con MTS.

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 Zentiva in associazione 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 di 70% e oltre, che non avevano ricevuto precedente chemioterapia per questa condizione, sono stati randomizzati a docetaxel (T) 75 mg/m² in infusione di un'ora seguita immediatamente da cisplatino (Cis) 75 mg/m² in 30-60 minuti ogni tre settimane (TCis), docetaxel 75 mg/m² in infusione di un'ora in associazione con carboplatino (AUC 6 mg/ml.min) in 30-60 minuti ogni tre settimane, oppure vinorelbina (V) 25 mg/m² somministrata in 6-10 minuti ai giorni 1, 8, 15, 22 seguita da cisplatino 100 mg/m² 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 n = 408	VCis n = 404	Analisi Statistica
Sopravvivenza globale (Obiettivo primario):			
Sopravvivenza Mediana (mesi)	11,3	10,1	Rapporto di Rischio: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
Sopravvivenza a 1 anno (%)	46	41	Differenza tra i trattamenti 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
Sopravvivenza a 2 anni (%)	21	14	Differenza tra i trattamenti: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Tempo mediano alla Progressione (settimane)	22,0	23,0	Rapporto di Rischio: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,2161]
Tasso globale di risposta (%)	31,6	24,5	Differenza tra i trattamenti: 7,1% [95% CI: 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 obiettivi 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 obiettivi hanno confermato i risultati degli obiettivi primari.

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

Carcinoma della prostata

La tollerabilità e l'efficacia di docetaxel in associazione 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 associazione 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 settimane	Docetaxel ogni settimana	Mitoxantrone ogni 3 settimane
Numero dei pazienti	335	334	337
Sopravvivenza Mediana (mesi)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Rapporto di rischio	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
valore di p [†] *	0,0094	0,3624	--
Numero dei pazienti	291	282	300
Tasso di risposta del PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
valore di p *	0,0005	< 0,0001	--
Numero di pazienti	153	154	157
Tasso di risposta del dolore (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
valore di p *	0,0107	0,0798	--
Numero di pazienti	141	134	137
Risposte obiettive (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
valore di p *	0,1112	0,5853	--

[†]Stratified logrank test

*Limite per la significatività statistica = 0,0175

**PSA: Prostate-Specific Antigen (Antigene specifico Prostatico)

Dato che docetaxel ogni settimana ha presentato un profilo di tollerabilità leggermente migliore rispetto a docetaxel ogni 3 settimane, è possibile che alcuni pazienti possano beneficiare dalla 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 associazione 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 il 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 medio di cicli somministrati per paziente è stato di 6 (con un intervallo di 1-16) per il braccio TCF e di 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 significativamente più lungo (p = 0,0004) 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
Tempo Mediano alla Progressione TTP (mesi) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Rapporto di rischio (95% CI)	1,473 (1,189-1,825)	
Valore di p*	0,0004	
Sopravvivenza mediana (mesi) (95% CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
valutazione a 2 anni (%)	18,4	8,8
Rapporto di rischio (95% CI)	1,293 (1,041-1,606)	
Valore di p*	0,0201	
Tasso globale di risposta (CR+PR) (%)	36,7	25,4
Valore di p	0,0106	
Progressione come migliore risposta globale (%)	16,7	25,9

*Unstratified logrank test

Le analisi dei sottogruppi per età, genere e razza hanno favorito costantemente il braccio TCF rispetto al braccio CF.

Un'analisi aggiornata della sopravvivenza condotta con un tempo medio di follow-up di 41,6 mesi non ha più mostrato una differenza statisticamente significativa, anche se sempre in favore del regime TCF e 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 all'aggravamento 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 di induzione seguita da radioterapia (TAX 323)

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 dal cisplatino (P) 75 mg/m² seguito dal 5-fluorouracile (F) 750 mg/m² al giorno in infusione continua per

5 giorni. Questo schema posologico veniva somministrato ogni tre settimane per 4 cicli nel caso in cui si fosse osservata almeno una risposta minima ($\geq 25\%$ riduzione del tumore misurato bidimensionalmente) 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 progredisce ricevono la radioterapia (RT), in accordo con le linee guida istituzionali, per 7 settimane (TPF/RT). I pazienti nel braccio di comparazione hanno ricevuto cisplatino (P) 100 mg/m^2 seguito da 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m^2 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 ($\geq 25\%$ riduzione del formato bidimensionale misurato del tumore) 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 per settimana per una dose 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, di 5 giorni per settimana). Un totale di 70 Gy è stato suggerito 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 os 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 (PFS), era significativamente più lunga nel braccio TPF che nel braccio PF, $p = 0,0042$ (PFS mediano: 11,4 vs 8,3 mesi rispettivamente) 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: 18,6 vs 14,5 mesi rispettivamente) con una riduzione del rischio di mortalità del 28%, $p = 0,0128$. I risultati di efficacia sono presentati nella tabella qui sotto.

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

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Progressione mediana della sopravvivenza (mesi) - (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Rapporto di rischio aggiustato (95% CI) *p-value	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Sopravvivenza mediana (mesi) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Rapporto di rischio (95% CI) **p-value	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Migliore risposta globale alla chemioterapia (%) (95% CI) ***p-value	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
0,006		
Migliore risposta globale al trattamento di studio [chemioterapia +/- radioterapia] (%) (95% CI) ***p-value	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
0,006		
Durata mediana della risposta alla chemioterapia ± radioterapia (mesi) (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Rapporto di rischio (95% CI) **p-value	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Rapporto di rischio inferiore ad 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-quadro test

Parametri per definire la qualità della vita.

I pazienti trattati con TPF manifestano significativamente una diminuzione del deterioramento della loro salute globale in confronto a quelli trattati con PF (p = 0,01, usando EORTC QLQ-C30 scale).

Parametri per definire i benefici clinici

La scala del 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 delle prestazioni 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 (TAX324)

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 WHO performance status 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, mentre la riuscita nella conservazione dell'organo non è

stata formalmente considerata.

I pazienti trattati con docetaxel hanno ricevuto 75 mg/m² di docetaxel (T) 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, seguito 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 chemioradioterapia (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 3 ore il giorno 1, seguito da 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m²/die 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 giorni di CRT dopo la 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 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 al giorno, 5 giorni a settimana per 7 settimane, per una dose complessiva 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 (OS), è stata significativamente più lunga (log-rank test $p = 0,0058$) con il regime contenente docetaxel rispetto al PF (mediana OS: 70.6 vs 30.1 mesi rispettivamente), con un 30% di riduzione del rischio di morte rispetto al PF (rapporto di rischio (HR) = 0,70, 95% intervallo di confidenza (CI) = 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% CI 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 (Intent-to-Treat Analysis)

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Progressione mediana della sopravvivenza (mesi) - (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Rapporto di rischio aggiustato (95% CI) *p-value	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Sopravvivenza mediana (PFS) (mesi) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Rapporto di rischio (95% CI) **p-value	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Migliore risposta globale alla chemioterapia (CR+PR) (%) (95% CI) ***p-value	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Migliore risposta globale al trattamento (CR+PR) di studio [chemioterapia +/- radioterapia] (%) (95% CI) ***p-value	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,50-77,1)
	0,209	

Rapporto di rischio inferiore ad 1 a favore dell'associazione docetaxel + cisplatino + 5-fluorouracile

*aggiustamento log-rank test

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

***Chi-quadro test, nessun aggiustamento per comparazioni multiple

NA – not applicable

Popolazione Pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha concesso una deroga dall'obbligo di fornire i risultati di studi con Docetaxel Zentiva in tutti i sottogruppi di pazienti della popolazione pediatrica nel tumore della mammella, tumore 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 al ritorno 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. Docetaxel era eliminato sia nelle urine sia nelle feci tramite metabolismo ossidativo mediato dal citocromo P 450 del gruppo estere tert-butilico; entro sette giorni, circa il 6% ed il 75% della radioattività somministrata viene escreta rispettivamente attraverso le urine e le feci. Circa l'80% della radioattività riscontrata nelle feci è escreta entro le prime 48 ore sotto forma di un metabolita maggiore e tre metaboliti minori inattivi e quantità molto piccole del medicinale immodificato.

Popolazioni particolari

Età e sesso

Uno studio di farmacocinetica di popolazione è stato eseguito 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 moderata disfunzione epatica (ALT, AST ≥ 1,5 volte il limite superiore normale, associate a fosfatasi alcalina ≥ 2,5 il limite superiore normale), la clearance totale è diminuita in media del 27% (vedere paragrafo 4.2).

Ritenzione di liquidi

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

Terapia di associazione

Doxorubicina

Quando usato in associazione, docetaxel non influenza la clearance della doxorubicina e i livelli plasmatici del doxorubicinolo (un metabolita della doxorubicina). La farmacocinetica di docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamida non è 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, 5²-DFUR.

Cisplatino

La clearance di docetaxel nella terapia in associazione 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 medicinale.

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 di 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 nel test *in vitro* di aberrazione cromosomiale in cellule CHO-K1 e *in vivo* nel test del micronucleo nel topo. Tuttavia 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, osservate nel corso di studi di tossicità nei roditori, suggeriscono che docetaxel può danneggiare la fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polisorbato 80
Etanolo anidro
Acido citrico.

6.2 Incompatibilità

Il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

3 anni.

Dopo l'apertura del flaconcino:

Ogni flaconcino è monouso e deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni sono sotto la responsabilità dell'utente.

Una volta aggiunto alla sacca per infusione

Da un punto di vista microbiologico, la ricostituzione / diluizione deve avvenire in condizioni controllate e asettiche ed il prodotto medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni sono sotto la responsabilità dell'utente.

Una volta aggiunta come raccomandato nella sacca per infusione, la soluzione per infusione di docetaxel, se conservata a temperatura inferiore a 25°C, è stabile per 6 ore. Si deve utilizzare entro 6 ore (compreso il tempo di circa 1 ora necessario per l'infusione endovenosa).

Inoltre, è stata dimostrata la stabilità fisica e chimica in uso della soluzione per infusione preparata come raccomandato in sacchetti non PVC fino a 48 ore se conservata tra +2°C e 8°C.

La soluzione per infusione di docetaxel è supersatura, pertanto, può cristallizzare nel tempo. In caso di comparsa di cristalli, la soluzione non deve più essere utilizzata e deve essere eliminata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 7 ml di vetro incolore (tipo I) con una ghiera magenta di alluminio e una capsula di plastica magenta tipo flip-off contenente 4 ml di concentrato.

Ciacuna confezione contiene un flaconcino.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Docetaxel Zentiva è un farmaco antineoplastico e, come con altri prodotti potenzialmente tossici, si deve usare cautela nel maneggiarlo e nel prepararne soluzioni. Si raccomanda l'uso di guanti.

Se Docetaxel Zentiva in forma concentrata o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con la pelle, lavare immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. Se Docetaxel Zentiva in forma concentrata o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con membrane mucose, lavare immediatamente e accuratamente con acqua.

Preparazione per la somministrazione endovenosa

Preparazione della soluzione per infusione

NON usare altri prodotti medicinali a base di docetaxel costituiti da 2 flaconcini (concentrato e solvente) con questo medicinale (Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml concentrato per soluzione per infusione, che contiene un solo flaconcino).

Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml concentrato per soluzione per infusione NON necessita di essere diluito con un solvente ed è già pronto per essere aggiunto ad una soluzione per infusione.

Ciascun flaconcino deve essere utilizzato per una singola somministrazione ed immediatamente.

Se i flaconcini sono conservati in frigorifero, lasciare a temperatura sotto i 25°C per 5 minuti il numero richiesto di scatole di Docetaxel Zentiva concentrato per soluzione per infusione prima dell'uso.

Per ottenere la dose necessaria al paziente possono essere necessari più di un flaconcino di Docetaxel Zentiva concentrato per soluzione per infusione. Prelevare la quantità richiesta di Docetaxel Zentiva concentrato per soluzione per infusione in modo asettico usando una siringa graduata con ago da 21G.

In Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml la concentrazione di docetaxel è di 20 mg/ml.

Il volume richiesto di Docetaxel Zentiva concentrato per soluzione per infusione deve essere iniettato in un'unica iniezione in una sacca da infusione o flacone da 250 ml contenenti una soluzione glucosata 5% o cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione per infusione.

Nel caso in cui sia necessaria una dose di docetaxel superiore a 190 mg, utilizzare un volume maggiore di soluzione da infusione in modo che la concentrazione di docetaxel non superi 0,74 mg/ml.

Mescolare manualmente la sacca o il flacone con movimento rotatorio.

La sacca con la soluzione per infusione deve essere utilizzata entro 6 ore sotto i 25°C compresa l'ora di infusione per il paziente.

Come per tutti i prodotti per uso parenterale, la soluzione per infusione di Docetaxel Zentiva deve essere esaminata visivamente prima dell'uso, le soluzioni contenenti precipitati devono essere eliminate.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aventis Pharma S.A., 20 Avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, Francia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/384/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Aprile 2007

Data dell'ultimo rinnovo: 20 Aprile 2012

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito internet dell'Agenzia europea dei medicinali : <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di concentrato contiene 20 mg di docetaxel (come triidrato).

Un flaconcino da 8 ml di concentrato contiene 160 mg di docetaxel.

Eccipienti con effetti noti:

Un flaconcino di concentrato contiene 4 ml di etanolo anidro (3,16 g).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Il concentrato è una soluzione di colore da giallo-chiaro a giallo-bruno.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tumore della mammella

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

Docetaxel Zentiva in associazione 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 Zentiva in associazione 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 una antraciclina.

Tumore non a piccole cellule del polmone

Docetaxel Zentiva 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 Zentiva in associazione con cisplatino è indicato per il trattamento di pazienti con tumore non a piccole cellule del polmone non operabile, localmente avanzato o metastatico che non hanno ricevuto precedenti chemioterapie per questa condizione.

Carcinoma prostatico

Docetaxel Zentiva in associazione con prednisone o prednisolone è indicato nella terapia dei pazienti con carcinoma della prostata metastatico ormono-refrattario.

Adenocarcinoma gastrico

Docetaxel Zentiva in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile è indicato per il trattamento dei pazienti con adenocarcinoma gastrico metastatico, compreso l'adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, che non hanno in precedenza ricevuto chemioterapia per la malattia metastatica.

Tumore della testa e del collo

Docetaxel Zentiva in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile è indicato per il trattamento di induzione dei pazienti con carcinoma a cellule squamose localmente avanzato della testa e del collo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia:

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

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

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 ciclofosfamida 500 mg/m² ogni 3 settimane per 6 cicli (regime TAC)(vedere anche Adattamento della dose 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 il dosaggio raccomandato di docetaxel è di 75 mg/m² ogni tre settimane, in associazione con capecitabina alla dose di 1250 mg/m² due volte al giorno (entro 30 minuti dopo il pasto) per 2 settimane seguite da un intervallo di 1 settimana. Per il calcolo della dose di capecitabina secondo la superficie corporea, vedere 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 è docetaxel 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 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 il giorno 1), seguita da 5-fluorouracile 750 mg/m² al giorno somministrato in infusione continua di 24 ore per 5 giorni, a partire dalla fine dell'infusione di cisplatino. Il trattamento è ripetuto ogni tre settimane. I pazienti devono ricevere una premedicazione con antiemetici ed un'adeguata idratazione per la somministrazione del cisplatino. Deve essere fatta la profilassi con G-CSF in modo tale da attenuare il rischio di tossicità ematologiche (vedere inoltre Adattamento della dose durante il trattamento).

Tumore della testa e del collo.

I pazienti devono ricevere antiemetici come premedicazione ed un'idratazione adeguata (prima e dopo la somministrazione del cisplatino). La profilassi con G-CSF può essere fatta in modo tale da attenuare il rischio di tossicità ematologiche. Tutti i pazienti trattati 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 consigliata 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 chemioradioterapia (TAX 324)
Per il trattamento di induzione dei pazienti con carcinoma localmente avanzato della testa e del collo a cellule squamose (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 di 30 minuti fino a tre ore, seguito da 5-fluorouracile 1000 mg/m² al giorno, somministrato in infusione continua di 1 - 4 giorni. Questo schema posologico viene somministrato ogni tre settimane per tre cicli. Dopo la chemioterapia, i pazienti devono ricevere la chemio-radioterapia.

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

Adattamento della posologia durante il trattamento:

Generale

Il 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, neutrofili < 500 /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 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 una 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 ed il cui nadir della conta piastrinica nel precedente ciclo di terapia è stato < 25.000 cellule/mm³, o in pazienti che manifestano neutropenia febbrile, o in pazienti con grave tossicità non ematologica, 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 una 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 una tossicità di Grado 2, oppure la prima comparsa di una 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 siano ritornati ad un livello > 1.500 cellule/mm³ e le piastrine siano ritornate ad un livello > 100.000 cellule/mm³. Interrompere il trattamento se queste tossicità persistono (vedere paragrafo 4.4). Modifiche della dose raccomandate 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: ridurre la dose di docetaxel del 20%.
Diarrea di grado 4	Primo episodio: ridurre le dosi del docetaxel e del 5-FU del 20%. Secondo episodio: interrompere il trattamento.
Stomatiti/mucositi 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 dose del docetaxel del 20%.
Stomatiti/mucositi di grado 4	Primo episodio: interrompere il solo 5-FU, in tutti i cicli successivi. Secondo episodio: ridurre la dose di docetaxel del 20%.

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

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

Popolazioni particolari:

Pazienti con insufficienza 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 e fosfatasi alcalina maggiore di 2,5 volte il limite superiore normale, la dose di docetaxel raccomandata è 75 mg/m² (vedere 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 maggiore di 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 consigliata ed il docetaxel non deve essere usato a meno che non sia strettamente indicato. Non sono disponibili dati in pazienti con insufficienza epatica trattati con docetaxel in associazione nelle altre indicazioni.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Docetaxel Zentiva 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 Zentiva 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 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.

Pazienti con una conta iniziale di neutrofili < 1.500 cellule/mm³.

Pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Le controindicazioni per gli altri farmaci 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 dì (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 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 non devono essere trattati di nuovo con docetaxel finché il valore dei neutrofili sia ritornato a ≥ 1.500 cellule/mm³ (vedere paragrafo 4.2).

Nel caso di neutropenia grave (< 500 cellule/mm³ per sette o più giorni) durante il trattamento con docetaxel si raccomanda una riduzione della dose nei cicli successivi di terapia o l'uso di appropriate misure sintomatiche (vedere 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 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 paragrafi 4.2 e 4.8).

Reazioni gastrointestinali

Si raccomanda cautela nei pazienti con neutropenia, particolarmente a rischio di sviluppare complicanze gastrointestinali. Benchè 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. Pazienti che hanno avuto una precedente reazione di ipersensibilità a paclitaxel possono essere a rischio di sviluppare una reazione di ipersensibilità a docetaxel, inclusa una reazione di ipersensibilità più severa. Questi pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione 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 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 anche a radioterapia.

Se appaiono nuovi sintomi polmonari o se i sintomi già esistenti dovessero peggiorare, i pazienti devono essere tempestivamente esaminati, strettamente monitorati, e trattati adeguatamente. E' raccomandata la sospensione della terapia con docetaxel fino a quando non è 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/m^2 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/m^2 e i test di funzionalità epatica devono essere eseguiti prima di iniziare il trattamento e prima di ogni ciclo (vedere 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 fosfatasi alcalina superiore di 6 volte

il limite superiore normale non si può raccomandare una riduzione di dosaggio e 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 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 consigliata ed il docetaxel non dovrebbe 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 grave compromissione renale sottoposti a terapia con docetaxel.

Sistema nervoso

La comparsa di neurotossicità periferica grave richiede riduzione della dose (vedere 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 severa ed è stata associata a decessi (vedere 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 riportati 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 (vedi paragrafo 4.8).

Altro

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

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

Ulteriori precauzioni per il trattamento adiuvante del tumore della mammella

Neutropenia complicata

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

paragrafo 4.2).

Eventi avversi 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

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

Leucemia

In pazienti trattate con docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamide (TAC) il rischio di mielodisplasia ritardata o leucemia mieloide richiede un follow-up ematologico.

Pazienti con 4 o più linfonodi positivi

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

Anziani

Sono disponibili dati limitati su pazienti di età superiore a 70 anni trattati con docetaxel in associazione a 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 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 oltre il 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 oltre il 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 associazione 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 anziani in confronto a quelli più giovani. L'incidenza degli eventi avversi è stata più elevata nelle persone anziane rispetto a quelle giovani. L'incidenza dei seguenti eventi avversi (di tutti i gradi): letargia, stomatite ed infezione neutropenica si è verificata con una frequenza $\geq 10\%$ nei pazienti con 65 o più anni rispetto ai pazienti più giovani.

Gli anziani trattati con TCF devono essere monitorati molto attentamente.

Eccipienti

Questo medicinale contiene 50 vol% di etanolo anidro (alcol), vale a dire fino a 3,16 g di etanolo anidro per flaconcino, equivalenti a 80 ml di birra o 33 ml di vino.

Dannoso per chi soffre di alcolismo.

La presenza di etanolo è da considerare anche in caso di gravidanza o allattamento, nel trattamento di bambini e popolazioni ad alto rischio come i pazienti epatopatici o epilettici.

Devono essere considerati possibili effetti sul sistema nervoso centrale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il metabolismo del docetaxel può essere modificato dalla co-somministrazione di composti che inducono o inibiscono il citocromo P450-3A o che vengono da questo metabolizzati (e possano perciò inibire competitivamente l'enzima), quali ciclosporine, ketoconazolo e eritromicina. Di conseguenza, usare cautela nella gestione di pazienti in trattamento 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 il trattamento 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 alla diminuzione del 49% della clearance del docetaxel.

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

Docetaxel è altamente legato alle proteine (> del 95%). Anche se non è stata studiata specificatamente la possibile interazione *in vivo* tra docetaxel e terapie concomitanti, le interazioni *in vitro* tra farmaci fortemente 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. Docetaxel non influenza il legame della digitossina.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono informazioni sull'uso di docetaxel nella donna in gravidanza. In studi effettuati sul ratto e sul coniglio, docetaxel risulta embriotossico e fetotossico e riduce la fertilità nel ratto. Come per altri medicinali citotossici, il docetaxel può provocare danno fetale se somministrato a donne in gravidanza. Per questo motivo 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 una gravidanza e di avvisare immediatamente il loro medico nel caso in cui ciò avvenga.

Allattamento

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

durante il trattamento con docetaxel.

Contracezione in maschi e femmine

Durante il trattamento deve essere adottato un efficace metodo contraccettivo.

Fertilità

In studi non clinici, docetaxel ha effetti genotossici e può alterare la fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, agli uomini in trattamento con docetaxel si raccomanda di non procreare durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento e di informarsi sulla conservazione dello sperma prima del 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 o di utilizzare macchinari. La quantità di alcol contenuta in questo medicinale e gli effetti indesiderati del prodotto possono compromettere la capacità di guidare o usare macchinari (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Pertanto, i pazienti devono essere avvisati dell'impatto potenziale della quantità di alcol e degli effetti indesiderati del prodotto 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

Sintesi 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 100 mg/m² e 75 mg/m² di docetaxel rispettivamente come monoterapia.
- 258 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con doxorubicina.
- 406 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con cisplatino.
- 92 pazienti trattati con docetaxel in associazione con trastuzumab.
- 255 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con capecitabina.
- 332 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione 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 associazione con doxorubicina e ciclofosfamide (vengono presentati gli effetti indesiderati correlati al trattamento clinicamente rilevanti).
- 300 pazienti con adenocarcinoma gastrico (221 nello studio di fase III e 79 nello studio di fase II) trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (si sono verificati degli effetti indesiderati clinicamente importanti legati al trattamento).
- 174 pazienti con tumore della testa e del collo trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (si sono verificati degli effetti indesiderati clinicamente importanti legati al trattamento).

Tali reazioni sono state descritte con i criteri NCI Common Toxicity Criteria (grado 3 = G3; grado 3-4 = G3/4; grado 4 = G4) e con i termini COSTART e MedDRA. Le frequenze sono definite come: molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rari ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rari ($< 1/10.000$); non noti (non possono essere stimati dai dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le reazioni avverse riportate più di frequente durante l'uso del solo docetaxel sono: neutropenia (reversibile e non cumulativa; il giorno medio al nadir era il giorno 7 e la durata media della neutropenia grave (< 500 cellule/mm³) era di 7 giorni), anemia, alopecia, nausea, vomito, stomatiti,

diarrea ed 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 seri (40% vs 31%) e di eventi avversi di grado 4 (34% vs 23%) nel gruppo trattato in associazione con trastuzumab rispetto alla monoterapia con docetaxel.

Per la associazione con capecitabina, vengono riportati gli effetti indesiderati correlati 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, rash con o senza prurito, oppressione toracica, dolore alla schiena, dispnea e febbre o brividi. Le reazioni gravi sono state caratterizzate da ipotensione e / o broncospasmo o rash/eritema generalizzato (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema nervoso

Lo sviluppo di neurotossicità periferica grave richiede la riduzione della dose (vedere 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 sospensione temporanea o definitiva del trattamento (vedere paragrafi 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 e caratterizzate da iperpigmentazione, infiammazione, arrossamento e secchezza della pelle, flebite o stravaso, aumento della permeabilità della vena.

Ritenzione di liquidi che comprende casi di edema periferico e meno frequentemente casi di versamento pleurico, 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 intensità (vedere paragrafo 4.4).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse nel tumore della mammella per Docetaxel Zentiva
100 mg/m² in monoterapia:

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 5,7%; comprese sepsi e polmonite, letali nell'1,7%)	Infezione associata 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 nutrizione	Anoressia		
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3: 4,1%); Neuropatia motoria periferica (G3/4: 4%); Disgeusia (grave 0,07%)		
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	Stomatite (G3/4: 5,3%); Diarrea (G3/4: 4%); Nausea (G3/4: 4%); Vomito (G3/4: 3%)	Costipazione (grave: 0,2%); Dolore addominale (grave: 1%); Emorragia gastrointestinale (grave: 0,3%)	Esofagite (grave: 0,4%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Reazioni cutanee (G3/4: 5,9%); Alterazioni ungueali (gravi: 2,6%)		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (grave: 1,4%)	Artralgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Ritenzione di liquidi (grave: 6,5%); Astenia (grave: 11,2%); Dolore	Reazioni al sito di infusione; Dolore al petto di tipo non cardiaco (grave 0,4%)	

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (< 5%); Aumento della fosfatasi alcalina ematica G3/4 (< 4%); Aumento di AST G3/4 (< 3%); Aumento di ALT G3/4 (< 2%)	

Descrizione di reazioni avverse selezionate nel tumore della mammella per Docetaxel Zentiva 100 mg/m² in monoterapia

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: episodi di sanguinamento associati a trombocitopenia di grado 3/4.

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 di più di 1.000 mg/m² e il tempo mediano di reversibilità della ritenzione idrica è stato di 16,4 settimane (range 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 Zentiva 75 mg/m² in monoterapia.

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
Infezioni ed infestazioni	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 della nutrizione	Anoressia	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: 0,8%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4: 2,5%)
Patologie cardiache		Aritmia (non grave)
Patologie vascolari		Ipotensione

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 3,3%); Stomatite (G3/4: 1,7%); Vomito (G3/4: 0,8%); Diarrea (G3/4: 1,7%)	Stipsi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Reazioni cutanee (G3/4: 0,8%)	Alterazioni ungueali (grave 0,8%)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (grave: 12,4%); Ritenzione di liquidi (grave: 0,8%); Dolore	
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (< 2%);

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 7.8%)		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 91,7%); Anemia (G3/4: 9,4%); Neutropenia febbrile; Trombocitopenia (G4: 0,8%)		
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (G3/4: 1,2%)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3: 0,4%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4: 0,4%)	
Patologie cardiache		Insufficienza cardiaca; Aritmia (non grave)	
Patologie vascolari			Ipotensione
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 5%); Stomatite (G3/4: 7,8%); Diarrea (G3/4: 6,2%); Vomito (G3/4: 5%); Stipsi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Alterazioni ungueali (grave 0,4%); Reazioni cutanee (non grave)		

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (grave: 8,1%); Ritenzione di liquidi (grave: 1,2%); Dolore	Reazioni al sito di infusione	
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (< 2,5%); Aumento di fosfatasi alcalina ematica G3/4 (< 2,5%)	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 Zentiva 75 mg/m² in associazione con cisplatino:

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati 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: 0,5%)	Neutropenia febbrile	
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (G3/4: 2,5%)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia		
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale 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: 7,6%); Diarrea (G3/4: 6,4%); Stomatite (G3/4: 2%)	Stipsi	
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%)		

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (grave: 9,9%); Ritenzione di liquidi (grave: 0,7%); Febbre (G3/4: 1,2%)	Reazioni 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 di fosfatasi alcalina ematica G3/4 (0,3%)

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

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 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	Parestesia; Cefalea; Disgeusia; Ipoestesia	
Patologie dell'occhio	Aumento della lacrimazione; 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; Dolore osseo; Dolore alla schiena	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia; Edema periferico; Piressia; Fatica; Infiammazione delle mucose; Dolore; Sindrome parainfluenzale; Dolore al petto; Brividi	Letargia
Esami diagnostici	Aumento di peso	

Descrizione di reazioni avverse selezionate nel tumore della mammella per Docetaxel Zentiva 100 mg/m² in associazione con trastuzumab:

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: la tossicità ematologica era aumentata nei pazienti trattati con trastuzumab e docetaxel rispetto a quelli trattati con il solo docetaxel (neutropenia di grado 3/4 32% verso 22%, secondo i criteri NCI-CTC). Si noti che questo è probabilmente una sottovalutazione poiché è risaputo 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 dei neutrofili. L'incidenza della neutropenia febbrile/sepsi neutropenica era anche aumentata nei pazienti trattati con Herceptin e docetaxel (23% verso 17% dei pazienti trattati con solo docetaxel).

Patologie cardiache

Insufficienza cardiaca sintomatica è stata riportata nel 2,2% dei pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con trastuzumab, rispetto allo 0% dei pazienti che hanno ricevuto docetaxel in monoterapia. Nel gruppo docetaxel e trastuzumab il 64% dei pazienti aveva ricevuto precedentemente antracicline come terapia adiuvante rispetto al 55% dei pazienti trattati con docetaxel in monoterapia.

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

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
Infezioni ed infestazioni		Candidosi 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%); Diminuzione dell'appetito	Disidratazione (G3/4: 2%)
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: < 1%); Parestesia (G3/4: < 1%)	Capogiri; Cefalea (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%); Fatica/debolezza (G3/4: 5%); Edema periferico (G3/4: 1%)	Letargia; Dolore

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
Esami diagnostici		Diminuzione di peso, aumento di bilirubina ematica G3/4 (9%)

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

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezione (G3/4: 3,3%)	
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 della nutrizione	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	Fatica (G3/4: 3,9%); Ritenzione di liquidi (grave: 0,6%)	

Tabella delle reazioni avverse per la terapia adiuvante con Docetaxel Zentiva 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:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezione (G3/4: 2,4%); Infezione 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%)	
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 sottocutaneo	Alopecia (G3/4: <0,1%); 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%)		

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
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 reazioni avverse selezionate per la terapia adiuvante con Docetaxel Zentiva 75 mg/m² in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide in 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. Tutte le pazienti, tranne una, 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 decedute per insufficienza cardiaca.

Nello studio GEICAM 9805, 3 pazienti (0,6%) del braccio TAC e 3 pazienti (0,6%) del braccio FAC hanno sviluppato durante il periodo di follow up una insufficienza cardiaca congestizia. 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; una paziente nel braccio TAC era deceduta per cardiomiopatia dilatativa, e si è osservato che 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 delle 744 del gruppo TAC (92,3%) e in 645 pazienti delle 736 del gruppo FAC (87,6%) alla fine della chemioterapia è stata riportata alopecia che perdurava nel periodo di follow-up.

Alla fine del periodo di follow-up (tempo mediano di follow-up di 8 anni) in 29 pazienti del gruppo TAC (3,9%) e in 16 pazienti del gruppo FAC (2,2%) 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 aggravata 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 TAC (27,2%) e in 125 delle 736 pazienti 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 TAC (16,3%) e in 86 delle pazienti 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 delle 744 pazienti TAC (16,0%) e in 23 delle 736 pazienti 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 TAC (2,6%) e in 4 pazienti 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 delle 744 pazienti TAC (1,5%) e in 1 delle 736 pazienti 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 TAC (0,8%) e in 1 paziente 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 delle 744 pazienti TAC (31,7%) e in 180 delle 736 pazienti 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 TAC (3,9%) e in 16 pazienti 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) nessuna 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 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 TAX 316, è stata riportata leucemia acuta in 3 delle 744 pazienti nel gruppo TAC (0,4%) e in 1 delle 736 pazienti nel gruppo FAC (0,1%). Una paziente TAC (0,1%) e 1 paziente FAC (0,1%) sono decedute per LMA (leucemia mieloide acuta) durante il periodo di follow-up (tempo mediano di follow-up di 8 anni). Sindrome mielodisplastica è stata riportata in 2 delle 744 pazienti (0,3%) nel gruppo TAC e in 1 delle 736 pazienti (0,1%) nel gruppo FAC.

Dopo 10 anni di follow-up nello studio GEICAM 9805, si è verificata leucemia acuta in 1 dei 532 (0,2%) pazienti del braccio TAC. Nessun caso è stato riportato nei pazienti del braccio FAC. In nessuno dei gruppi di trattamento sono stati diagnosticati casi di sindrome mielodisplastica.

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 Zentiva 75 mg/m² in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile:

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezioni neutropeniche; Infezioni (G3/4: 11,7%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia (G3/4: 20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Trombocitopenia (G3/4: 8,8%); Neutropenia febbrile	
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		Alterazione dell'udito (G3/4: 0%)
Patologie cardiache		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%)

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
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 reazioni avverse selezionate nell'adenocarcinoma gastrico per Docetaxel Zentiva 75 mg/m² in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile

Patologie del sistema emolinfopoietico

La neutropenia febbrile e l'infezione neutropenica si sono verificate rispettivamente nel 17,2% e nel 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 paragrafo 4.2).

Tabella delle reazioni avverse nei tumori della testa e del collo per Docetaxel Zentiva 75 mg/m² in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile

- Chemioterapia di induzione seguita da radioterapia (TAX 323)

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 6,3%); infezione neutropenica		
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Dolore dovuto al tumore (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 Congiuntiviti	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Alterazione dell'udito	

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Patologie cardiache		Ischemia del miocardio (G3/4: 1,7%)	Aritmia (G3/4: 0,6%)
Patologie vascolari		Alterazioni alle vene (G3/4: 0,6%)	
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 0,6%); Stomatiti (G3/4: 4,0%); Diarrea (G3/4: 2,9%); Vomito (G3/4: 0,6%)	Stipsi Esofagiti/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,6%); Dolore addominale; Dispepsia; 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 muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia (G3/4: 0,6%)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Letargia (G3/4: 3,4%); Piressia (G3/4: 0,6%); Ritenzione di liquidi; Edema		
Esami diagnostici		Aumento di peso	

- Chemioterapia di induzione seguita da chemioradioterapia (TAX 324).

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 3,6%)	Infezione neutropenica	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Dolore dovuto al tumore (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 nutrizione	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%)	

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione	Congiuntiviti
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Alterazione dell'udito (G3/4: 1,2%)		
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4: 2,0%)	Ischemia del miocardio
Patologie vascolari			Alterazioni alle vene
Patologie gastrointestinali.	Nausea (G3/4: 13,9%); Stomatiti (G3/4: 20,7%); Vomito (G3/4: 8,4%); Diarrea (G3/4: 6,8%); Esofagiti/disfagia/odino fagia (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 eritematoso	Pelle secca; Esfoliazione della pelle	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia (G3/4: 0,4%)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Letargia (G3/4: 4,0%); Piressia (G3/4: 3,6%); Ritenzione di liquidi (G3/4: 1,2%); Edema (G3/4: 1,2%)		
Esami diagnostici	Diminuzione di peso		Aumento di peso

Esperienza post-marketing:

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

Sono stati riportati casi di leucemia mieloide acuta e sindrome mielodisplastica quando il docetaxel è utilizzato in associazione con altri agenti chemioterapici e/o radioterapici.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Sono state riportate 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 riscontrate reazioni di ipersensibilità (frequenza non nota) con docetaxel in pazienti che avevano avuto precedenti reazioni di ipersensibilità a paclitaxel.

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie dell'occhio

Si sono manifestati solitamente 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 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. In pazienti trattati con docetaxel sono stati riportati casi di edema maculare cistoide (EMC).

Patologie dell'orecchio e del labirinto

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

Patologie cardiache

Sono stati riportati casi rari 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 riportati sindrome da distress respiratorio acuto e casi di polmonite interstiziale/polmonite, malattia polmonare interstiziale fibrosi polmonare e insufficienza respiratoria talvolta fatali. Sono stati riportati rari casi di polmoniti causate 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 come conseguenza di disturbi gastrointestinali inclusa l'enterocolite e la perforazione gastrointestinale. Sono stati riportati casi rari di occlusione ileale ed intestinale.

Patologie epatobiliari

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raramente sono stati riportati con docetaxel casi di *lupus eritematosus* cutaneo e di eruzioni bollose quali eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi 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 linfo-edema periferico. Sono stati riportati casi di alopecia permanente (frequenza non nota).

Patologie renali e urinarie

Sono stati riportati casi di insufficienza renale e scompenso renale. In circa il 20% di tali casi non erano presenti fattori di rischio per insufficienza renale acuta, quali prodotti medicinali nefrotossici e disturbi gastrointestinali.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di isomministrazione

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 beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati alcuni casi di sovradosaggio. Non esiste antidoto noto per il sovradosaggio da 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: L01CD02

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 dei protofilamenti.

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

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia clinica e sicurezza

Tumore della mammella

Docetaxel Zentiva 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, più di 4), 1491 pazienti sono state randomizzate a ricevere docetaxel 75 mg/m^2 somministrato 1 ora dopo doxorubicina 50 mg/m^2 e ciclofosfamide 500 mg/m^2 (gruppo TAC) o doxorubicina 50 mg/m^2 seguita da fluorouracile 500 mg/m^2 e ciclofosfamide 500 mg/m^2 (gruppo FAC). Entrambi i regimi sono stati somministrati una volta ogni 3 settimane per 6 cicli. 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 gruppo TAC ricevevano una profilassi antibiotica con ciprofloxacina 500 mg per os 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 ed 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, 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 perse prima al follow-up). La sopravvivenza libera da malattia (DFS) era l'obiettivo primario di efficacia mentre la sopravvivenza globale (OS) era l'obiettivo 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 il trattamento con 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% CI	p =	Rapporto di rischio*	95% CI	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
Più di 4	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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

I dati di uno studio multicentrico, aperto, randomizzato supportano l'utilizzo di Docetaxel Zentiva per

la terapia adiuvante in pazienti con tumore della mammella operabile linfonodo negativo candidati alla chemioterapia.

Sono stati randomizzati 1060 pazienti a ricevere Docetaxel Zentiva 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 Zentiva è stato somministrato come infusione di 1 ora, tutti gli altri medicinali 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 abbiano avuto un evento DFS o siano stati persi dal follow-up precedentemente). L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da malattia (DFS) e l'endpoint secondario di efficacia era la sopravvivenza complessiva (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 10 anni e 5 mesi di follow-up, i pazienti trattati con TAC hanno 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 77 mesi di follow-up, 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 rivelata significativamente diversa tra i due gruppi.

Al tempo mediano di 10 anni e 5 mesi di follow-up, 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 beneficio/rischio 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 nell'analisi principale (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 negativo (Analisi Intent-to-Treat)

Sottogruppo di pazienti	Numero di pazienti nel gruppo TAC	Sopravvivenza libera da malattia	
		Rapporto di rischio*	95% CI
Globale	539	0,68	0,49-0,93
Età categoria 1			
<50 anni	260	0,67	0,43-1,05
≥50 anni	279	0,67	0,43-1,05
Età categoria 2			
<35 anni	42	0,31	0,11-0,89
≥35 anni	497	0,73	0,52-1,01
Stato dei recettori ormonali			
Negativo	195	0,7	0,45-1,1
Positivo	344	0,62	0,4-0,97
Dimensioni tumorali			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Grado istologico			
Grado 1 (compreso il grado non valutato)	64	0,79	0,24-2,6
Grado 2	216	0,77	0,46-1,3
Grado 3	259	0,59	0,39-0,9
Stato Menopausale			
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 associato 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 (TAC/FAC) (95% CI)	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
Sì	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

^a ER/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 Zentiva come unico trattamento

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). 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 (15 mesi per docetaxel verso 14 mesi per doxorubicina, p = 0,38) od 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 liquidi, mentre 15 pazienti in trattamento con doxorubicina (9%) hanno dovuto sospendere a causa di tossicità a livello cardiaco (tre decessi per scompenso cardiaco congestizio).

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

Il profilo di tollerabilità di docetaxel nel corso di questi due studi di fase III era in linea con il profilo di tollerabilità 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 Zentiva in associazione con doxorubicina

È stato condotto uno studio randomizzato di fase III su 429 pazienti con tumore metastatico, non pretrattate, che confrontava doxorubicina (50 mg/m²) in associazione con docetaxel (75 mg/m²) (braccio AT) a doxorubicina (60 mg/m²) in associazione con ciclofosfamida (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% CI: 33,4 – 42,1) nel braccio AT e di 31,9 settimane (95% CI: 27,4 – 36,0) nel braccio AC.
- La percentuale di risposta osservata è risultata significativamente più elevata nel braccio AT rispetto al braccio AC, p = 0,009. Tale percentuale è risultata del 59,3% (95% CI: 52,8 – 65,9) nel braccio AT rispetto al 46,5% (95% CI: 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 una maggiore incidenza di 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 Zentiva in associazione con trastuzumab

Docetaxel in associazione 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 ricevere docetaxel (100 mg/m²) con o senza trastuzumab; il 60% delle pazienti hanno ricevuto in precedenza una chemioterapia adiuvante con antracicline. 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 registrativo è stato la immunohistochimica (IHC). Per un numero minore di pazienti è stato utilizzato il test della fluorescenza in situ (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 tabella seguente:

Parametri	Docetaxel più trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
Percentuale di risposta (95% CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durata mediana della risposta (in mesi) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Tempo alla progressione TTP (in mesi) mediano (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Sopravvivenza (in mesi) mediana (95% CI)	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.

¹ Popolazione intent-to-treat

² Sopravvivenza mediana stimata

Docetaxel Zentiva in associazione con capecitabina

I dati di uno studio clinico di fase III multicentrico, randomizzato, controllato, supportano l'utilizzo di docetaxel in associazione con capecitabina per il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico dopo insuccesso 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 associazione 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 associazione

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 sono significativamente aumentati con docetaxel a 75 mg/m² rispetto al Migliore Trattamento di Supporto (MTS).

La percentuale di sopravvivenza ad 1 anno è risultata significativamente superiore con docetaxel (40%) rispetto a MTS (16%).

In pazienti trattati con docetaxel a 75 mg/m² è stato fatto minore uso di morfina ($p < 0,01$), di analgesici non a base di morfina ($p < 0,01$), di altri trattamenti ($p = 0,06$) e radioterapia ($p < 0,01$) rispetto a quelli trattati con MTS.

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 Zentiva in associazione 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 di 70% e oltre, che non avevano ricevuto precedente chemioterapia per questa condizione, sono stati randomizzati a docetaxel (T) 75 mg/m² in infusione di un'ora seguita immediatamente da cisplatino (Cis) 75 mg/m² in 30-60 minuti ogni tre settimane (TCis), docetaxel 75 mg/m² in infusione di un'ora in associazione con carboplatino (AUC 6 mg/ml.min) in 30-60 minuti ogni tre settimane, oppure vinorelbina (V) 25 mg/m² somministrata in 6-10 minuti ai giorni 1, 8, 15, 22 seguita da cisplatino 100 mg/m² 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 n = 408	VCis n = 404	Analisi Statistica
Sopravvivenza globale (Obiettivo primario):			
Sopravvivenza Mediana (mesi)	11,3	10,1	Rapporto di Rischio: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
Sopravvivenza a 1 anno (%)	46	41	Differenza tra i trattamenti 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
Sopravvivenza a 2 anni (%)	21	14	Differenza tra i trattamenti: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Tempo mediano alla Progressione (settimane)	22,0	23,0	Rapporto di Rischio: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,2161]
Tasso globale di risposta (%)	31,6	24,5	Differenza tra i trattamenti: 7,1% [95% CI: 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 obiettivi 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 obiettivi hanno confermato i risultati degli obiettivi primari.

Per la associazione docetaxel / carboplatino, non è stato possibile dimostrare né equivalenza né non-

inferiorità di efficacia nei confronti del trattamento di riferimento: la associazione VCis.

Carcinoma della prostata

La tollerabilità e l'efficacia di docetaxel in associazione 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 associazione 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 settimane	Docetaxel ogni settimana	Mitoxantrone ogni 3 settimane
Numero dei pazienti	335	334	337
Sopravvivenza Mediana (mesi)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Rapporto di rischio	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
valore di p ^{†*}	0,0094	0,3624	--
Numero dei pazienti	291	282	300
Tasso di risposta del PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
valore di p *	0,0005	< 0,0001	--
Numero di pazienti	153	154	157
Tasso di risposta del dolore (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
valore di p *	0,0107	0,0798	--
Numero di pazienti	141	134	137
Risposte obiettive (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
valore di p *	0,1112	0,5853	--

[†]Stratified logrank test

*Limite per la significatività statistica = 0,0175

**PSA: Prostate-Specific Antigen (Antigene specifico Prostatico)

Dato che docetaxel ogni settimana ha presentato un profilo di tollerabilità leggermente migliore rispetto a docetaxel ogni 3 settimane, è possibile che alcuni pazienti possano beneficiare dalla 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 associazione 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 il 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 medio di cicli somministrati per paziente è stato di 6 (con un intervallo di 1-16) per il braccio TCF e di 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 significativamente più lungo (p = 0,0004) 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
Tempo Mediano alla Progressione TTP (mesi) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Rapporto di rischio (95% CI)	1,473 (1,189-1,825)	
Valore di p*	0.0004	
Sopravvivenza mediana (mesi) (95% CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
valutazione a 2 anni (%)	18,4	8,8
Rapporto di rischio (95% CI)	1,293 (1,041-1,606)	
Valore di p*	0,0201	
Tasso globale di risposta (CR+PR) (%)	36,7	25,4
Valore di p	0,0106	
Progressione come migliore risposta globale (%)	16,7	25,9

*Unstratified logrank test

Le analisi dei sottogruppi per età, genere e razza hanno favorito costantemente il braccio TCF rispetto al braccio CF.

Un'analisi aggiornata della sopravvivenza condotta con un tempo medio di follow-up di 41,6 mesi non ha più mostrato una differenza statisticamente significativa, anche se sempre in favore del regime TCF e 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 all'aggravamento 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 di induzione seguita da radioterapia (TAX 323)

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 dal cisplatino (P) 75 mg/m² seguito dal 5-fluorouracile (F) 750 mg/m² al giorno in infusione continua per 5-giorni. Questo schema posologico veniva somministrato ogni tre settimane per 4 cicli nel caso in cui si fosse osservata almeno una risposta minima ($\geq 25\%$ riduzione del tumore misurato bidimensionalmente) 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 progredisce ricevono la radioterapia (RT), in accordo con le linee guida istituzionali, per 7 settimane (TPF/RT). I pazienti nel braccio di comparazione 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 ($\geq 25\%$ riduzione del formato bidimensionale misurato del tumore) 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 per settimana per una dose 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, di 5 giorni per settimana). Un totale di 70 Gy è stato suggerito 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 os 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 (PFS), era significativamente più lunga nel braccio TPF che nel braccio PF, $p = 0,0042$ (PFS mediano: 11,4 vs 8,3 mesi rispettivamente) 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: 18,6 vs 14,5 mesi rispettivamente) con una riduzione del rischio di mortalità del 28%, $p = 0,0128$. I risultati di efficacia sono presentati nella tabella qui sotto:

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

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Progressione mediana della sopravvivenza (mesi) - (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Rapporto di rischio aggiustato (95% CI) *p-value	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Sopravvivenza mediana (mesi) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Rapporto di rischio (95% CI) **p-value	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Migliore risposta globale alla chemioterapia (%) (95% CI) ***p-value	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Migliore risposta globale al trattamento di studio [chemioterapia +/- radioterapia] (%) (95% CI) ***p-value	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Durata mediana della risposta alla chemioterapia ± radioterapia (mesi) (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Rapporto di rischio (95% CI) **p-value	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Rapporto di rischio inferiore ad 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-quadro test

Parametri per definire la qualità della vita.

I pazienti trattati con TPF manifestano significativamente una diminuzione del deterioramento della loro salute globale in confronto a quelli trattati con PF (p = 0,01, usando EORTC QLQ-C30 scale).

Parametri per definire i benefici clinici

La scala del 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 delle prestazioni 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 (TAX324)

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 WHO performance status 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, mentre la riuscita nella conservazione dell'organo non è

stata formalmente considerata.

I pazienti trattati con docetaxel hanno ricevuto 75 mg/m² di docetaxel (T) 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, seguito 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 chemioradioterapia (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 3 ore il giorno 1, seguito da 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m²/die 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 giorni di CRT dopo la 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 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 al giorno, 5 giorni a settimana per 7 settimane, per una dose complessiva 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 (OS) è stata significativamente più lunga (log-rank test $p = 0,0058$) con il regime contenente docetaxel rispetto al PF (mediana OS: 70.6 vs 30.1 mesi rispettivamente), con un 30% di riduzione del rischio di morte rispetto al PF (rapporto di rischio (HR) = 0,70, 95% intervallo di confidenza (CI) = 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% CI 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 (Intent-to-Treat Analysis)

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Progressione mediana della sopravvivenza (mesi) - (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Rapporto di rischio aggiustato (95% CI) *p-value	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Sopravvivenza mediana (PFS) (mesi) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Rapporto di rischio (95% CI) **p-value	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Migliore risposta globale alla chemioterapia (CR+PR) (%) (95% CI) ***p-value	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Migliore risposta globale al trattamento (CR+PR) di studio [chemioterapia +/- radioterapia] (%) (95% CI) ***p-value	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,50-77,1)
	0,209	

Rapporto di rischio inferiore ad 1 a favore dell'associazione docetaxel + cisplatino + 5-fluorouracile

*aggiustamento log-rank test

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

***Chi-quadro test, nessun aggiustamento per comparazioni multiple

NA – not applicable

Popolazione Pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha concesso una deroga dall'obbligo di fornire i risultati di studi con Docetaxel Zentiva in tutti i sottogruppi di pazienti della popolazione pediatrica nel tumore della mammella, tumore 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 al ritorno 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 μ g/ml, con una corrispondente AUC di 4,6 h. μ 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. Docetaxel era eliminato sia nelle urine sia nelle feci tramite metabolismo ossidativo mediato dal citocromo P 450 del gruppo estere tert-butilico; entro sette giorni, circa il 6% ed il 75% della radioattività somministrata viene escreta rispettivamente attraverso le urine e le feci. Circa l'80% della radioattività riscontrata nelle feci è escreta entro le prime 48 ore sotto forma di un metabolita maggiore e tre metaboliti minori inattivi e quantità molto piccole del medicinale immodificato.

Popolazioni particolari

Età e sesso

Uno studio di farmacocinetica di popolazione è stato eseguito 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 moderata disfunzione epatica (ALT, AST \geq 1,5 volte il limite superiore normale, associate a fosfatasi alcalina \geq 2,5 il limite superiore normale), la clearance totale è diminuita in media del 27% (vedere paragrafo 4.2).

Ritenzione di liquidi

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

Terapia di associazione

Doxorubicina

Quando usato in associazione, docetaxel non influenza la clearance della doxorubicina e i livelli plasmatici del doxorubicinolo (un metabolita della doxorubicina). La farmacocinetica di docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamida non è 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, 5²-DFUR.

Cisplatino

La clearance di docetaxel nella terapia in associazione 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 medicinale.

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 di 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 nel test *in vitro* di aberrazione cromosomiale in cellule CHO-K1 e *in vivo* nel test del micronucleo nel topo. Tuttavia 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, osservate nel corso di studi di tossicità nei roditori, suggeriscono che docetaxel può danneggiare la fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polisorbato 80
Etanolo anidro
Acido citrico.

6.2 Incompatibilità

Il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

3 anni.

Dopo l'apertura del flaconcino:

Ogni flaconcino è monouso e deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni sono sotto la responsabilità dell'utente.

Una volta aggiunto alla sacca per infusione

Da un punto di vista microbiologico, la ricostituzione / diluizione deve avvenire in condizioni controllate e asettiche ed il prodotto medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni sono sotto la responsabilità dell'utente.

Una volta aggiunta come raccomandato nella sacca per infusione, la soluzione per infusione di docetaxel, se conservata a temperatura inferiore a 25°C, è stabile per 6 ore. Si deve utilizzare entro 6 ore (compreso il tempo di circa 1 ora necessario per l'infusione endovenosa).

Inoltre, è stata dimostrata la stabilità fisica e chimica in uso della soluzione per infusione preparata come raccomandato in sacchetti non PVC fino a 48 ore se conservata tra +2°C e 8°C.

La soluzione per infusione di docetaxel è supersatura, pertanto, può cristallizzare nel tempo. In caso di comparsa di cristalli, la soluzione non deve più essere utilizzata e deve essere eliminata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 15 ml di vetro incolore (tipo I) con una ghiera blu di alluminio e una capsula di plastica blu tipo flip-off contenente 8 ml di concentrato.

Ciacuna confezione contiene un flaconcino.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Docetaxel Zentiva è un farmaco antineoplastico e, come con altri prodotti potenzialmente tossici, si deve usare cautela nel maneggiarlo e nel prepararne soluzioni. Si raccomanda l'uso di guanti.

Se Docetaxel Zentiva in forma concentrata o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con la pelle, lavare immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. Se Docetaxel Zentiva in forma concentrata o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con membrane mucose, lavare immediatamente e accuratamente con acqua.

Preparazione per la somministrazione endovenosa

Preparazione della soluzione per infusione

NON usare altri prodotti medicinali a base di docetaxel costituiti da 2 flaconcini (concentrato e solvente) con questo medicinale (Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml concentrato per soluzione per infusione, che contiene un solo flaconcino).

Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml concentrato per soluzione per infusione NON necessita di essere diluito con un solvente ed è già pronto per essere aggiunto ad una soluzione per infusione.

Ciascun flaconcino deve essere utilizzato per una singola somministrazione ed immediatamente.

Se i flaconcini sono conservati in frigorifero, lasciare a temperatura sotto i 25°C per 5 minuti il numero richiesto di scatole di Docetaxel Zentiva concentrato per soluzione per infusione prima dell'uso.

Per ottenere la dose necessaria al paziente possono essere necessari più di un flaconcino di Docetaxel Zentiva concentrato per soluzione per infusione. Prelevare la quantità richiesta di Docetaxel Zentiva concentrato per soluzione per infusione in modo asettico usando una siringa graduata con ago da 21G.

In Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml la concentrazione di docetaxel è di 20 mg/ml.

Il volume richiesto di Docetaxel Zentiva concentrato per soluzione per infusione deve essere iniettato in un'unica iniezione in una sacca da infusione o flacone da 250 ml contenenti una soluzione glucosata 5% o cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione per infusione.

Nel caso in cui sia necessaria una dose di docetaxel superiore a 190 mg, utilizzare un volume maggiore di soluzione da infusione in modo che la concentrazione di docetaxel non superi 0,74 mg/ml.

Mescolare manualmente la sacca o il flacone con movimento rotatorio.

La sacca con la soluzione per infusione deve essere utilizzata entro 6 ore sotto i 25°C compresa l'ora di infusione per il paziente.

Come per tutti i prodotti per uso parenterale, la soluzione per infusione di Docetaxel Zentiva deve essere esaminata visivamente prima dell'uso, le soluzioni contenenti precipitati devono essere eliminate.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aventis Pharma S.A., 20 Avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, Francia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/384/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Aprile 2007

Data dell'ultimo rinnovo: 20 Aprile 2012

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili su sito internet dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- B. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Germania

Il foglio illustrativo stampato del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui l'articolo 107 quater par. 7) della Direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul portale web dell'Agenzia europea dei medicinali.

PSUR

Lo schema di presentazione dello PSUR deve seguire quello relativo al medicinale di riferimento TAXOTERE.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative.**

Non pertinente