

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Docetaxel Lek 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

2 ml di concentrato per soluzione per infusione contengono 20 mg di docetaxel (anidro).

8 ml di concentrato per soluzione per infusione contengono 80 mg di docetaxel (anidro).

16 ml di concentrato per soluzione per infusione contengono 160 mg di docetaxel (anidro).

Eccipiente con effetto noto:

1 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 0,75 ml di etanolo anidro (591 mg).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione. Soluzione limpida di colore giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tumore della mammella

Docetaxel Lek in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide è indicato per il trattamento adiuvante delle pazienti con tumore della mammella operabile linfonodo positivo e linfonodo negativo.

Nelle pazienti con tumore della mammella operabile linfonodo negativo, il trattamento adiuvante deve essere limitato alle pazienti adatte alla chemioterapia secondo i criteri internazionali per il trattamento primario del tumore della mammella nelle sue fasi iniziali

(vedere il paragrafo 5.1).

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

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

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

Docetaxel Lek in associazione con capecitabina è indicato per il trattamento delle pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico dopo il fallimento della chemioterapia citotossica. La precedente chemioterapia deve aver compreso un'antraciclina.

Tumore del polmone non a piccole cellule

Docetaxel Lek è indicato per il trattamento dei pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, dopo il fallimento di una precedente chemioterapia.

Docetaxel Lek in associazione con cisplatino è indicato per il trattamento dei pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico non operabile, che non sono stati sottoposti a precedenti terapie chemioterapiche per il trattamento di questa patologia.

Tumore della prostata

Docetaxel Lek in combinazione con prednisone o prednisolone è indicato per il trattamento dei pazienti con cancro della prostata metastatico refrattario alla terapia ormonale.

Adenocarcinoma gastrico

Docetaxel Lek 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 Lek 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'uso di docetaxel deve essere limitato alle unità specializzate nella somministrazione di chemioterapie citotossiche e deve essere somministrato solo sotto la supervisione di un medico qualificato nell'uso della chemioterapia antitumorale (vedere il paragrafo 6.6).

Dose raccomandata

Per il tumore della mammella, il tumore del polmone non a piccole cellule, l'adenocarcinoma gastrico e i tumori della testa e del collo può essere utilizzata, se non controindicata, una pre-medicazione con un corticosteroide orale, quale dexametasone 16 mg/die (per esempio 8 mg BID) per 3 giorni, iniziando un giorno prima della somministrazione di docetaxel (vedere il paragrafo 4.4). La profilassi con G-CSF può essere utilizzata per ridurre il rischio di tossicità ematologica.

Per il carcinoma della prostata, considerato l'utilizzo concomitante di prednisone o prednisolone, la pre-medicazione raccomandata è dexametasone 8 mg per via orale 12 ore, 3 ore e un'ora prima dell'infusione di docetaxel (vedere il paragrafo 4.4).

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

Tumore della mammella

Nella terapia adiuvante del tumore della mammella operabile linfonodo positivo e linfonodo negativo, la dose di docetaxel raccomandata è di 75 mg/m² somministrata un'ora dopo doxorubicina 50 mg/m² e ciclofosfamide 500 mg/m² ogni 3 settimane per 6 cicli (regime TAC - vedere anche "Aggiustamento della dose in corso di trattamento").

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

In associazione con trastuzumab la dose raccomandata di docetaxel è di

100 mg/m² ogni 3 settimane, con trastuzumab somministrato settimanalmente. Nello studio cardine l'infusione iniziale di docetaxel è stata iniziata il giorno dopo la prima somministrazione di trastuzumab. Le successive dosi di docetaxel sono state somministrate subito 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 di trastuzumab.

In associazione con capecitabina la dose raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m² ogni tre settimane, in associazione con capecitabina 1250 mg/m² due volte al giorno (entro 30 minuti dopo il pasto) per 2 settimane, seguito da un intervallo di riposo di una 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

Nei pazienti che non sono mai stati trattati con chemioterapia per il carcinoma del polmone non a piccole cellule, il regime posologico raccomandato è docetaxel 75 mg/m² seguito immediatamente da cisplatino 75 mg/m² nell'arco di 30-60 minuti. Per il trattamento dopo il fallimento di una precedente chemioterapia contenente platino, la dose raccomandata è di 75 mg/m² in monoterapia.

Tumore della prostata

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

Adenocarcinoma gastrico

La dose raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m² mediante infusione della durata di un'ora, seguita da cisplatino 75 mg/m², mediante infusione della durata di 1-3 ore (entrambi solo il giorno 1), seguiti da 5-fluorouracile 750 mg/m² al giorno somministrato mediante infusione continua di 24 ore per 5 giorni, a partire dalla fine dell'infusione di cisplatino. Il trattamento viene ripetuto ogni tre settimane. I pazienti devono ricevere una pre-medicazione con antiemetici e un'adeguata idratazione per la somministrazione di cisplatino. Deve essere adottata la profilassi con G-CSF, in modo tale da attenuare il rischio di tossicità ematologiche (vedere anche "Aggiustamento della dose in corso di trattamento").

Tumore della testa e del collo

I pazienti devono ricevere un pre-medicazione con antiemetici e un'idratazione adeguata (prima e dopo la somministrazione di cisplatino). La profilassi con G-CSF può essere usata per attenuare il rischio di tossicità ematologiche. Tutti i pazienti nel braccio di trattamento con docetaxel durante gli studi TAX 323 e TAX 324 hanno ricevuto una profilassi antibiotica.

- Chemioterapia di induzione seguita da radioterapia (TAX 323)
Per il trattamento di induzione dei pazienti con carcinoma a cellule squamose localmente avanzato e non operabile della testa e del collo (SCCHN), la dose raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m² mediante infusione di un'ora seguita da cisplatino 75 mg/m² per un'ora, il giorno 1, seguita da 5-fluorouracile 750 mg/m² al giorno somministrato mediante infusione continua per 5 giorni. Questo schema posologico va somministrato ogni 3 settimane per 4 cicli. Dopo la chemioterapia i pazienti devono ricevere la radioterapia.

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

Per gli aggiustamenti posologici di 5-fluorouracile e cisplatino, vedere i relativi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.

Aggiustamento della dose in corso di trattamento

Generale

Docetaxel deve essere somministrato quando la conta dei neutrofili è ≥ 1500 cellule/mm³. Nei pazienti che durante la terapia con docetaxel hanno sperimentato neutropenia febbrile, conta dei neutrofili < 500 /mm³ per oltre 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

Nei pazienti che ricevono una terapia adiuvante con docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamide (TAC) per il tumore della mammella deve essere considerata una profilassi primaria con G-CSF. Nei pazienti che sperimentano neutropenia febbrile e/o infezione neutropenica la dose di docetaxel deve essere ridotta a 60 mg/m² in tutti i cicli successivi (vedere i paragrafi 4.4 e 4.8). Nei pazienti che sviluppano 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 e il cui nadir della conta piastrinica nel precedente ciclo di terapia è stato <25.000 cellule/mm³, o nei pazienti che sperimentano neutropenia febbrile, o nei pazienti con grave tossicità non ematologiche, la dose di docetaxel nei cicli successivi deve essere ridotta a 65 mg/m². Per gli aggiustamenti della dose di cisplatino, vedere il relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

In associazione con capecitabina

Per l'aggiustamento della dose di capecitabina, vedere il Riassunto delle Caratteristiche di 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 al 100% della dose iniziale.

Nei pazienti che in qualsiasi momento del ciclo di terapia sviluppano la seconda comparsa di una tossicità di Grado 2, oppure la prima comparsa di una tossicità di Grado 3, il trattamento deve essere rimandato fino a risoluzione al Grado 0-1 e successivamente ripreso con docetaxel 55 mg/m².

Nel caso di una qualsiasi comparsa successiva di tossicità o di una qualsiasi tossicità

di Grado 4, sospendere la terapia con docetaxel. Per gli aggiustamenti posologici 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 cicli successivi di docetaxel finché i neutrofili non ritornano a un livello >1500 cellule/mm³ e le piastrine a un livello >100.000 cellule/mm³. Se queste tossicità

persistono, interrompere il trattamento (vedere il paragrafo 4.4).

Modifiche delle dosi raccomandate causate da tossicità nei 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 di 5-FU del 20%. Secondo episodio: ridurre la dose di docetaxel del 20%
Diarrea di grado 4	Primo episodio: ridurre le dosi di docetaxel e di 5-FU del 20%. Secondo episodio: interrompere il trattamento
Stomatite/mucosite di grado 3	Primo episodio: ridurre la dose di 5-FU del 20%. Secondo episodio: interrompere il solo 5-FU, in tutti i cicli successivi. Terzo episodio: ridurre la dose di docetaxel del 20%
Stomatite/mucosite 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 gli aggiustamenti posologici di cisplatino e 5-fluorouracile, vedere i relativi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.

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

Popolazioni speciali:

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Sulla base dei dati di farmacocinetica con docetaxel a 100 mg/m² somministrato come singolo agente, nei pazienti con aumento delle transaminasi (ALT e/o AST) maggiore 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 di 75 mg/m² (vedere i paragrafi 4.4 e 5.2). Per i pazienti con bilirubina sierica oltre il limite superiore normale e/o ALT e AST >3,5 volte il limite superiore normale associati a fosfatasi alcalina >6 volte il limite superiore normale, non può essere raccomandata alcuna riduzione della dose e docetaxel non deve essere somministrato, se non nei casi in cui sia assolutamente indicato. In associazione con cisplatino e 5-fluorouracile per il trattamento dei pazienti con adenocarcinoma gastrico, lo studio clinico cardine 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 non può essere raccomandata alcuna riduzione della dose e docetaxel non deve essere usato, a meno che non sia assolutamente indicato. Non sono disponibili dati nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica trattati con docetaxel in associazione nelle altre indicazioni.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Docetaxel Lek nel carcinoma nasofaringeo nei bambini da 1 mese a meno di 18 anni di età non sono state stabilite. Non vi sono dati sull'uso di Docetaxel Lek 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

Sulla base della farmacocinetica di popolazione, non vi sono speciali istruzioni per l'uso negli anziani. In associazione con capecitabina, nei pazienti di età pari o superiore a 60 anni si raccomanda una riduzione al 75% della dose iniziale di capecitabina (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di capecitabina).

4.3 Controindicazioni

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

Docetaxel non deve essere usato nei pazienti con una conta basale di neutrofili <1500 cellule/mm³.

Docetaxel non deve essere usato nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica, a causa dell'assenza di dati disponibili (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Salvo controindicazioni, per i tumori della mammella e del polmone non a piccole cellule la pre-medicazione con un corticosteroide orale, come dexametasone 16 mg/die (per esempio 8 mg BID) per 3 giorni a partire dal 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 pre-medicazione è costituita da dexametasone per via orale 8 mg 12 ore, 3

ore e un'ora prima dell'infusione di docetaxel (vedere il paragrafo 4.2).

Ematologia

La neutropenia è la più frequente delle reazioni avverse osservate con docetaxel. I nadir dei neutrofili sono comparsi dopo 7 giorni (valore mediano), ma nei pazienti pesantemente pre-trattati questo intervallo può essere più breve. In tutti i pazienti in trattamento con docetaxel deve essere eseguito di frequente un controllo completo dell'emocromo. I pazienti non devono essere trattati di nuovo con docetaxel finché la conta dei neutrofili non ritorna a un valore ≥ 1500 cellule/mm³ (vedere il 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 il paragrafo 4.2).

Nei pazienti trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (TCF), la neutropenia febbrile e l'infezione neutropenica si sono verificate a incidenze più basse quando i pazienti hanno ricevuto una profilassi primaria con G-CSF. I pazienti trattati con TCF devono ricevere 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 attentamente (vedere i paragrafi 4.2 e 4.8).

Nei pazienti trattati con docetaxel in combinazione con doxorubicina e ciclofosfamide (regime TAC), la neutropenia febbrile e/o l'infezione neutropenica si sono verificate con un'incidenza più bassa quando i pazienti hanno ricevuto una 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, allo scopo di attenuare il rischio di neutropenia complicata (neutropenia febbrile, neutropenia prolungata o infezione neutropenica). I pazienti che ricevono TAC devono essere monitorati attentamente (vedere i paragrafi 4.2 e 4.8).

Reazioni 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. Le reazioni di ipersensibilità possono verificarsi entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel, pertanto devono essere tenuti a disposizione mezzi per il trattamento di ipotensione e 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 e un trattamento appropriato. I pazienti che hanno sviluppato gravi reazioni di ipersensibilità non devono essere sottoposti nuovamente alla 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 determinato la sospensione momentanea o definitiva del trattamento con docetaxel (vedere il paragrafo 4.2).

Ritenzione di liquidi

I pazienti con grave ritenzione di liquidi, quali versamento pleurico o 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 che possono essere associati anche 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 della funzionalità epatica

Nei pazienti trattati con docetaxel a 100 mg/m² somministrato in monoterapia che hanno livelli di transaminasi sieriche (ALT e/o AST) >1,5 volte il limite superiore normale in concomitanza con livelli di fosfatasi alcalina sierica >2,5 volte il limite superiore normale, esiste 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 e astenia. Pertanto nei pazienti in cui si osservano elevati valori dei test di funzionalità epatica (LFT) si raccomanda la somministrazione di una dose di docetaxel pari a 75 mg/m², nonché il

controllo della funzionalità epatica al basale e prima di ciascun ciclo di terapia (vedere il paragrafo 4.2).

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

In associazione con cisplatino e 5-fluorouracile per il trattamento dei pazienti con adenocarcinoma gastrico, lo studio clinico cardine 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 non può essere raccomandata alcuna riduzione della dose e docetaxel non deve essere usato se non assolutamente indicato. Non sono disponibili dati su pazienti con compromissione della funzionalità epatica trattati con docetaxel in associazione nelle altre indicazioni.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Non ci sono dati disponibili nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale sottoposti a terapia con docetaxel.

Sistema nervoso

L'insorgenza di neurotossicità periferica grave richiede una riduzione della dose (vedere il paragrafo 4.2).

Tossicità cardiaca

Nei pazienti in trattamento con docetaxel in associazione con trastuzumab è stata segnalata l'insorgenza di insufficienza cardiaca, specialmente in seguito a chemioterapia contenente un'antraciclina (doxorubicina o epirubicina). L'insufficienza può essere da moderata a grave ed è stata associata a decesso (vedere il paragrafo 4.8).

I pazienti candidati al trattamento con docetaxel in associazione con trastuzumab devono essere sottoposti a una valutazione delle condizioni cardiache basali. La funzionalità cardiaca deve poi essere ulteriormente monitorata nel corso della terapia (per esempio ogni 3 mesi) in modo da individuare i soggetti che potrebbero sviluppare disfunzioni cardiache. Per ulteriori dettagli vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di trastuzumab.

Patologie dell'occhio

È stato segnalato edema maculare cistoide (CMO) in pazienti trattati con docetaxel. I pazienti con compromissione della vista devono essere

sottoposti ad una valutazione oftalmica immediata e completa. In caso venga diagnosticato CMO, il trattamento con docetaxel deve essere interrotto e si deve iniziare un trattamento adeguato (vedere paragrafo 4.8).

Altro

In corso di trattamento i pazienti maschi e femmine (e nel caso dei maschi anche per almeno 6 mesi dopo l'interruzione della terapia) devono adottare adeguate misure contraccettive (vedere il paragrafo 4.6).

Deve essere evitato l'uso concomitante di docetaxel con forti inibitori del CYP3A4 (come il chetoconazolo, itraconazolo, claritromicina, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina e voriconazolo (vedere paragrafo 4.5).

Ulteriori precauzioni per il trattamento adiuvante del tumore della mammella

Neutropenia complicata

Nei pazienti che manifestano neutropenia complicata (neutropenia prolungata, neutropenia febbrile o infezione) deve essere considerata la possibilità di somministrare G-CSF o di ridurre la dose (vedere il paragrafo 4.2).

Reazioni gastrointestinali

Sintomi quali dolore e gonfiore addominale precoce, febbre e diarrea, con o senza neutropenia, possono rappresentare le manifestazioni iniziali di una grave tossicità gastrointestinale e devono essere valutati e trattati prontamente.

Insufficienza cardiaca congestizia

I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di sintomi di insufficienza cardiaca congestizia durante la terapia e durante il periodo di follow-up. 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

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

Pazienti con 4+ linfonodi

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

I dati disponibili sui pazienti di età >70 anni in relazione all'uso di docetaxel in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide sono limitati.

Dei 333 pazienti trattati con docetaxel ogni tre settimane nell'ambito di uno studio sul cancro della prostata, 209 avevano un'età pari o superiore a 65 anni e 68 avevano un'età superiore a 75 anni. Nei pazienti trattati con docetaxel ogni tre settimane, l'incidenza di alterazioni ungueali correlate si è manifestata con un tasso maggiore di $\geq 10\%$ nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni rispetto ai soggetti più giovani. L'incidenza di febbre, diarrea, anoressia ed edema periferico correlati al trattamento è stata più elevata di $\geq 10\%$ nei pazienti di età pari o superiore ai 75 anni rispetto ai soggetti di età inferiore a 65 anni.

Dei 300 pazienti (221 nella fase III e 79 nella fase II dello studio) trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile in uno studio sul carcinoma gastrico, 74 avevano 65 anni o più e 4 avevano 75 anni o più. L'incidenza di eventi avversi gravi si è rivelata più elevata nei soggetti anziani rispetto a quelli più giovani. L'incidenza dei seguenti eventi avversi (di tutti i gradi): letargia, stomatite, infezione neutropenica si è manifestata con un tasso maggiore di $\geq 10\%$ nei pazienti di 65 anni e più rispetto ai pazienti più giovani. I pazienti anziani trattati con TCF devono essere attentamente monitorati.

Eccipienti

Il farmaco contiene il 75% vol di etanolo (alcol), il che significa che 1 ml di Docetaxel Lek 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione contiene fino a 0,591 g (0,75 ml) di alcol, una quantità equivalente a 15 ml di birra o a 6 ml di vino. Nocivo per i soggetti affetti da alcolismo.

Da tenere in considerazione nel caso di trattamento di pazienti in gravidanza o in allattamento, bambini e gruppi ad alto rischio, quali

pazienti con patologie epatiche o epilessia.

Il quantitativo di alcol presente nel medicinale può alterare gli effetti di altri medicinali.

Il quantitativo di alcol presente nel medicinale può compromettere la capacità del paziente di guidare o di utilizzare macchinari.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

In caso di associazione con inibitori del CYP3A4, l'insorgenza di reazioni avverse a docetaxel può aumentare, come conseguenza di un ridotto metabolismo. Se l'uso concomitante di un forte inibitore del CYP3A4 (per esempio ketconazolo, 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 (>95%). Anche se non è stata studiata specificatamente la possibile interazione *in vivo* tra docetaxel e altri medicinali somministrati in concomitanza, le interazioni *in vitro* tra farmaci altamente legati alle proteine, quali eritromicina, difenidramina, propranololo, propafenone, fenitoina, salicilati, sulfametoxazolo e sodio valproato, non hanno influenzato il legame di docetaxel alle proteine. Neppure dexametasone ha alterato il legame proteico di docetaxel. Docetaxel non ha influenzato il legame di digitossina.

La farmacocinetica di docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamida non è

stata influenzata dalla somministrazione concomitante. Dati limitati provenienti da un singolo studio non controllato suggeriscono un'interazione tra docetaxel e carboplatino. Quando viene utilizzato in associazione con docetaxel, la clearance di carboplatino è risultata 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 nelle donne in gravidanza. Docetaxel ha dimostrato di essere sia embriotossico sia fetotossico nel ratto e nel coniglio e di ridurre la fertilità nel ratto. Come per altri medicinali citotossici, docetaxel può provocare danno fetale se somministrato a donne in gravidanza. Pertanto docetaxel non deve essere somministrato a donne in gravidanza, se non assolutamente indicato.

Le donne in età fertile in trattamento con docetaxel devono essere avvertite di evitare la gravidanza e di informare immediatamente il medico nel caso questa si verifichi.

Allattamento

Docetaxel è una sostanza lipofila, ma non è noto se venga escreto o meno nel latte materno. Pertanto, a causa della potenziale insorgenza di reazioni avverse nel lattante, durante il trattamento con docetaxel l'allattamento deve essere interrotto.

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. Il quantitativo di alcol presente nel medicinale può compromettere la capacità del paziente di guidare o di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza per tutte le indicazioni

Le reazioni avverse che si ritiene possano avere una correlazione possibile o probabile con la somministrazione di docetaxel si sono manifestati in:

- 1312 e 121 pazienti che hanno ricevuto rispettivamente 100 mg/m² e 75 mg/m² di docetaxel in monoterapia
- 258 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con doxorubicina
- 406 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con cisplatino
- 92 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con trastuzumab
- 255 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con capecitabina
- 332 pazienti trattati con il docetaxel in associazione con prednisone o prednisolone (vengono segnalati gli eventi avversi clinicamente importanti correlati al trattamento)
- 1276 pazienti (744 e 532 rispettivamente negli studi TAX 316 e GEICAM 9805) che hanno ricevuto docetaxel in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide (vengono segnalati gli eventi avversi clinicamente importanti correlati al trattamento)
- 300 pazienti con adenocarcinoma gastrico (221 pazienti nella fase III e
- 79 pazienti nella fase II dello studio) trattati con il docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (vengono segnalati gli eventi avversi clinicamente importanti correlati al trattamento)
- 174 e 251 pazienti con cancro della testa e del collo trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (vengono segnalati gli eventi avversi clinicamente importanti correlati al trattamento).

Queste reazioni sono state descritte utilizzando gli NCI *Common Toxicity Criteria* (grado 3 = G3, grado 3-4 = G3/4, grado 4 = G4) e la terminologia COSTART e MedDRA. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), molto rara ($< 1/10.000$), sconosciuta (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le reazioni avverse riportate più comunemente con docetaxel in monoterapia sono: neutropenia (reversibile e non cumulativa; il giorno medio al nadir è stato di 7 giorni e la durata media della neutropenia grave [<500 cellule/mm³] è stata di 7 giorni), anemia, alopecia, nausea, vomito, stomatite, diarrea e astenia. La gravità degli eventi avversi indotti da docetaxel può aumentare quando docetaxel viene somministrato in associazione ad altri agenti chemioterapici.

Nell'associazione con trastuzumab vengono riportati gli eventi avversi (di tutti i gradi) in $\geq 10\%$ dei pazienti. Nel braccio di associazione con trastuzumab, rispetto alla monoterapia con docetaxel, si è verificato un aumento di incidenza degli eventi avversi gravi (40% vs. 31%) e degli eventi avversi di grado 4 (34% vs. 23%).

Per quanto riguarda l'associazione con capecitabina vengono presentati gli effetti indesiderati correlati al trattamento più frequenti ($\geq 5\%$) segnalati nell'ambito di uno studio di fase III su pazienti con cancro della mammella che non hanno risposto alla terapia con antraciclina (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di capecitabina).

Nella terapia con docetaxel si osservano frequentemente le seguenti reazioni avverse.

Disturbi del sistema immunitario

Le reazioni d'ipersensibilità sono insorte generalmente entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel e sono state in genere da lievi a moderate. I sintomi più frequentemente riportati sono stati vampate, eruzioni cutanee con o senza prurito, sensazione di costrizione toracica, mal di schiena, dispnea e febbre o brividi. Le reazioni gravi sono state caratterizzate da ipotensione e/o broncospasmo o rash/eritema generalizzato (vedere il paragrafo 4.4).

Patologie del sistema nervoso

Lo sviluppo di neurotossicità periferica grave richiede una riduzione della dose (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4). I segni neurosensoriali da lievi a moderati sono caratterizzati da parestesia, disestesia o dolore, incluso bruciore. Gli eventi neuromotori sono caratterizzati principalmente da debolezza.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Sono state osservate reazioni cutanee reversibili, in genere considerate da lievi a moderate. Le reazioni sono state caratterizzate da rash cutaneo, comprese eruzioni localizzate principalmente a livello dei piedi e delle mani (inclusa una grave sindrome mani e piedi), ma anche su

braccia, viso o torace e frequentemente associate a prurito. Le eruzioni sono comparse generalmente entro una settimana dall'infusione di docetaxel. Con minor frequenza sono stati inoltre descritti sintomi gravi, come eruzioni seguite da desquamazione, che raramente hanno richiesto l'interruzione o la sospensione del trattamento con docetaxel (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4). Le gravi alterazioni ungueali sono caratterizzate da ipo- e iperpigmentazione e talvolta da dolore e onicolisi.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Le reazioni nel sito d'infusione sono state generalmente lievi e caratterizzate da iperpigmentazione, infiammazione, arrossamento o secchezza della cute, flebite o stravasamento e rigonfiamento della vena. La ritenzione di liquidi comprende eventi quali edema periferico e, meno frequentemente, versamento pleurico, versamento pericardico, ascite e aumento di peso. L'edema periferico solitamente inizia alle estremità inferiori e può divenire generalizzato con un aumento di peso di 3 kg o più. La ritenzione di liquidi è cumulativa per incidenza e gravità (vedere il paragrafo 4.4).

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni	Reazioni avverse comuni	Reazioni avverse non comuni
Infezioni e infestazioni	Infezioni (G3/4: 5,7%; tra cui sepsi e polmonite, fatale 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 Emorragia	
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%)	Stipsi (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	Reazione al sito d'infusione Dolore al torace di tipo non cardiaco (grave: 0,4%)	

Esami diagnostici		Aumento della 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 delle reazioni avverse selezionate nel tumore della mammella per Docetaxel Lek 100 mg/m² in monoterapia

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Patologie del sistema nervoso

Sono disponibili dati di reversibilità nel 35,3% dei pazienti che hanno sviluppato neurotossicità in seguito alla monoterapia con docetaxel 100 mg/m². Gli eventi sono stati spontaneamente reversibili entro 3 mesi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto rari: un caso di alopecia non reversibile al termine dello studio. Il 73% delle reazioni cutanee è stato reversibile entro 21 giorni.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

La dose cumulativa media all'interruzione del trattamento è stata superiore a 1000 mg/m² e il tempo medio alla reversibilità della ritenzione di liquidi è stato di 16,4 settimane (range: 0-42 settimane). L'insorgenza di ritenzione moderata e grave è ritardata (dose cumulativa media: 818,9 mg/m²) nei pazienti sottoposti a pre-medicazione rispetto a quelli non sottoposti a pre-medicazione (dose cumulativa media: 489,7 mg/m²), sebbene in alcuni soggetti sia stata riportata durante i primi cicli di terapia.

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni	Reazioni avverse comuni
Infezioni e 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 (nessuna 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 (nessuna grave)
Patologie vascolari		Ipotensione
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 (gravi: 0,8%)
Patologie del sistema muscolo scheletrico 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 della bilirubina ematica G3/4 (<2%)

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni	Reazioni avverse comuni	Reazioni avverse non comuni
Infezioni e infestazioni	Infezione (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 (nessuna 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 (gravi: 0,4%); Reazioni cutanee (nessuna grave)		
Patologie del sistema muscolo scheletrico 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.	Reazione al sito d'infusione	
Esami diagnostici		Aumento della bilirubina ematica G3/4 (<2,5%) Aumento della fosfatasi alcalina 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 Lek 75 mg/m² in associazione con cisplatino

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

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni	Reazioni avverse comuni
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 32%); Neutropenia febbrile (tra cui neutropenia associata a febbre e uso di antibiotici) o sepsi	

	neutropenica	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	
Disturbi psichiatrici	Insonnia	
Patologie del sistema nervoso	Parestesia, cefalea, disgeusia, ipoestesia	
Patologie dell'occhio	Incremento della lacrimazione, congiuntivite	
Patologie cardiache		Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari	Linfoedema	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi, dolore faringolaringeo, nasofaringite, dispnea, tosse, rinorrea	
Patologie gastrointestinali	Nausea, diarrea, vomito, stipsi, stomatite, dispepsia, dolore addominale	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia, eritema, eruzione cutanea, alterazioni ungueali	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia, artralgia, dolore alle estremità, dolore alle ossa, dolore alla schiena	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, edema periferico, piressia, affaticamento, infiammazione delle mucose, dolore, sindrome similinfluenzale, dolore al torace, brividi	Letargia
Esami diagnostici	Incremento ponderale	

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comuni: la tossicità ematologica è incrementata nei pazienti trattati con trastuzumab e docetaxel rispetto alla monoterapia con docetaxel (32% di neutropenia di G3/4 rispetto al 22%, secondo i criteri NCI-CTC). Da notare che probabilmente si tratta di una sottostima dei valori, poiché sulla base delle conte ematiche al nadir è noto che docetaxel in monoterapia a un dosaggio di 100 mg/m² provoca neutropenia nel 97% dei pazienti (di grado 4 in una percentuale pari al 76%). L'incidenza di neutropenia febbrile/sepsi neutropenica è egualmente aumentata nei pazienti trattati con Herceptin più docetaxel (23% rispetto al 17% dei pazienti trattati con docetaxel da solo).

Patologie cardiache

Nel 2,2% dei pazienti trattati con docetaxel più trastuzumab è stata riportata insufficienza cardiaca sintomatica, rispetto allo 0% dei pazienti trattati con docetaxel da solo. Nel braccio docetaxel più trastuzumab il 64% dei pazienti aveva ricevuto una precedente terapia adiuvante con un'antraciclina, rispetto al 55% dei soggetti nel braccio di docetaxel in monoterapia.

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni	Reazioni avverse comuni
Infezioni e 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%) Calo 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	Incremento 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 alla parte superiore dell'addome; Secchezza della bocca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Sindrome mani-piedi (G3/4: 24%); Alopecia (G3/4: 6%); Alterazioni ungueali (G3/4: 2%)	Dermatite; Esantema eritematoso (G3/4: <1%) decolorazione 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 (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%); Affaticamento/debolezza (G3/4: 5%); Edema periferico (G3/4: 1%)	Letargia; Dolore
Esami diagnostici		Calo ponderale, aumento della bilirubina ematica G3/4 (9%)

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni	Reazioni avverse comuni
Infezioni e 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		Incremento della lacrimazione (G3/4: 0,6%)
Patologie cardiache		Diminuzione della funzionalità 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 (nessuna grave)	Eruzione esfoliativa (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	Affaticamento (G3/4: 3,9%); Ritenzione di liquidi (grave: 0,6%)	

Terapia adiuvante con docetaxel 75 mg/m² in associazione a doxorubicina e ciclofosfamida in pazienti con tumore della mammella linfonodo positivo (TAX 316) e linfonodo negativo (GEICAM 9805) -dati cumulativi

Classificazioni e per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni	Reazioni avverse comuni	Reazioni avverse non comuni
Infezioni e 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%); Stomatite (G3/4: 6%); 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 \leq 3%); Disturbi cutanei (G3/4: 0,6%); Alterazioni ungueali (G3/4: 0,4%)		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (G3/4: 0,7%); Artralgia (G3/4: 0,2%)		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Amenorrea (G3/4: NA)		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (G3/4: 10%); 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 175 mg/m² in associazione a doxorubicina e ciclofosfamide in pazienti con cancro al seno con linfonodo positivo (TAX 316) e linfonodo negativo (GEICAM 9805).

Patologie del sistema nervoso

Durante il periodo di follow-up, 10 degli 84 pazienti che avevano manifestato neuropatia sensoriale periferica alla fine della chemioterapia presentavano ancora neuropatia sensoriale periferica nello studio del cancro al seno linfonodo positivo (TAX316).

Patologie cardiache

Nello studio TAX316, 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%) nel braccio TAC e 3 pazienti (0.6%) nel braccio FAC hanno sviluppato insufficienza cardiaca congestizia durante il periodo di follow-up. Un paziente nel braccio TAC è morto a causa di cardiomiopatia dilatativa.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Nello studio TAX316, alla fine della chemioterapia è stata riportata alopecia che perdurava nel periodo di follow-up in 687 di 744 pazienti nel gruppo TAC e 645 di 736 pazienti nel gruppo FAC.

Alla fine del periodo di follow-up (tempo mediano di follow-up di 96 mesi), 29 pazienti nel gruppo TAC (3,9%) e 16 pazienti nel gruppo FAC (2,2%) presentavano ancora alopecia.

Nello studio GEICAM 9805, è stata osservata alopecia persistente nel periodo di follow-up (periodo di follow-up mediano di 10 anni e 5 mesi) in corso in 49 pazienti (9,2%) nel braccio TAC e 35 pazienti (6,7%) nel braccio FAC. L'alopecia è correlata al farmaco in studio avviato o peggiorata durante il periodo di follow-up in 42 pazienti (7,9%) nel braccio TAC e 30 pazienti (5,8%) nel braccio FAC.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Nello studio TAX316 durante il periodo di follow-up, 121 delle 202 pazienti che avevano manifestato amenorrea alla fine della chemioterapia presentavano ancora amenorrea.

Nello studio GEICAM 9805, è stata osservata amenorrea persistente nel periodo di follow-up (periodo di follow-up mediano di 10 anni e 5 mesi) in corso in 18 pazienti (3,4%) nel braccio TAC e 5 pazienti (1,0%) nel braccio FAC.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Nello studio TAX316, l'edema periferico era ancora presente in 19 dei 119 pazienti del gruppo TAC che avevano manifestato edema periferico alla fine della chemioterapia e in 4 pazienti su 23 del gruppo FAC.

Nello studio GEICAM 9805, il linfoedema era ancora presente in 4 dei 5 pazienti del braccio TAC ed in 1 dei 2 pazienti del braccio FAC alla fine della chemioterapia e non è stato risolto durante il periodo di follow-up (periodo di follow-up mediano di 10 anni e 5 mesi). Astenia persistente è stata riscontrata nel periodo di follow-up (periodo di follow-up mediano di 10 anni e 5 mesi), in corso in 12 pazienti (2,3%) del braccio TAC e 4 pazienti (0,8%) del braccio FAC.

Leucemia acuta/Sindrome mielodisplastica

Dopo 10 anni di follow-up nello studio TAX316, è stata riportata leucemia acuta in 4 delle 744 pazienti del gruppo TAC e in 1 delle 736

pazienti del gruppo FAC. La sindrome mielodisplastica è stata riportata in 2 delle 744 pazienti del gruppo TAC e in 1 delle 736 pazienti del gruppo FAC.

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

Complicanze neutropeniche

La tabella seguente dimostra che l'incidenza di neutropenia, neutropenia febbrile e infezione neutropenica di Grado 4 è risultata ridotta nei pazienti che avevano ricevuto una profilassi primaria con G-CSF dopo che questa era diventata obbligatoria nel braccio di trattamento TAC dello studio GEICAM.

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

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

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni	Reazioni avverse comuni
Infezioni e infestazioni	Infezione neutropenica; Infezione (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		Incremento della lacrimazione (G3/4: 0%)
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Compromissione 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%); Esofagite/disfagia/odionofagia (G3/4: 0,7%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia (G3/4: 4,0%)	Eruzione pruriginosa (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/potenzialmente letale: 1%)	
--	---	--

Descrizione di reazioni avverse selezionate nell'adenocarcinoma gastrico per docetaxel 75 mg/m² in associazione a cisplatino e 5-fluorouracile

Patologie del sistema emolinfopoietico

La neutropenia febbrile e l'infezione neutropenica si sono manifestate rispettivamente nel 17,2 e nel 13,5% dei pazienti, a prescindere dalla somministrazione di G-CSF. Il G-CSF è stato utilizzato come profilassi secondaria nel 19,3% dei pazienti (10,7% dei cicli). La neutropenia febbrile e l'infezione neutropenica si sono manifestate rispettivamente nel 12,1% e nel 3,4% dei pazienti, quando questi hanno ricevuto la profilassi con G-CSF, e nel 15,6% e nel 12,9% dei pazienti non sottoposti a terapia profilattica con G-CSF (vedere il paragrafo 4.2).

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

- Chemioterapia di induzione seguita da radioterapia (TAX 323)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni	Reazioni avverse comuni	Reazioni avverse non comuni
Infezioni e infestazioni	Infezione (G3/4: 6,3%) Infezione neutropenica		
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Dolore oncologico (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 (nessuna 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		Incremento della lacrimazione; Congiuntivite	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Compromissione dell'udito	
Patologie cardiache		Ischemia miocardica (G3/4: 1,7%)	Aritmia (G3/4: 0,6%)
Patologie vascolari		Malattie venose (G3/4: 0,6%)	
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 0,6%); Stomatite (G3/4: 4,0%); Diarrea (G3/4: 2,9%); Vomito (G3/4: 0,6%)	Stipsi; Esofagite/disfagia / odinofagia (G3/4: 0,6%); Dolore addominale; Dispepsia; Emorragia gastrointestinale (G3/4: 0,6%)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia (G3/4: 10,9%)	Eruzione pruriginosa; Secchezza cutanea; Esfoliazione cutanea (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 ponderale	

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni	Reazioni avverse comuni	Reazioni avverse non comuni
Infezioni e infestazioni	Infezione (G3/4: 3,6%)	Infezione neutropenica	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Dolore oncologico (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		Incremento della lacrimazione	Congiuntivite

Patologie dell'orecchio e del labirinto	Compromissione dell'udito (G3/4: 1,2%)		
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4: 2,0%)	Ischemia miocardica
Patologie vascolari			Malattia venosa
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 13,9%); Stomatite (G3/4: 20,7%); Vomito (G3/4: 8,4%); Diarrea (G3/4: 6,8%); Esofagite/disfagia a/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%); Eruzione pruriginosa	Secchezza cutanea; Desquamazione	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia (G3/4: 0,4%)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione e	Letargia (G3/4: 4,0%); Piressia (G3/4: 3,6%); Ritenzione di liquidi (G3/4: 1,2); Edema (G3/4: 1,2%)		
Esami diagnostici	Calo ponderale		Aumento ponderale

Esperienza post-marketing

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

Sono stati riportati casi di leucemia mieloide acuta e sindrome mielodisplastica in associazione con docetaxel, quando questo viene impiegato in combinazione con altri agenti chemioterapici e/o radioterapia.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Sono stati riportati casi di soppressione midollare e altre reazioni avverse di tipo ematologico. È stata riportata coagulazione intravascolare disseminata (CID), spesso in associazione con sepsi o con insufficienza multiorgano.

Disturbi del sistema immunitario

Sono stati segnalati alcuni casi di shock anafilattico, a volte fatali.

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie dell'occhio

Si sono manifestati casi molto rari di disturbi transitori della vista (visione di lampi, bagliori, scotoma), tipicamente durante l'infusione del medicinale e in associazione con reazioni di ipersensibilità. Questi effetti sono risultati reversibili all'atto dell'interruzione dell'infusione. Sono stati raramente segnalati casi di lacrimazione con o senza congiuntivite, come casi di ostruzione del dotto lacrimale con conseguente lacrimazione eccessiva.

Casi di edema maculare cistoide (OCM) sono stati riportati in pazienti trattati con docetaxel

Patologie dell'orecchio e del labirinto

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

Patologie cardiache

Sono stati riportati rari casi di infarto miocardico.

Patologie vascolari

Sono stati raramente segnalati eventi di tromboembolia venosa.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raramente sono stati riportati sindrome da distress respiratorio acuta e casi di polmonite interstiziale / polmonite, malattia polmonare interstiziale, fibrosi polmonare e insufficienza respiratoria volte fatale. Sono stati riportati rari casi di polmonite da radiazione nei pazienti sottoposti a radioterapia concomitante.

Patologie gastrointestinali

Sono stati riportati rari casi di disidratazione come conseguenza di eventi gastrointestinali, perforazione gastrointestinale, colite ischemica, colite ed enterocolite neutropenica. Sono stati riportati rari casi di occlusione ileale e intestinale.

Patologie epatobiliari

Sono stati riportati casi molto rari di epatite, talvolta con esito fatale, principalmente nei pazienti con patologie epatiche pre-esistenti.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Con docetaxel sono stati riportati casi molto rari di lupus eritematoso cutaneo ed eruzioni bollose, come 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 alterazioni simil sclerodermiche, solitamente precedute da linfoedema periferico. Sono stati riportati casi di alopecia persistente.

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 patologie gastrointestinali.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raramente sono stati riportati fenomeni di "recall" da radiazione. La ritenzione di liquidi non è stata accompagnata da episodi acuti di oliguria o di ipotensione. Raramente sono stati riportati casi di disidratazione ed edema polmonare.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Sono stati segnalati casi di iponatriemia, per lo più associati a disidratazione, vomito e polmonite.

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 all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili .

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: agenti antineoplastici, taxani. Codice ATC: L01CD02

Meccanismo d'azione

Docetaxel è un agente neoplastico che agisce promuovendo l'assemblaggio della tubulina nei microtubuli stabili e inibisce il loro disassemblaggio, il che determina una marcata diminuzione della tubulina libera. Il legame di docetaxel ai microtubuli non altera il numero dei protofilamenti.

Docetaxel ha dimostrato *in vitro* di scomporre la rete dei microtubuli nelle cellule, il che è essenziale per le funzioni vitali della cellula, quali la mitosi e l'interfase.

Effetti farmacodinamici

Docetaxel si è rivelato citotossico *in vitro* nei confronti di varie linee tumorali murine e umane e di tumori umani asportati recentemente nelle prove clonogeniche effettuate. Docetaxel raggiunge elevate concentrazioni intracellulari con un lungo tempo di residenza cellulare. Docetaxel ha inoltre dimostrato di essere attivo su alcune, ma non tutte, le linee cellulari caratterizzate dalla sovra-espressione della glicoproteina-p, che è codificata dal gene di multiresistenza ai farmaci. *In vivo* docetaxel dimostra un'azione indipendente dallo schema di somministrazione e possiede un ampio spettro di attività antitumorale sperimentale nei confronti dei tumori murini allo stadio avanzato e dei tumori umani innestati.

Dati clinici

Cancro della mammella

DOCETAXEL in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide: terapia adiuvante

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

I dati derivati da uno studio multicentrico, in aperto e randomizzato

supportano l'impiego di docetaxel come terapia adiuvante nelle pazienti con cancro della mammella linfonodo positivo operabile e un KPS (*Karnofsky Performance Score*) $\geq 80\%$, di età compresa tra 18 e 70 anni. Dopo la stratificazione secondo il numero di linfonodi positivi (1-3, 4+), 1491 pazienti sono state randomizzate alla terapia con docetaxel 75 mg/m² somministrato un'ora dopo doxorubicina 50 mg/m² e ciclofosfamide 500 mg/m² (braccio TAC), oppure doxorubicina 50 mg/m² seguita da fluorouracile 500 mg/m² e ciclofosfamide 500 mg/m² (braccio FAC). Entrambi i regimi sono stati somministrati una volta ogni 3 settimane per 6 cicli. Docetaxel è stato somministrato tramite infusione della durata di un'ora, tutti gli altri medicinali sono stati somministrati sotto forma di bolo endovenoso il giorno 1. Il GCSF è stato somministrato come profilassi secondaria alle pazienti con neutropenia complicata (neutropenia febbrile, neutropenia prolungata o infezione). Le pazienti del braccio TAC hanno ricevuto una profilassi antibiotica con ciprofloxacina 500 mg per via orale due volte/die per 10 giorni a partire dal giorno 5 di ciascun ciclo, o con un farmaco equivalente. In entrambi i bracci, dopo l'ultimo ciclo di chemioterapia le pazienti con positività dei recettori estrogenici e/o progestinici hanno ricevuto tamoxifene 20 mg/die per un periodo fino a 5 anni. La radioterapia adiuvante è stata prescritta secondo quanto stabilito nelle linee guida correnti osservate dalle istituzioni partecipanti ed è stata effettuata nel 69% delle pazienti sottoposte a terapia TAC e nel 72% di quelle sottoposte a terapia 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

Nel complesso, i risultati dello studio dimostrano un rapporto rischio-beneficio 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:

Sottogruppo di pazienti	Numero di pazienti	Sopravvivenza libera da malattia			Sopravvivenza globale		
		Hazard ratio*	95% CI	p =	Hazard ratio*	95% CI	p =
Numero di linfonodi positivi							
Totale	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

* un hazard ratio inferiore a 1 indica che la TAC è associata a una sopravvivenza libera da malattia e a una sopravvivenza globale superiori rispetto alla FAC.

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

I dati di uno studio multicentrico, in aperto e randomizzato supportano l'utilizzo di docetaxel per la terapia adiuvante nelle pazienti con tumore della mammella linfonodo negativo operabile candidate alla chemioterapia. 1060 pazienti sono state randomizzate a ricevere docetaxel 75 mg/m² somministrato un'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 linfonodo negativo operabile a elevato rischio di recidiva secondo i criteri 1998 St. Gallen (dimensione tumorale >2 cm e/o ER e PR negativo e/o elevato grado istologico/nucleare (grado 2-3) e/o età <35 anni). Entrambi i trattamenti sono stati somministrati una volta ogni 3 settimane per 6 cicli. Docetaxel è stato somministrato come infusione di un'ora, tutti gli altri farmaci sono stati somministrati per via endovenosa il giorno 1 ogni tre settimane. La profilassi primaria con G-CSF è stata resa obbligatoria nel braccio TAC dopo la randomizzazione di 230 pazienti. L'incidenza di neutropenia, neutropenia febbrile e infezione neutropenica di Grado 4 è risultata ridotta nelle pazienti che avevano ricevuto una profilassi primaria con G-CSF (vedere il paragrafo 4.8). In entrambi i gruppi di

trattamento dopo l'ultimo ciclo di chemioterapia le 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% delle pazienti che avevano ricevuto il trattamento TAC e al 51,2% delle pazienti che avevano ricevuto il trattamento FAC.

Sono state effettuate un'analisi primaria e un'analisi aggiornata. L'analisi primaria è stata fatta quando tutti i pazienti avevano un follow-up superiore a 5 anni (follow-up mediano di 77 mesi). L'analisi aggiornata è stata eseguita quando tutti i pazienti avevano raggiunto il 10anno (follow-up mediano di 10 anni e 5 mesi) della visita di follow-up (a meno che non avessero un evento DFS o sono stati persi al follow-up in precedenza). Sopravvivenza libera da malattia (DFS) era l'endpoint primario di efficacia e sopravvivenza globale (OS) era l'endpoint secondario di efficacia.

Al follow-up mediano di 77 mesi è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da malattia per il braccio TAC rispetto al braccio FAC. Le pazienti trattate con TAC hanno avuto una riduzione del 32% del rischio di ricaduta rispetto a quelle trattate con FAC (hazard ratio = 0,68, IC 95% (0,49-0,93), $p = 0,01$). Al follow up medianodi 10 anni e 5 mesi, i pazienti trattati con TAC hanno avuto una riduzione del 16,5% del rischio di recidiva rispetto a quelli trattati con FAC (hazard ratio = 0,84, IC 95% (0,65-1,08), $p = 0,1646$). Dati della DFS non erano statisticamente significativi, ma erano ancora associati a un trend positivo a favore del TAC.

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

Al follow-up mediano di 10 anni e 5 mesi, i pazienti trattati con TAC hanno avuto una riduzione del 9% del rischio di morte rispetto ai pazienti trattati con FAC (hazard ratio = 0,91, IC 95% (0,63-1,32). Il tasso di sopravvivenza era del 93,7% nel braccio TAC edel 91,4% nel braccio FAC, al timepoint follow-up di 8 anni, e 91,3% nel gruppo TAC e 89% nel braccio FAC, a 10 anni di follow-up timepoint.

Il rapporto positivo beneficio-rischio- per TAC rispetto a FAC è rimasto invariato

Sono stati analizzati i sottogruppi delle pazienti trattate con TAC suddivisi secondo fattori prognostici maggiori definiti in modo

prospettico nell'analisi primaria (al momento follow-up mediano di 77 mesi) (vedere tabella seguente).

Analisi di sottogruppi -Studio della terapia adiuvante nelle pazienti con tumore della mammella linfonodo negativo (analisi *Intent to Treat*)

Sottogruppo di pazienti	Numero di pazienti nel braccio TAC	Sopravvivenza libera da malattia	
		Hazard ratio*	IC 95%
Complessivo	539	0,68	0,49-0,93
Categoria di età 1 <50 anni	260	0,67	0,43-1,05
Categoria di età 2 ≥50 anni	279	0,67	0,43-1,05
Categoria di età 2 <35 anni	42	0,31	0,11-0,89
Categoria di età 2 ≥35 anni	497	0,73	0,52-1,01
Stato dei recettori ormonali Negativo Positivo	195	0,7	0,45-1,1
	344	0,62	0,4-0,97
Dimensioni del tumore ≤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) Grado 2 Grado 3	64	0,79	0,24-2,6
	216	0,59	0,46-1,3
	259	0,77	0,39-0,9
Stato menopausale Pre-menopausa Postmenopausa	285	0,64	0,40-1
	254	0,72	0,47-1,12

* un hazard ratio (TAC/FAC) inferiore a 1 indica che la TAC è associata a una sopravvivenza libera da malattia più lunga rispetto alla FAC.

Sono state effettuate analisi esplorative dei sottogruppi per la sopravvivenza libera da malattia delle pazienti rispondenti ai criteri 2009 St. Gallen per la chemioterapia (popolazione ITT) e vengono presentate nella tabella sottostante

	TAC	FAC	Hazard ratio	

			(TAC/FAC)	
Sottogruppi	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	Valore di p-
Rispondenti alle indicazioni per la chemioterapia				
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 IC = intervallo di confidenza ER = recettore degli estrogeni PR = recettore del progesterone a ER/PR-negativo o Grado 3 o dimensione tumorale >5 cm

L'hazard ratio è stato stimato con il Cox proportional hazard model, utilizzando il gruppo di terapia come fattore.

Docetaxel in monoterapia

In due studi comparativi randomizzati di fase III, condotti su un totale di 326 pazienti con cancro della mammella metastatico non rispondenti agli agenti alchilanti o 392 pazienti con cancro della mammella metastatico non rispondenti alle antracicline, docetaxel è stato impiegato alle dosi raccomandate e con un regime di 100 mg/m² ogni 3 settimane.

Nelle pazienti non rispondenti alla terapia con agenti alchilanti docetaxel è stato comparato con doxorubicina (75 mg/m² ogni 3 settimane). Senza influenzare il tempo di sopravvivenza globale (15 mesi per docetaxel vs. 14 mesi per doxorubicina, p = 0,38) o il tempo alla progressione (27 settimane per docetaxel e 23 settimane per doxorubicina, p = 0,54), docetaxel ha incrementato il tasso di risposta (52% vs. 37%, p = 0,01) e abbreviato il tempo alla risposta (12 settimane vs. 23 settimane, p = 0,007). Tre pazienti trattate con docetaxel (2%) hanno interrotto la terapia a causa della ritenzione di liquidi, mentre 15 pazienti del braccio doxorubicina (9%) hanno interrotto a causa di tossicità cardiaca (3 casi di insufficienza cardiaca congestizia fatale).

Nelle pazienti non rispondenti all'antraciclina docetaxel è stato comparato con la combinazione di mitomicina C e vinblastina (12 mg/m² ogni 6 settimane e 6 mg/m² ogni 3 settimane). Docetaxel ha aumentato il tasso di risposta (33% vs. 12%, p <0,0001), ha prolungato il tempo alla progressione (19 settimane vs. 11 settimane,

$p = 0,0004$) e ha prolungato la sopravvivenza globale (11 mesi vs. 9 mesi, $p = 0,01$).

Durante questi due studi di fase III, il profilo di sicurezza di docetaxel si è rivelato in linea con il profilo di sicurezza osservato negli studi di fase II (vedere il paragrafo 4.8).

È stato condotto uno studio in aperto multicentrico randomizzato di fase III per confrontare docetaxel in monoterapia e paclitaxel nel trattamento del cancro della mammella allo stadio avanzato nelle pazienti la cui precedente terapia doveva aver incluso un'antraciclina. In totale 449 pazienti sono state randomizzate alla monoterapia con docetaxel 100 mg/m^2 somministrato tramite infusione di un'ora o con paclitaxel 175 mg/m^2 somministrato tramite infusione di 3 ore. Entrambi i regimi sono stati somministrati ogni 3 settimane. Senza influenzare l'endpoint primario, il tasso di risposta globale (32% vs. 25%, $p = 0,10$), docetaxel ha prolungato il tempo mediano alla progressione (24,6 settimane vs. 15,6 settimane, $p < 0,01$) e ha prolungato la sopravvivenza mediana (15,3 mesi verso 12,7 mesi, $p = 0,03$). È stato osservato un numero maggiore di eventi avversi di grado 3/4 nella monoterapia con docetaxel (55,4%) rispetto a paclitaxel (23,0%).

Docetaxel in combinazione con doxorubicina

In un ampio studio randomizzato di fase III condotto su 429 pazienti con patologia metastatica non sottoposte a precedenti trattamenti è stato effettuato il confronto tra doxorubicina (50 mg/m^2) in combinazione con docetaxel (75 mg/m^2) (braccio AT) e doxorubicina (60 mg/m^2) in combinazione con ciclofosfamide (600 mg/m^2) (braccio AC). Entrambi i regimi sono stati somministrati il giorno 1, ogni 3 settimane.

- Il tempo alla progressione (TTP) si è rivelato significativamente più lungo nel braccio AT rispetto al braccio AC ($p = 0,0138$). Il TTP mediano è stato di 37,3 settimane (IC 95%: 33,4-42,1) nel braccio AT e 31,9 settimane (IC 95%: 27,4-36,0) nel braccio AC.
- Il tasso di risposta globale (ORR) si è rivelato significativamente più elevato nel braccio AT rispetto al braccio AC, $p = 0,009$ ed è stato del 59,3% (IC 95%: 52,865,9) nel braccio AT rispetto al 46,5% (IC 95%: 39,8-53,2) nel braccio AC.

In questo studio clinico il braccio AT ha dimostrato un'incidenza più alta di neutropenia grave (90% vs. 68,6%), neutropenia febbrile (33,3% vs. 10%), infezione (8% vs. 2,4%), diarrea (7,5% vs. 1,4%), astenia (8,5% vs. 2,4%) e dolore (2,8% vs. 0%) rispetto al braccio AC. D'altro canto il

braccio AC ha evidenziato un'incidenza più elevata di anemia grave (15,8% vs. 8,5%) rispetto al braccio AT e, inoltre, una maggiore incidenza di tossicità cardiaca grave: insufficienza cardiaca congestizia (3,8% vs. 2,8%), diminuzione della LVEF assoluta $\geq 20\%$ (13,1% vs. 6,1%), diminuzione della LVEF assoluta $\geq 30\%$ (6,2% vs. 1,1%). Le morti tossiche sono avvenute in una paziente del braccio AT (insufficienza cardiaca congestizia) e in 4 pazienti del braccio AC (una dovuto a shock settico e 3 a insufficienza cardiaca congestizia). In entrambi i bracci la qualità della vita misurata tramite il questionario EORTC si è dimostrata comparabile e stabile durante il trattamento e il periodo di follow-up.

Docetaxel in combinazione con trastuzumab

Docetaxel in combinazione con trastuzumab è stato studiato nel trattamento delle pazienti con cancro della mammella metastatico caratterizzato dalla sovra-espressione di HER2 e che non avevano ricevuto precedenti chemioterapie per il trattamento della malattia metastatica. Centottantasei pazienti sono state randomizzate a docetaxel (100 mg/m²) con o senza trastuzumab; il 60% delle pazienti era stato sottoposto a una precedente chemioterapia adiuvante con antraciclina. La combinazione docetaxel più trastuzumab si è rivelata efficace nelle pazienti trattate, che fossero state sottoposte o meno a precedenti terapie con antracicline. La principale metodologia utilizzata per determinare la positività dell'HER2 nello studio clinico è stata il test immunohistochimico (IHC). Per una minoranza di pazienti è stata eseguita la FISH (ibridazione fluorescente *in situ*). In questo studio clinico l'87% delle pazienti aveva una malattia che era IHC 3+ e il 95% delle pazienti aveva una malattia IHC 3+ e/o FISH-positiva. I risultati inerenti all'efficacia sono sintetizzati nella tabella sottostante.

Parametro	Docetaxel più trastuzumab ₁ n = 92	Docetaxel ₁ n = 94
Tasso di risposta (IC 95%)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durata mediana della risposta (mesi) (IC 95%)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
TTP mediano (mesi) (IC 95%)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Sopravvivenza mediana (mesi) (IC 95%)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP = tempo alla progressione; "ne" (*not estimated*) indica che potrebbe non essere stato stimato o che non era stato ancora raggiunto

¹Gruppo di analisi totale (*intent-to-treat*)

²Sopravvivenza mediana stimata

Docetaxel in combinazione con capecitabina

I dati derivati da uno studio multicentrico randomizzato controllato di fase III supportano l'uso di docetaxel in combinazione con capecitabina nel trattamento di pazienti con cancro della mammella localmente avanzato o metastatico dopo fallimento della chemioterapia citotossica, inclusa un'antraciclina. In questo studio 255 pazienti sono state randomizzate a docetaxel (75 mg/m² tramite infusione endovenosa di un'ora ogni 3 settimane) e capecitabina (1250 mg/m² due volte/die per 2 settimane seguiti da un periodo di pausa di una settimana). 256 pazienti sono state randomizzate a docetaxel in monoterapia (100 mg/m² tramite infusione endovenosa di un'ora ogni 3 settimane). La sopravvivenza è stata superiore nel braccio della combinazione docetaxel e capecitabina (p = 0,0126). La sopravvivenza mediana è stata di 442 giorni (docetaxel + capecitabina) vs. 352 giorni (solo docetaxel). Il tasso di risposta oggettiva globale nella popolazione interamente randomizzata (valutazione dello sperimentatore) è stato del 41,6% (docetaxel + capecitabina) e del 29,7% (solo docetaxel), p = 0,0058. Il tempo alla progressione della malattia è stato più lungo nel braccio della combinazione docetaxel + capecitabina (p < 0,0001). Il tempo mediano alla progressione è stato di 186 giorni (docetaxel + capecitabina) vs. 128 giorni (solo docetaxel).

Cancro del polmone non a piccole cellule

Pazienti già sottoposti a chemioterapia con o senza radioterapia

In uno studio clinico di fase III condotto su pazienti già trattati in precedenza, il tempo alla progressione (12,3 settimane vs. 7 settimane) e la sopravvivenza globale sono stati significativamente più lunghi per docetaxel 75 mg/m² rispetto alla migliore terapia di supporto (BSC - *Best Supportive Care*). Il tasso di sopravvivenza di 1 anno è stato anch'esso significativamente maggiore per docetaxel (40%) rispetto alla BSC (16%). Inoltre nei pazienti trattati con docetaxel 75 mg/m² rispetto a quelli trattati con la BSC è stato effettuato un impiego minore di analgesici a base di morfina (p < 0,01), di analgesici non a base di morfina (p < 0,01), di altri farmaci correlati alla malattia (p = 0,06) e di radioterapia (p < 0,01). Il tasso di risposta globale è stato del 6,8% nei pazienti valutabili e la durata media della risposta è stata di 26,1 settimane.

Docetaxel in combinazione con agenti a base di platino nei pazienti non sottoposti a precedente chemioterapia

In uno studio clinico di fase III 1218 pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC - *Non Small Cell Lung Cancer*) di stadio IIIB o IV non resecabile con un KPS pari al 70% o superiore e non sottoposti

a precedente chemioterapia per questa patologia sono stati randomizzati a docetaxel (T) 75 mg/m² in infusione di un'ora seguito immediatamente da cisplatino (Cis) 75 mg/m² somministrato nell'arco di 30-60 minuti ogni 3 settimane, docetaxel 75 mg/m² in infusione di un'ora in combinazione con carboplatino (AUC 6 mg/ml.min) somministrato nell'arco di 30-60 minuti ogni 3 settimane, o vinorelbina (V) 25 mg/m² somministrata nell'arco di 6-10 minuti i giorni 1, 8, 15, 22, seguita da cisplatino 100 mg/m² somministrato il giorno 1 dei cicli ripetuti ogni 4 settimane.

I dati sulla sopravvivenza, il tempo mediano alla progressione e i tassi di risposta per i due bracci dello studio sono illustrati nella tabella seguente:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analisi statistica
Sopravvivenza globale (Endpoint principale): Sopravvivenza mediana (mesi) Sopravvivenza a 1 anno (%) Sopravvivenza a 2 anni (%)	11,3 46 21	10,1 41 14	Hazard ratio 1,122 [IC 97,2%) 0,937; 1,342]* Differenza del trattamento: 5,4% [IC 95%) -1,1; 12,0] Differenza del trattamento: 6,2% [IC 95%) 0,2; 12,3]
Tempo mediano alla progressione (settimane)	22,0	23,0	Hazard ratio 1,032 [IC 95%) 0,876; 1,216]
Tasso di risposta globale (%)	31,6	24,5	Differenza del trattamento: 7,1% [IC 95%) 0,7; 13,5]

*: valore corretto per confronti multipli e aggiustato per fattori di stratificazione (stadio della malattia e area del trattamento) sulla base della popolazione dei pazienti valutabili.

Gli endpoint secondari comprendevano l'alterazione del dolore, la classificazione globale della qualità della vita tramite gli strumenti dell'EuroQoL-5D, la scala sintomatica del cancro del polmone e le variazioni del *performance status* di Karnofsky. I risultati relativi a questi endpoint hanno confermato quelli degli endpoint principali.

Per l'associazione docetaxel/carboplatino non è stata dimostrata né l'equivalenza né la non inferiorità dell'efficacia rispetto alla terapia di combinazione di riferimento, VCis.

Cancro della prostata

La sicurezza e l'efficacia di docetaxel in combinazione con prednisone o

prednisolone nei pazienti con cancro metastatico della prostata refrattario agli ormoni sono state valutate in uno studio randomizzato multicentrico di fase III. Un totale di 1006 pazienti con KPS

≥ 60 è stato randomizzato ai seguenti gruppi di trattamento:

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

Tutti i 3 regimi sono stati somministrati in combinazione con prednisone o prednisolone 5 mg due volte/die, in maniera continuativa.

I pazienti trattati con docetaxel ogni 3 settimane hanno dimostrato una sopravvivenza globale significativamente più lunga rispetto a quelli trattati con mitoxantrone. L'aumento nella sopravvivenza osservato nel braccio di trattamento settimanale con docetaxel non si è dimostrato statisticamente significativo rispetto al braccio di controllo con mitoxantrone. Gli endpoint di efficacia dei bracci di docetaxel rispetto al braccio di controllo sono sintetizzati nella seguente tabella.

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

† Test log rank stratificato

* Soglia della significatività statistica = 0,0175

** PSA (*Prostate Specific Antigen*): antigene prostatico specifico

Dato che la terapia settimanale con docetaxel ha presentato un profilo di sicurezza leggermente migliore rispetto alla somministrazione di docetaxel ogni 3 settimane, è possibile che determinati pazienti possano beneficiare di una terapia settimanale con docetaxel.

Non è stata osservata alcuna differenza statistica tra i gruppi di trattamento in termini di Qualità Globale della Vita.

Adenocarcinoma gastrico

Uno studio multicentrico in aperto randomizzato ha valutato la sicurezza e l'efficacia della terapia con docetaxel nei pazienti con adenocarcinoma gastrico metastatico, tra cui adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, non sottoposti a precedenti chemioterapie per il trattamento della malattia metastatica. Un totale di 445 pazienti con un KPS >70 è stato sottoposto a trattamento con docetaxel (T) (75 mg/m² il giorno 1) in combinazione con cisplatino (C) (75 mg/m² il giorno 1) e 5-fluorouracile (F) (750 mg/m²/die per 5 giorni) oppure cisplatino (100 mg/m² il giorno 1) e 5-fluorouracile (1000 mg/m²/die per 5 giorni). La durata del ciclo di trattamento è stata di 3 settimane per il braccio TCF e 4 settimane per il braccio CF. Il numero mediano di cicli somministrati a ciascun paziente è stato pari a 6 (range 1-16) nel braccio TCF rispetto a 4 (range 1-12) nel braccio CF. Il tempo alla progressione (TTP) costituiva l'endpoint principale. La riduzione del rischio di progressione è stata del 32,1% ed è stata associata a un TTP significativamente più lungo (p = 0,0004) in favore del braccio TCF. La sopravvivenza globale è stata significativamente più lunga (p = 0,0201) in favore del braccio TCF, con una riduzione del rischio di mortalità del 22,7%.

I risultati inerenti all'efficacia sono sintetizzati nella tabella sottostante:

Efficacia di docetaxel nel trattamento dei pazienti con adenocarcinoma gastrico

Endpoint	TCF n = 221	CF n = 224
TTP mediano (mesi) (IC 95%)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Hazard ratio (IC 95%) valore di p*	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	

Sopravvivenza mediana (mesi) (IC 95%) stimata a 2 anni (%)	9,2 (8,38-10,58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
Hazard ratio (IC 95%) valore di p*	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Tasso di risposta globale (CR + PR)	36,7	25,4
(%) valore di p	0,0106	
Malattia progressiva come miglior Risposta globale (%)	16,7	25,9

* Test log rank non stratificato

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

Un'analisi aggiornata sulla sopravvivenza condotta con un follow-up mediano di 41,6 mesi non ha più evidenziato una differenza statisticamente significativa, pur confermando il vantaggio del regime TCF, e ha dimostrato che i benefici della terapia TCF rispetto alla CF possono essere chiaramente osservati durante un follow-up compreso tra 18 e 30 mesi.

Complessivamente, la qualità della vita (QoL) e i risultati sui benefici clinici hanno indicato in maniera consistente un miglioramento in favore del braccio TCF. I pazienti trattati con TCF hanno dimostrato un tempo più lungo al peggioramento definitivo del 5% dello stato di salute globale secondo il questionario QLQ-30 ($p = 0,0121$) e un tempo più lungo al peggioramento definitivo del *performance status* di Karnofsky ($p = 0,0088$) rispetto ai pazienti sottoposti a terapia CF.

Cancro 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 (TAX 323). In questo studio 358 pazienti con SCCHN localmente avanzato non operabile e con un *performance status* WHO di 0 o 1 sono stati randomizzati a uno dei due bracci di trattamento. I pazienti del braccio docetaxel sono stati trattati con docetaxel (T) 75 mg/m² seguito da cisplatino (P) 75 mg/m² seguito da 5-fluorouracile (F) 750 mg/m²/die in infusione continua per 5 giorni. Questo regime è stato somministrato ogni 3 settimane per 4 cicli nel caso in cui dopo 2 cicli sia stata osservata almeno una risposta di lieve entità (riduzione $\geq 25\%$ della dimensione del tumore misurata

bidimensionalmente). Al termine della chemioterapia, con un intervallo minimo di 4 settimane e un intervallo massimo di 7 settimane, i pazienti senza evidenze di progressione della malattia sono stati sottoposti a radioterapia (RT) per 7 settimane (TPF/RT) secondo le linee guida istituzionali. I pazienti del braccio comparatore sono stati trattati con cisplatino (P) 100 mg/m² seguito da 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m²/die per 5 giorni. Questo regime è stato somministrato ogni 3 settimane per 4 cicli nel caso in cui dopo 2 cicli sia stata osservata almeno una risposta di lieve entità (riduzione $\geq 25\%$ nella dimensione del tumore misurata bidimensionalmente). Al termine della chemioterapia, con un intervallo minimo di 4 settimane e un intervallo massimo di 7 settimane, i pazienti senza evidenze di progressione della malattia sono stati sottoposti a radioterapia (RT) per 7 settimane (PF/RT) in conformità con le linee guida istituzionali. La radioterapia locoregionale è stata applicata secondo un regime di frazionamento convenzionale (1,8 Gy-2,0 Gy una volta/die, 5 giorni/settimana per una dose totale compresa tra 66 e 70 Gy) o secondo regimi accelerati/iperfrazionati (due volte/die, con un intervallo minimo interfrazione di 6 ore, 5 giorni/settimana). Per i regimi accelerati erano raccomandati un totale di 70 Gy, e 74 Gy per quelli iperfrazionati. La resezione chirurgica è stata consentita dopo la chemioterapia, prima o dopo la radioterapia. I pazienti del braccio TPF hanno ricevuto una profilassi antibiotica con ciprofloxacina 500 mg per via orale, o farmaco equivalente, due volte/die per 10 giorni a partire dal giorno 5 di ciascun ciclo. L'endpoint principale di questo studio, ovvero la sopravvivenza libera da progressione (PFS), ha evidenziato un tempo significativamente più lungo nel braccio TPF rispetto a quello PF, $p = 0,0042$ (PFS mediana: 11,4 vs. 8,3 mesi, rispettivamente) con un follow-up mediano complessivo di 33,7 mesi. Anche la sopravvivenza globale mediana si è dimostrata significativamente più lunga nel braccio TPF rispetto al braccio PF (OS mediana: 18,6 vs. 14,5 mesi, rispettivamente), con una riduzione del rischio di mortalità del 28% ($p = 0,0128$). I risultati inerenti all'efficacia sono riportati nella tabella sottostante.

Efficacia di docetaxel nel trattamento di induzione dei pazienti con SCCHN localmente avanzato non operabile (analisi *Intent to Treat*) Un hazard ratio inferiore a 1 favorisce l'associazione docetaxel+cisplatino+5-FU

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Sopravvivenza libera da progressione mediana (mesi)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)

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

* Modello di Cox (aggiustamento per il sito del tumore primario, stadi clinici T e N e *performance status* WHO).

** Test log rank

*** Test chi-quadrato

Parametri della qualità della vita

I pazienti trattati con TPF hanno sperimentato un deterioramento significativamente inferiore del punteggio globale della salute rispetto a quelli trattati con PF (p = 0,01 utilizzando la scala QLQ-C30 EORTC)

Parametri dei benefici clinici

La scala del *performance status*, relativamente alle sottoscale del collo e della testa (PSSHN), elaborate per misurare la comprensibilità del linguaggio, la capacità di mangiare in pubblico e la normalità della dieta, è risultata significativamente a favore della terapia TPF rispetto alla PF. Il tempo mediano al primo deterioramento del *performance*

status WHO è stato significativamente più lungo nel braccio della terapia TPF rispetto a quello della terapia PF. La scala dell'intensità del dolore è migliorata nel corso del trattamento in entrambi i gruppi, indicando pertanto un'adeguata gestione del dolore.

- Chemioterapia di induzione seguita da chemio-radioterapia (TAX 324)
La sicurezza e l'efficacia di 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 randomizzato in aperto multicentrico di fase III (TAX 324). In questo studio 501 pazienti con SCCHN localmente avanzato e un *performance status* WHO di 0 o 1 sono stati randomizzati a uno dei due bracci di trattamento. La popolazione dello studio comprendeva pazienti con malattia tecnicamente non resecabile, pazienti con una bassa probabilità di trattamento chirurgico e pazienti nei quali si mirava alla conservazione dell'organo. La valutazione dell'efficacia e della sicurezza ha considerato solamente gli endpoint di sopravvivenza, senza prendere formalmente in considerazione la riuscita della preservazione dell'organo. I pazienti del braccio docetaxel sono stati trattati con docetaxel (T) 75 mg/m² tramite infusione endovenosa il giorno 1 seguito da cisplatino (P) 100 mg/m² somministrato in infusione endovenosa della durata compresa tra 30 minuti e 3 ore, seguito da un'infusione endovenosa continua di 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m²/die dal giorno 1 al giorno 4. I cicli sono stati ripetuti ogni 3 settimane per 3 cicli. Tutti i pazienti che non mostravano progressione della malattia dovevano essere sottoposti a chemio-radioterapia (CRT), come stabilito dal protocollo (TPF/CRT). I pazienti del braccio comparatore sono stati trattati con cisplatino (P) 100 mg/m² in infusione endovenosa della durata compresa tra 30 minuti e 3 ore il giorno 1, seguito da un'infusione endovenosa continua di 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m²/die dal giorno 1 al giorno 5. I cicli sono stati ripetuti ogni 3 settimane per 3 cicli. Tutti i pazienti che non mostravano progressione della malattia dovevano essere sottoposti a chemio-radioterapia (CRT), come stabilito dal protocollo (PF/CRT). I pazienti appartenenti a entrambi i bracci di trattamento sono stati sottoposti a CRT per 7 settimane dopo la chemioterapia di induzione, con un intervallo minimo di 3 settimane e non più tardi di 8 settimane dopo l'inizio dell'ultimo ciclo (dal giorno 22 al giorno 56 dell'ultimo ciclo). Durante la radioterapia è stato somministrato carboplatino (AUC 1,5) settimanalmente tramite infusione endovenosa di un'ora per un massimo di 7 dosi. La radiazione è stata somministrata con un dispositivo a megavoltaggio in regime di frazionamento giornaliero (2 Gy/die, 5 giorni/settimana per 7 settimane, per una dose totale di 70-72 Gy). Il ricorso all'intervento chirurgico nel sito primario della malattia e/o collo poteva essere preso in considerazione in qualsiasi momento dopo il completamento della CRT. Tutti i pazienti del braccio docetaxel sono stati sottoposti a profilassi antibiotica. L'endpoint primario di efficacia di questo studio, la

sopravvivenza globale (OS), è stata significativamente più lunga (test log rank, $p = 0,0058$) con i regimi a base di docetaxel rispetto alla terapia PF (OS mediana: 70,6 vs. 30,1 mesi, rispettivamente), con una riduzione del rischio di mortalità del 30% rispetto alla PF (hazard ratio [HR] = 0,70, IC 95% = 0,54-0,90) durante un follow-up mediano globale di 41,9 mesi. L'endpoint secondario, la sopravvivenza libera da progressione (PFS), ha dimostrato una riduzione del rischio di progressione o morte del 29% e un miglioramento del PFS mediano di 22 mesi (35,5 mesi per la terapia TPF e 13,1 per la PF). Questo è stato anche statisticamente significativo con un HR dello 0,71; IC 95% 0,56-0,90; test log-rank $p = 0,004$. I risultati inerenti all'efficacia sono riportati nella tabella sottostante.

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

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Sopravvivenza globale mediana (mesi) (IC 95%)	70.6 (49,0-NA)	30.1 (20,9-51,5)
Hazard ratio (IC 95%) valore di p*	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
PFS mediana (mesi) (IC 95%)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 - 20,2)
Hazard ratio (IC 95%) valore di p**	0,71 (0,56 - 0,90) 0,004	
Migliore risposta globale (CR + PR) alla chemioterapia (%) (IC 95%) valore di p***	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0.070	
Migliore risposta globale (CR + PR) alla trattamento di studio [chemioterapia +/-chemio-radioterapia] (%) (IC 95%) valore di p***	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Un rapporto di rischio inferiore a 1 favorisce l'associazione docetaxel+cisplatino+5-FU

* Test log-rank non aggiustato

** Test log-rank non aggiustato, non aggiustato per confronti multipli.

*** Test chi-quadrato, non aggiustato per confronti multipli.

NA -Non pertinente.

Popolazione Pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha concesso una deroga dall'obbligo di fornire i risultati degli studi con docetaxel 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 il paragrafo 4.2 per informazioni sull'utilizzo pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La farmacocinetica di docetaxel è stata studiata in pazienti oncologici 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 all'efflusso relativamente lento di docetaxel dal compartimento periferico.

Distribuzione

In seguito alla somministrazione di 100 mg/m² tramite 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.g/ml. I valori medi di clearance totale e volume di distribuzione allo steady state sono stati 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 oncologiche. Docetaxel è stato eliminato sia nelle urine sia nelle feci tramite ossidazione mediata dal citocromo P 450 del gruppo estere tert-butilico, entro sette giorni; circa il 6% e il 75% della radioattività somministrata viene escreta rispettivamente attraverso le urine e le feci. Circa l'80% della radioattività riscontrata nelle feci viene 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 speciali

Età e sesso

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

Compromissione epatica

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

Ritenzione di liquidi

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

Terapia di associazione

Doxorubicina

Quando usato in associazione, docetaxel non influenza la clearance di doxorubicina e i livelli plasmatici di doxorubicinolo (un metabolita di doxorubicina). La farmacocinetica di docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamide 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, 5'-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 dei singoli medicinali.

Prednisone e dexametasone

L'effetto di prednisone sulla farmacocinetica di docetaxel somministrato con una premedicazione standard con dexametasone 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

Il potenziale carcinogenico di docetaxel non è stato studiato.

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

Gli effetti indesiderati a carico dei testicoli, osservati nel corso di studi di tossicità nei roditori, suggeriscono che docetaxel può compromettere la fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etanolo anidro
Acido citrico anidro
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Prodotto medicinale confezionato per la vendita: 2 anni

Dopo l'apertura del flaconcino

Ogni flaconcino è per uso singolo e deve essere utilizzato subito dopo l'apertura. In caso contrario i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

Una volta aggiunto alla sacca di infusione

Da un punto di vista microbiologico la diluizione deve avvenire in condizioni asettiche e controllate e il prodotto medicinale deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utilizzatore. Una volta aggiunta alla sacca di infusione, come raccomandato, la soluzione per infusione di docetaxel è stabile per 48 ore, se conservata a una temperatura inferiore ai 25°C. Il medicinale deve essere utilizzato entro 48 ore (compresa l'ora di infusione necessaria alla somministrazione). La soluzione per infusione di docetaxel è supersatura, e con il tempo potrebbe pertanto cristallizzare. In questo caso la soluzione non deve essere utilizzata e deve essere eliminata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C o inferiore ai 2°C. Non congelare.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la diluizione vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro trasparente (tipo I [Ph.Eur]) con tappo in gomma bromobutilica, contenente 20 mg di docetaxel in 2 ml di concentrato per soluzione per infusione. Flaconcino di vetro trasparente (tipo I [Ph.Eur]) con tappo in gomma bromobutilica, contenente 80 mg di docetaxel in 8 ml di concentrato per soluzione per infusione.

Flaconcino di vetro trasparente (tipo I [Ph.Eur]) con tappo in gomma bromobutilica, contenente 160 mg di docetaxel in 16 ml di concentrato per soluzione per infusione.

Confezioni:

1 flaconcino

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Se Docetaxel Lek concentrato per soluzione per infusione o soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con la pelle, lavare immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. Se Docetaxel Lek concentrato per soluzione per infusione o soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con le membrane mucose,

lavare immediatamente e accuratamente con acqua.

Preparazione della soluzione per infusione

Per ottenere la dose richiesta per un paziente potrebbe essere necessario usare più di un flaconcino. Sulla base della dose necessaria per il paziente espressa in mg, prelevare in asepsi il volume corrispondente di concentrato per soluzione per infusione contenente 10 mg/ml di docetaxel da un numero appropriato di flaconcini usando una siringa graduata dotata di ago. Per esempio, per una dose di 140 mg di docetaxel si devono prelevare 14 ml di concentrato per soluzione per infusione di docetaxel.

Iniettare il volume necessario di soluzione in una sacca o in un flacone da 250 ml contenente una soluzione di glucosio al 5% o una soluzione di cloruro sodio allo 0,9%.

Nel caso in cui sia necessaria una dose di docetaxel superiore a 200 mg, utilizzare un volume maggiore di soluzione da infusione, in modo che la concentrazione di docetaxel non superi 0,74 mg/ml. Per evitare perforazioni multiple della sacca o bottiglia durante la preparazione della soluzione per infusione, la giusta quantità di concentrato in conformità con la dose richiesta deve essere misurata e trasferita alla sacca o bottiglia come una sola iniezione.

Mescolare manualmente la sacca o il flacone con un movimento rotatorio.

La soluzione per infusione di Docetaxel Lek deve essere utilizzata entro 48 ore e deve essere somministrata in asepsi sotto forma di infusione della durata di un'ora a temperatura ambiente (sotto i 25°C).

Come per tutti i prodotti per uso parenterale, Docetaxel Lek concentrato per soluzione per infusione e soluzione per infusione deve essere esaminato visivamente prima dell'uso: le soluzioni contenenti precipitato devono essere eliminate.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Spa
Largo U. Boccioni 1
21040 Origgio (VA) Italia

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

041185012 -" 10MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE
"

1 FLAONCINO IN VETRO DA 2 ML

041185024 -" 10MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE
"

1 FLAONCINO IN VETRO DA 8 ML

041185036 -" 10MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE
"

1 FLAONCINO IN VETRO DA 16 ML

**DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE: Ottobre 2012**

DATA DI REVISIONE DEL TESTO: