

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DOCETAXEL EG 20 mg/0,5 ml concentrato e solvente per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di Docetaxel EG 20 mg/0,5 ml concentrato contiene 20 mg di docetaxel (anidro) ogni 0,5 ml.

Ogni ml di concentrato contiene 40 mg di docetaxel (anidro).

Dopo ricostituzione del concentrato contenuto nel flaconcino con il solvente contenuto nel flaconcino corrispondente, ogni ml della soluzione risultante contiene 10 mg di docetaxel (anidro).

Eccipienti:

Docetaxel EG 20 mg/0,5 ml concentrato: 30,6% (p/p) etanolo anidro

Solvente per Docetaxel EG 20 mg/0,5 ml concentrato: 2,6% (p/p) etanolo anidro

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato e solvente per soluzione per infusione.

Il concentrato è una soluzione leggermente viscosa, limpida, di colore da giallo chiaro a giallo-bruno.

Il solvente è una soluzione limpida, di colore da giallo chiaro a giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma della mammella

DOCETAXEL EG in combinazione con doxorubicina e ciclofosfamida è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti con tumore della mammella operabile linfonodo positivo.

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

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

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

DOCETAXEL EG in combinazione con capecitabina è indicato per il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di una chemioterapia citotossica. La precedente chemioterapia deve aver incluso una antraciclina.

Carcinoma del polmone non a piccole cellule

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

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

Carcinoma della prostata

Docetaxel EG in combinazione con prednisone o prednisolone è indicato per il trattamento dei pazienti con carcinoma della prostata metastatico ormono-refrattario.

Adenocarcinoma gastrico

DOCETAXEL EG in combinazione 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.

Carcinoma della testa e del collo

DOCETAXEL EG in combinazione con cisplatino e 5-fluorouracile è indicato per il trattamento di induzione di pazienti con tumore a cellule squamose, localmente avanzato, della testa e del collo.

1.1 Posologia e modo di somministrazione

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

Dose raccomandata

Per il carcinoma della mammella, il carcinoma del polmone non a piccole cellule, l'adenocarcinoma gastrico ed il carcinoma della testa e del collo, può essere utilizzata, se non controindicata, una premedicazione con un corticosteroide orale, quale desametasone 16 mg/die (es. 8 mg BID) per 3 giorni iniziando 1 giorno prima della somministrazione di docetaxel (vedere paragrafo 4.4). La profilassi con G-CSF può essere utilizzata per ridurre il rischio di tossicità ematologica. Per il carcinoma della prostata, dato l'utilizzo contemporaneo di prednisone o prednisolone, il regime di premedicazione raccomandato è desametasone 8 mg per via orale 12 ore, 3 ore e 1 ora prima dell'infusione di docetaxel (vedere paragrafo 4.4).

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

Carcinoma della mammella

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

Per il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico la dose raccomandata di docetaxel in monoterapia è 100 mg/m².

Nel trattamento di prima linea, docetaxel 75 mg/m² è somministrato in combinazione con doxorubicina (50 mg/m²).

In combinazione con trastuzumab la dose raccomandata di docetaxel è 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 immediatamente dopo il completamento dell'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 combinazione con capecitabina la dose raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m² ogni tre settimane, in combinazione con capecitabina alla dose di 1250 mg/m² due volte al giorno (entro 30 minuti dopo il pasto) per 2 settimane seguite da un intervallo di 1 settimana. Per il calcolo della dose di capecitabina secondo la superficie corporea, vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di capecitabina.

Carcinoma del polmone non a piccole cellule

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

Carcinoma 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 in maniera continua (vedere paragrafo 5.1).

Adenocarcinoma gastrico

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

posologia durante il trattamento).

Carcinoma della testa e del collo

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

- Chemioterapia di induzione seguita da radioterapia (TAX 323)

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

- Chemioterapia di induzione seguita da chemioradioterapia (TAX 324)

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

Per le modifiche della dose di 5-fluorouracile e cisplatino, vedere gli specifici Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto).

Adattamento della posologia durante il trattamento

Generale

Docetaxel deve essere somministrato quando la conta dei neutrofili è ≥ 1.500 cellule/mm³. In pazienti che abbiano manifestato, durante la terapia con docetaxel, neutropenia febbrile, conta dei neutrofili <500 cellule/mm³ per più di una settimana, reazioni cutanee gravi o cumulative, o neuropatia periferica grave, la dose di docetaxel deve essere ridotta da 100 mg/m² a 75 mg/m² e/o da 75 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

Nello studio cardine in pazienti che hanno ricevuto una terapia adiuvante per il tumore della mammella e che hanno manifestato neutropenia complicata (che comprendeva neutropenia prolungata, neutropenia febbrile o infezione) è stato raccomandato di utilizzare G-CSF per garantire una copertura profilattica (es. dal giorno 4 al giorno 11) in tutti i cicli successivi. Le pazienti che hanno continuato a presentare tali reazioni devono continuare il trattamento con G-CSF e devono ridurre la dose di docetaxel a 60 mg/m². Tuttavia, nella pratica clinica la neutropenia potrebbe manifestarsi precocemente. Pertanto, l'uso di G-CSF deve essere considerato in funzione del rischio di neutropenia per la paziente e delle raccomandazioni correnti. Nelle pazienti che manifestano una stomatite di Grado 3 o 4 la dose deve essere ridotta a 60 mg/m².

Associazione con cisplatino

Per i pazienti trattati inizialmente con docetaxel 75 mg/m² in combinazione con cisplatino ed il cui nadir della conta piastrinica nel precedente ciclo di terapia è stato <25.000 cellule/mm³, o in pazienti che manifestano neutropenia febbrile, o in pazienti con grave tossicità non ematologica, la dose di docetaxel nei cicli successivi deve essere ridotta a 65 mg/m². Per gli aggiustamenti della dose di cisplatino, vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto corrispondente.

Associazione con capecitabina

- Per le modifiche della dose di capecitabina, vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di capecitabina.
- Nei pazienti che sviluppano la prima comparsa di una tossicità di Grado 2 che permane al momento della somministrazione successiva di docetaxel / capecitabina, il trattamento deve essere rimandato fino a risoluzione al Grado 0 – 1, e successivamente ripreso con il 100% della dose iniziale.
- Nei pazienti che sviluppano la seconda comparsa di una tossicità di Grado 2, oppure la prima comparsa di una tossicità di Grado 3 in qualsiasi momento del ciclo di terapia, il trattamento deve essere rimandato fino a risoluzione al Grado 0 – 1, e successivamente ripreso con docetaxel 55 mg/m².
- Per qualsiasi comparsa successiva di tossicità o per una qualsiasi tossicità di Grado 4, sospendere la terapia con docetaxel.

Per le modifiche della dose di trastuzumab, vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di trastuzumab.

Associazione con cisplatino e 5-fluorouracile

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

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

Tossicità	Aggiustamento della dose
Diarrea di Grado 3	Primo episodio: ridurre la dose del 5-FU del 20%. Secondo episodio: ridurre la dose di docetaxel del 20%.
Diarrea di Grado 4	Primo episodio: ridurre le dosi di docetaxel e 5-FU del 20%. Secondo episodio: Interrompere il trattamento.
Stomatite/mucosite di Grado 3	Primo episodio: ridurre la dose del 5-FU del 20%. Secondo episodio: interrompere il solo 5-FU, in tutti i cicli successivi. Terzo episodio: ridurre la 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 le modifiche della dose di 5-fluorouracile e cisplatino, vedere gli specifici Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.

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

Popolazioni particolari:

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Sulla base dei dati di farmacocinetica con docetaxel a 100 mg/m² somministrato come unico trattamento, nei pazienti con aumenti delle transaminasi (ALT e/o AST) maggiori di 1,5 volte il limite superiore normale (ULN) e della fosfatasi alcalina maggiore di 2,5 volte il limite superiore normale (ULN), la dose di docetaxel raccomandata è 75 mg/m² (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Per i pazienti con bilirubina sierica oltre il limite superiore normale e/o ALT e AST > 3,5 volte il limite superiore normale associati con fosfatasi alcalina maggiore di 6 volte il limite superiore normale, non può essere raccomandata alcuna riduzione della dose e il docetaxel non deve essere somministrato se non nei casi in cui sia strettamente indicato.

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

Non sono disponibili dati in pazienti con compromissione epatica trattati con docetaxel in associazione nelle altre indicazioni.

Bambini ed adolescenti

L'esperienza nei bambini è limitata.

Pazienti anziani

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

4.2 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

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

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

4.3 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Ematologia

La neutropenia è la più frequente delle reazioni avverse osservate con docetaxel. I nadir dei neutrofili sono comparsi dopo 7 giorni (valore mediano) ma nei pazienti pesantemente pretrattati questo intervallo può essere abbreviato. In tutti i pazienti in trattamento con docetaxel deve essere eseguito frequentemente un controllo dell'emocromo completo. I pazienti non devono essere trattati di nuovo con docetaxel finché il valore dei neutrofili non ritorni a ≥ 1.500 cellule/mm³ (vedere paragrafo 4.2).

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

In pazienti trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (TCF), la neutropenia febbrile e l'infezione neutropenica si sono verificate con un'incidenza più bassa quando i pazienti hanno ricevuto G-CSF in profilassi. I pazienti trattati con TCF devono ricevere il G-CSF come profilassi per attenuare il rischio di neutropenia complicata (neutropenia febbrile, neutropenia prolungata o infezione neutropenica). I pazienti che ricevono TCF devono essere monitorati attentamente (vedere 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. Entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel possono verificarsi reazioni di ipersensibilità perciò devono essere tenuti a disposizione mezzi per il trattamento della ipotensione e del broncospasmo. Se si verificano reazioni di ipersensibilità, 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 del trattamento con docetaxel ed un trattamento appropriato. I pazienti in cui comparissero gravi reazioni di ipersensibilità non devono più assumere docetaxel.

Reazioni cutanee

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

Ritenzione di liquidi

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

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

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

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

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

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Non sono disponibili dati nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale in trattamento con docetaxel.

Sistema nervoso

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

Tossicità cardiaca

Insufficienza cardiaca è stata osservata in pazienti trattati con docetaxel in associazione con trastuzumab, in particolare dopo chemioterapia contenente antracicline (doxorubicina o epirubicina). Questa è risultata essere da moderata a grave ed è stata associata a decessi (vedere paragrafo 4.8).

Quando le pazienti sono candidate al trattamento di docetaxel in associazione con trastuzumab devono essere sottoposte al basale ad una valutazione cardiaca. La funzionalità cardiaca deve essere ulteriormente monitorata durante il trattamento (es. ogni tre mesi) per identificare le pazienti che potrebbero sviluppare disfunzioni cardiache. Per maggiori dettagli vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di trastuzumab.

Altri

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

Questo farmaco contiene 9,6 vol % di etanolo (alcol), vale a dire fino a 1,3 g per ogni dose, equivalente a 26 ml di birra o a 11 ml di vino per dose.

Dannoso per coloro che soffrono di alcolismo. Ciò deve essere preso in considerazione in donne in stato di gravidanza o che allattano, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio, quali i pazienti con malattia epatica o epilessia.

Ulteriori precauzioni per il trattamento adiuvante del tumore della mammella

Neutropenia complicata

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

Reazioni gastrointestinali

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

Insufficienza cardiaca congestizia

Le pazienti, durante la terapia ed il periodo di follow-up, devono essere seguite per sintomi che possono ricondurre a insufficienza cardiaca congestizia.

Leucemia

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

Pazienti con 4 o più linfonodi positivi

Il rapporto rischio beneficio della terapia con TAC in pazienti con 4 o più linfonodi positivi non è completamente stabilito con l'analisi ad interim (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti anziani

Non sono disponibili dati su pazienti di età superiore a 70 anni trattati con docetaxel in associazione a doxorubicina e ciclofosfamide.

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

Fra i 300 pazienti (221 nello studio di fase III e 79 nello studio di fase II) trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile nello studio del carcinoma gastrico, 74 avevano 65 o più anni e 4 avevano 75 o più anni. L'incidenza degli eventi avversi gravi è stata più elevata nei pazienti anziani in confronto a quelli più giovani. L'incidenza dei seguenti eventi avversi (di tutti i gradi): letargia, stomatite ed infezione neutropenica si sono verificate con una frequenza $\geq 10\%$ nei pazienti con 65 o più anni rispetto ai pazienti più giovani. I pazienti anziani trattati con TCF devono essere attentamente monitorati.

4.4 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

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.

Il docetaxel deve essere somministrato con cautela nei pazienti che stanno assumendo contemporaneamente potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. Inibitori della proteasi come il ritonavir, antifungini azolici come ketoconazolo o itraconazolo). Uno studio di interazione farmacologica condotto in pazienti che assumevano ketoconazolo e docetaxel ha evidenziato che la clearance di docetaxel si riduce della metà a causa del ketoconazolo, probabilmente perché il metabolismo di docetaxel coinvolge il CYP3A4 come prevalente (singola) via metabolica. Può verificarsi una tolleranza ridotta al docetaxel, anche a basse dosi.

4.5 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non ci sono informazioni sull'uso di docetaxel in donne in gravidanza. In studi effettuati sul ratto e sul coniglio, docetaxel risulta embriotossico e fetotossico e riduce la fertilità nel ratto. Come per altri medicinali citotossici, il docetaxel può provocare danno fetale se somministrato a donne in gravidanza. Per questo motivo docetaxel non deve essere somministrato a donne gravide a meno che non sia chiaramente indicato.

Donne in età fertile/contraccezione

Le donne in età fertile in trattamento con docetaxel devono essere avvertite di evitare di rimanere incinte e di avvisare immediatamente il medico nel caso in cui ciò avvenga. Durante il trattamento deve essere usato un efficace metodo contraccettivo. 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.

Allattamento:

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

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

Non sono stati condotti studi relativamente alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari.

4.7 Effetti indesiderati

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

- 1312 e 121 pazienti che hanno ricevuto 100 mg/m² e 75 mg/m² di docetaxel rispettivamente come monoterapia.
- 258 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con doxorubicina.
- 406 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con cisplatino.
- 92 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con trastuzumab.
- 255 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con capecitabina.
- 332 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con prednisone o prednisolone (vengono presentati gli effetti indesiderati clinicamente rilevanti correlati al trattamento).
- 744 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide (vengono presentati gli effetti indesiderati clinicamente rilevanti correlati al trattamento).
- 300 pazienti con adenocarcinoma gastrico (221 nello studio di fase III e 79 nello studio di fase II) trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (vengono presentati gli effetti indesiderati clinicamente rilevanti correlati al trattamento).
- 174 pazienti con tumore della testa e del collo trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (vengono presentati gli effetti indesiderati clinicamente rilevanti correlati al trattamento).

Tali reazioni sono state descritte con i criteri NCI Common Toxicity Criteria (grado 3 = G3; grado 3-4 = G3/4; grado 4 = G4) ed la terminologia COSTART. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (non può essere stimata in base ai dati disponibili). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

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

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

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

capecitabina).

Con docetaxel sono state osservate frequentemente le seguenti reazioni avverse:

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Le reazioni nel sito di infusione sono state generalmente lievi ed erano caratterizzate da iperpigmentazione, infiammazione, arrossamento o secchezza della pelle, flebite o stravaso, rigonfiamento della vena. La ritenzione di liquidi comprende casi di edema periferico e meno frequentemente casi di versamento pleurico, pericardico, ascite e aumento di peso. L'edema periferico di solito si manifesta iniziando alle estremità inferiori e può divenire generalizzato con un aumento di peso di 3 o più kg. La ritenzione idrica è cumulativa per incidenza e gravità (vedere paragrafo 4.4).

Docetaxel 100 mg/m² in monoterapia

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a < 10% dei pazienti	Reazioni avverse non comuni da ≥ 0,1 a < 1% dei pazienti
Infezioni e infestazioni	Infezioni (G3/4: 5,7% comprese sepsi e polmonite, letali nell'1,7% dei casi)	Infezioni associate a neutropenia G4 (G3/4: 4,6%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 76,4%); Anemia (G3/4: 8,9%); neutropenia febbrile	Trombocitopenia (G4: 0,2%)	
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (G3/4, 5,3%);		
Disturbi del metabolismo e della 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;	

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni $\geq 10\%$ dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a $< 10\%$ dei pazienti	Reazioni avverse non comuni da $\geq 0,1$ a $< 1\%$ dei pazienti
		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; Reazione cutanea (G3/4: 5.9%); Alterazioni ungueali (gravi: 2.6%)		
Patologie del sistema muscolo-scheletrico 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 di infusione; Dolore al petto di tipo non cardiaco (grave: 0.4%)	
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 ($< 5\%$); Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue G3/4 ($< 4\%$); Aumento di AST G3/4 ($< 3\%$); Aumento delle ALT G3/4 ($< 2\%$)	

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

La dose cumulativa mediana alla sospensione del trattamento è stata di più di 1.000 mg/m² e il tempo mediano di reversibilità della ritenzione idrica è stato di 16,4 settimane (range da 0 a 42 settimane). La comparsa di ritenzione di grado da moderato a grave (dose cumulativa mediana: 818,9 mg/m²) è ritardata nei pazienti che hanno ricevuto la premedicazione rispetto ai pazienti senza premedicazione (dose mediana cumulativa: 489,7 mg/m²); tuttavia, in alcuni pazienti, è stata riportata durante i primi cicli di terapia.

Docetaxel 75 mg/m² in monoterapia

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni $\geq 10\%$ dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a $< 10\%$ dei pazienti
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 (non grave)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: 0.8%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4: 2,5%)
Patologie cardiache		Aritmia (non grave)
Patologie vascolari		Ipotensione
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; Reazione cutanea (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 idrica (grave: 0.8%); Dolore	
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (< 2%)

Docetaxel 75 mg/m² in associazione con doxorubicina

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a < 10% dei pazienti	Reazioni avverse non comuni da ≥ 0.1 a < 1% dei pazienti
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 (non grave)	
Patologie vascolari			Ipotensione
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 5%); Stomatite(G3/4: 7.8%); Diarrea (G3/4: 6.2%); Vomito (G3/4: 5%); Stipsi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Alterazioni ungueali (gravi: 0.4%); Reazione cutanea (non 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	Reazioni al sito dell'infusione	

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a < 10% dei pazienti	Reazioni avverse non comuni da ≥ 0.1 a < 1% dei pazienti
Esami diagnostici		Aumento della bilirubina ematica G3/4 (< 2.5%); aumento della fosfatasi alcalina ematica G3/4 (< 2.5%)	Aumento di AST G3/4 (< 1%); Aumento delle ALT G3/4 (< 1%)

Docetaxel 75 mg/m² in associazione con cisplatino

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a < 10% dei pazienti	Reazioni avverse non comuni da ≥ 0.1 a < 1% dei pazienti
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%)	Costipazione	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Alterazioni ungueali (gravi: 0.7%); Reazione cutanea (G3/4: 0.2%)		
Patologie del sistema muscolo-scheletrico 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 dell'infusione; dolore	
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (< 2.1%); Aumento delle ALT G3/4 (1,3%)	Aumento di AST G3/4 (0,5%); Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue G3/4 (0.3%)

Docetaxel 100 mg/m² in associazione con trastuzumab

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a < 10% dei pazienti
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 32%); Neutropenia febbrile (che include neutropenia associata a febbre e uso di antibiotico) o sepsi neutropenica	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	
Disturbi psichiatrici	Insomnia	
Patologie del sistema nervoso	Parestesia; cefalea; disgeusia; ipoestesia	
Patologie dell'occhio	Aumento della lacrimazione; congiuntivite	
Patologie cardiache		Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari	Linfoedema	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi; Dolore faringolaringeo; Rinofaringite; Dispnea; Tosse; Rinorrea	
Patologie gastrointestinali	Nausea; Diarrea; Vomito; Stipsi; Stomatite; Dispepsia; Dolore addominale	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Eritema; Eruzione cutanea; Alterazioni ungueali	
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia; Artralgia; Dolore alle estremità; Dolore osseo; Dolore alla schiena	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia; Edema periferico; Piressia; Affaticamento; Infiammazione delle mucose; Dolore; Sindrome parainfluenzale; Dolore al petto; brividi	Letargia
Esami diagnostici	Aumento ponderale	

Patologie cardiache

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Docetaxel 75 mg/m² in associazione con capecitabina

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a < 10% dei pazienti
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	Anoressia (G3/4: 1%);	Disidratazione (G3/4: 2%)

nutrizione	Riduzione dell'appetito	
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: < 1%); Parestesia (G3/4: < 1%)	Capogiri; Cefalea (G3/4: < 1%); Neuropatia periferica
Patologie dell'occhio	Aumento della lacrimazione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore faringolaringeo (G3/4: 2%)	Dispnea (G3/4: 1%); Tosse (G3/4: < 1%); Epistassi (G3/4: < 1%)
Patologie gastrointestinali	Stomatite (G3/4: 18%); Diarrea (G3/4: 14%); Nausea (G3/4: 6%); Vomito (G3/4: 4%); Stipsi (G3/4: 1%); Dolore addominale (G3/4: 2%); Dispepsia	Dolore all'addome superiore; secchezza delle fauci
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Sindrome mano-piede (G3/4: 24%); Alopecia (G3/4: 6%); Alterazioni ungueali (G3/4: 2%)	Dermatite; Eruzione eritematosa (G3/4: < 1%); Scolorimento delle unghie; Onicofisi (G3/4: 1%)
Patologie del sistema muscolo-scheletrico 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		Riduzione ponderale; Aumento di bilirubina ematica G3/4 (9%)

Docetaxel 75 mg/m² in associazione con prednisione o prednisolone

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a < 10% dei pazienti
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		Aumento della lacrimazione (G3/4: 0.6%)
Patologie cardiache		Diminuzione della funzionalità cardiaca ventricolare sinistra (G3/4: 0,3%)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Epistassi (G3/4: 0%); Dispnea (G3/4: 0.6%); Tosse (G3/4: 0%)
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 2,4%); Diarrea (G3/4: 1,2%); Stomatite/faringite (G3/4: 0,9%); Vomito (G3/4: 1,2%)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Alterazioni ungueali (non gravi)	Eruzione esfoliativa (G3/4: 0,3%)
Patologie del sistema muscolo-scheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa		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 idrica (grave 0.6%)	
--	---	--

Docetaxel 75 mg/m² in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a < 10% dei pazienti	Reazioni avverse non comuni da ≥ 0.1 a < 1% dei pazienti
Infezioni e infestazioni	Infezione (G3/4: 3.2%); infezione neutropenica. Non ci sono state morti da setticemia.		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia (G3/4: 4.3%); Neutropenia (G3/4: 65.5%); Trombocitopenia (G3/4: 2.0%); Neutropenia febbrile		
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (G3/4, 1.1%);		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 2.2%)		
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: 0.7%); Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: 0%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4: 0%); neuropatia corticale (G3/4: 0.3%); Neuropatia cerebellare (G3/4: 0.1%)	Sincope (G3/4: 0%)
Patologie dell'occhio		Alterazione della lacrimazione (G3/4: 0,1%); Congiuntivite (G3/4: 0.3%)	
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4, 0.1%); Insufficienza cardiaca congestizia	
Patologie vascolari	Vasodilatazione (G3/4: 0.9%)	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: 5.1%); Stomatite (G3/4: 7.1%); Vomito (G3/4: 4.3%) Diarrea (G3/4: 3.2%); Stipsi (G3/4: 0.4%)	Dolore addominale (G3/4: 0.5%)	Colite/enterite/perforazione dell'intestino crasso
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Tossicità cutanea (G3/4: 0.7%); Alterazioni ungueali (G3/4: 0.4%)		
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (G3/4: 0.8%); Artralgia (G3/4: 0.4%)		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Amenorrea		

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a < 10% dei pazienti	Reazioni avverse non comuni da ≥ 0.1 a < 1% dei pazienti
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (G3/4: 11%); Febbre (G3/4: 1.2%); Edema periferico (G3/4: 0.4%)		
Esami diagnostici	Aumento o diminuzione di peso (G3/4: 0.3%)		

Patologie cardiache

È stata riportata anche insufficienza cardiaca congestizia (CHF) (2,3% a 70 mesi di follow-up mediano). Un paziente per ciascun gruppo di trattamento è deceduto per insufficienza cardiaca.

Patologie del sistema nervoso

Ad un follow-up mediano di 55 mesi, 9 dei 73 pazienti che avevano manifestato neuropatia sensoriale periferica alla fine della chemioterapia presentavano ancora i sintomi di neuropatia sensoriale periferica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Ad un follow-up mediano di 55 mesi, 22 dei 687 pazienti che avevano manifestato alopecia alla fine della chemioterapia presentavano ancora i sintomi di alopecia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Ad un follow-up mediano di 55 mesi, 18 dei 112 pazienti che avevano manifestato edema periferico alla fine della chemioterapia presentavano ancora i sintomi di edema periferico.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Ad un follow-up medio di 55 mesi, 133 dei 233 pazienti che avevano manifestato amenorrea alla fine della chemioterapia presentavano ancora i sintomi di amenorrea.

Docetaxel 75 mg/m² in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile per l'adenocarcinoma gastrico

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a < 10% dei pazienti
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%); Neutropenia motoria periferica (G3/4: 1.3%)
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione (G3/4: 0%)
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Alterazione dell'udito (G3/4: 0%)
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4: 1.0%)
Patologie gastrointestinali	Diarrea (G3/4: 19.7%); Nausea (G3/4: 16%); Stomatite (G3/4: 23.7%); Vomito (G3/4: 14.3%)	Stipsi (G3/4: 1.0%); Dolore gastrointestinale (G3/4: 1.0%); Esofagite/disfagia/odinofagia (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/pericolo di vita: 1%)	

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Docetaxel 75 mg/m² in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile per tumori della testa e del collo

- Chemioterapia di induzione seguita da radioterapia (TAX 323)

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a < 10% dei pazienti	Reazioni avverse non comuni da ≥ 0.1 a < 1% dei pazienti
Infezioni e infestazioni	Infezione (G3/4: 6.3%); infezione neutropenica		
Neoplasmi benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)		Dolore dovuto al tumore (G3/4: 0.6%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 76.3%); Anemia (G3/4: 9.2%); Trombocitopenia (G3/4: 5.2%)	Neutropenia febbrile	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (non grave)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 0.6%)		
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia/Parosmia; Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: 0,6%)	Capogiri	
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione; congiuntivite	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Compromissione dell'udito	
Patologie cardiache		Ischemia del miocardio (G3/4: 1.7%)	Aritmia (G3/4: 0.6%)
Patologie vascolari		Disturbo venoso (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 della cute; Esfoliazione della pelle (G3/4: 0.6%)	
Patologie del sistema		Mialgia (G3/4: 0.6%)	

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a < 10% dei pazienti	Reazioni avverse non comuni da ≥ 0.1 a < 1% dei pazienti
muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Letargia (G3/4: 3.4%); Piressia (G3/4: 0.6%); Ritenzione idrica; edema		
Esami diagnostici		Aumento ponderale	

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

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a < 10% dei pazienti	Reazioni avverse non comuni da ≥ 0.1 a < 1% dei pazienti
Infezioni e infestazioni	Infezione (G3/4: 3.6%)	Infezione neutropenica	
Neoplasmi benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)		Dolore dovuto al tumore (G3/4: 1.2%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 83.5%); Anemia (G3/4: 12.4%); Trombocitopenia (G3/4: 4.0%); neutropenia febbrile		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 12.0%)		
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia/Parosmia (G3/4: 0.4%); neuropatia sensoriale periferica (G3/4: 1.2%)	Capogiri (G3/4: 2.0%); Neuropatia motoria periferica (G3/4: 0.4%)	
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione	Congiuntivite
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Alterazione dell'udito (G3/4: 1.2%)		
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4: 2.0%)	Ischemia del miocardio
Patologie vascolari			Disturbo venoso
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 13.9%); Stomatite (G3/4: 20.7%); Vomito (G3/4: 8.4%); Diarrea (G3/4: 6.8%); Esofagite/disfagia/odinofagia (G3/4: 12.0%); Stipsi (G3/4: 0.4%)	Dispepsia (G3/4: 0.8%); Dolore gastrointestinale (G3/4: 1.2%); emorragia gastrointestinale (G3/4: 0.4%)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia (G3/4: 4.0%); Eruzione pruriginosa	Secchezza cutanea; Desquamazione	
Patologie del sistema muscolo-scheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa		Mialgia (G3/4: 0.4%)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Letargia (G3/4: 4.0%); Piressia (G3/4: 3.6%); Ritenzione di liquidi		

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni $\geq 10\%$ dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a $< 10\%$ dei pazienti	Reazioni avverse non comuni da ≥ 0.1 a $< 1\%$ dei pazienti
	(G3/4: 1.2); Edema (G3/4: 1.2%)		
Esami diagnostici	Riduzione ponderale		Aumento ponderale

Esperienza post-marketing

Neoplasmi benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

Sono state riportate soppressione midollare e altre reazioni avverse di tipo ematologico. È stata segnalata coagulazione intravascolare disseminata (DIC) spesso in associazione con sepsi o insufficienza multiorgano.

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie dell'occhio

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

Patologie dell'orecchio e del labirinto

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

Patologie cardiache

Sono stati riportati casi rari di infarto del miocardio.

Patologie vascolari

Sono stati segnalati raramente eventi tromboembolici venosi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raramente sono stati riportati sindrome da distress respiratorio acuto, polmonite interstiziale e fibrosi polmonare. Sono stati riportati rari casi di polmoniti causate da radiazioni in pazienti sottoposti a radioterapia concomitante.

Patologie gastrointestinali

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

Patologie epatobiliari

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Sono stati riportati con docetaxel casi molto rari di lupus eritematosus cutaneo e di 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 manifestazioni simili alla sclerodermia di solito precedute da linfoedema periferico.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raramente sono stati riportati fenomeni di «recall» da radiazione. La ritenzione di liquidi non era associata a episodi acuti di oliguria o ipotensione. Raramente sono stati riportati disidratazione ed edema polmonare.

4.8 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 attese in caso di sovradosaggio consistono in soppressione del midollo osseo, neurotossicità periferica e mucosite. I pazienti devono ricevere G-CSF terapeutico al più presto dopo evidenza di sovradosaggio. Devono essere intraprese altre misure sintomatiche appropriate, secondo necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Taxani, Codice ATC: L01CD 02

Dati preclinici

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

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

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

Dati clinici

Carcinoma della mammella

Docetaxel in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide: terapia adiuvante

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

È stata condotta un'analisi ad interim ad un follow-up mediano di 55 mesi. La sopravvivenza libera da malattia è risultata significativamente più lunga nel gruppo TAC rispetto al gruppo FAC. L'incidenza di recidiva a 5 anni è risultata ridotta nelle pazienti che avevano ricevuto TAC rispetto a quelle che avevano ricevuto FAC (25% vs 32% rispettivamente) i.e. una riduzione del rischio assoluto del 7% (p = 0,001). La sopravvivenza globale a 5 anni è risultata anch'essa significativamente aumentata con TAC rispetto a FAC (87% vs 81% rispettivamente) i.e. una riduzione del rischio di morte assoluto del 6% (p = 0,008). I sottogruppi di pazienti trattati con TAC in accordo con i principali fattori prognostici definiti in maniera

prospettica sono stati analizzati:

Sottogruppi di pazienti	Numero dei pazienti	Sopravvivenza libera da malattia			Sopravvivenza globale		
		Rapporto di rischio*	95% IC	p =	Rapporto di rischio*	95% IC	p =
Numero di linfonodi positivi							
Totale	745	0.72	0.59-0.88	0.001	0.70	0.53-0.91	0.008
1-3	467	0.61	0.46-0.82	0.0009	0.45	0.29-0.70	0.0002
4+	278	0.83	0.63-1.08	0.17	0.94	0.66-1.33	0.72

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

Allo stadio dell'analisi ad interim l'effetto positivo di TAC nelle pazienti con 4 o più linfonodi positivi (37% della popolazione) non è stato dimostrato. L'effetto sembra essere meno pronunciato rispetto a quello osservato nelle pazienti con 1-3 linfonodi positivi. Il rapporto rischio/beneficio, dunque, nelle pazienti con 4 o più linfonodi positivi non è stato completamente definito a questo stadio di analisi.

Docetaxel in monoterapia

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

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

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

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

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

Senza influenza sull'endpoint primario, il tasso di risposta globale (32% vs 25%, p=0,10), il docetaxel ha prolungato il tempo alla progressione mediano (24,6 settimane vs 15,6 settimane; p < 0,01) e la sopravvivenza mediana (15,3 mesi vs 12,7 mesi; p = 0,03).

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

Docetaxel in associazione con doxorubicina

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

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

In questo studio, il braccio AT ha evidenziato una maggiore incidenza, rispetto al braccio AC, di neutropenia grave (90% contro 68,6%), di neutropenia febbrile (33,3% contro 10%), di infezioni (8% contro 2,4%), di diarrea (7,5% contro 1,4%), di astenia (8,5% contro 2,4%), e di dolore (2,8% contro 0%). D'altra parte, il braccio AC ha mostrato una maggiore incidenza di anemia grave rispetto al braccio AT (15,8% contro 8,5%) e una maggiore incidenza di tossicità cardiaca grave: insufficienza cardiaca congestizia (3,8% contro 2,8%), diminuzione assoluta del LVEF $\geq 20\%$ (13,1% contro 6,1%), diminuzione assoluta del LVEF $\geq 30\%$ (6,2% contro 1,1%). La morte tossica si è verificata in 1 paziente del braccio AT (insufficienza cardiaca congestizia) e in 4 pazienti del braccio AC (1 dovuta a shock settico e 3 dovute a insufficienza cardiaca congestizia). In entrambi i bracci la qualità della vita, misurata con il questionario dell'EORTC, è risultata paragonabile e stabile durante il trattamento e il follow-up.

Docetaxel in associazione con trastuzumab

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

Parametri	Docetaxel + trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
Percentuale di risposta (95% IC)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durata mediana della risposta (mesi) (95% IC)	11.4 (9.2-15.0)	5.1 (4.4-6.2)
TTP mediano (in mesi) (95% IC)	10.6 (7.6-12.9)	5.7 (5.0-6.5)
Sopravvivenza mediana (in mesi) (95% IC)	30.5 ² (26.8-ne)	22.1 ² (17.6-28.9)

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

1 Gruppo per analisi completa (popolazione intent-to-treat)

2 Sopravvivenza mediana stimata

Docetaxel in combinazione con capecitabina

I dati di uno studio clinico di fase III multicentrico, randomizzato, controllato, supportano l'utilizzo di docetaxel in associazione a capecitabina per il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico dopo insuccesso di una chemioterapia citotossica che ha incluso un'antraciclina. In questo studio 255 pazienti sono state assegnate per randomizzazione al trattamento con docetaxel (75 mg/m² in infusione endovenosa di 1 ora ogni 3 settimane) e capecitabina (1250 mg/m² due volte al giorno per 2 settimane seguite da un intervallo di 1 settimana). 256 pazienti sono state assegnate per randomizzazione al trattamento con docetaxel da solo (100 mg/m² in infusione endovenosa di 1 ora ogni 3 settimane). La sopravvivenza è stata superiore nel braccio di associazione docetaxel + capecitabina ($p = 0,0126$). La sopravvivenza mediana è stata di 442 giorni (docetaxel + capecitabina) rispetto a 352 giorni (docetaxel da solo). La percentuale di risposta obiettiva globale riscontrabile nell'intera popolazione randomizzata (valutazione dello sperimentatore) è stata di 41,6% (docetaxel + capecitabina) rispetto a 29,7% (docetaxel da solo); $p = 0,0058$. Il tempo alla progressione della malattia è stato superiore nel braccio di associazione docetaxel + capecitabina ($p < 0,0001$). Il tempo mediano alla progressione è stato di 186 giorni (docetaxel + capecitabina) rispetto a 128 giorni (docetaxel da solo).

Carcinoma del polmone non a piccole cellule

Pazienti precedentemente trattati con chemioterapici con o senza radioterapia

In uno studio clinico di fase III, in pazienti pre-trattati, il tempo alla progressione (12,3 settimane contro 7 settimane) e la sopravvivenza globale sono significativamente aumentati con docetaxel a 75 mg/m² rispetto al Migliore Trattamento di Supporto (MTS). La percentuale di sopravvivenza ad 1 anno è risultata significativamente superiore con docetaxel (40%) rispetto a MTS (16%). In pazienti trattati con docetaxel a 75 mg/m² è stato fatto minore uso di analgesici a base di morfina (p < 0,01), di analgesici non a base di morfina (p < 0,01), di altri trattamenti correlati alla malattia (p = 0,06) e di radioterapia (p < 0,01) rispetto a quelli trattati con MTS. Nei pazienti valutabili, la percentuale di risposta globale è stata del 6,8%, e la durata media della risposta è stata di 26,1 settimane.

Docetaxel in associazione con agenti a base di platino in pazienti mai trattati con chemioterapia

In uno studio di fase III, 1218 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule inoperabile di stadio IIIB o IV, con KPS di 70% e oltre, che non avevano ricevuto precedente chemioterapia per questa condizione, sono stati randomizzati a docetaxel (T) 75 mg/m² in infusione di un'ora seguita immediatamente da cisplatino (Cis) 75 mg/m² in 30-60 minuti ogni tre settimane (TCis), docetaxel 75 mg/m² in infusione di un'ora in associazione con carboplatino (AUC 6 mg/ml.min) in 30-60 minuti ogni tre settimane, oppure vinorelbina (V) 25 mg/m² somministrata in 6-10 minuti ai giorni 1, 8, 15, 22 seguita da cisplatino 100 mg/m² somministrato il primo giorno del ciclo ripetuto ogni 4 settimane (VCis).

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analisi statistica
Sopravvivenza globale (Endpoint primario): Sopravvivenza mediana (mesi)	11.3	10.1	Rapporto di rischio: 1.122 [97.2% IC: 0.937; 1.342]*
Sopravvivenza a 1 anno (%)	46	41	Differenza tra i trattamenti: 5.4% [95% IC: -1.1; 12.0]
Sopravvivenza a 2 anni (%)	21	14	Differenza tra i trattamenti: 6.2% [95% IC: 0.2; 12.3]
Tempo mediano alla Progressione (settimane):	22.0	23.0	Rapporto di rischio: 1.032 [95% IC: 0.876; 1.216]
Tasso di risposta globale (%)	31.6	24.5	Differenza tra i trattamenti: 7.1% [95% IC: 0.7; 13.5]

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

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

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

Carcinoma della prostata

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

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

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

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

Endpoint	Docetaxel ogni 3 settimane	Docetaxel ogni settimana	Mitoxantrone ogni 3 settimane
Numero dei pazienti	335	334	337
Sopravvivenza mediana (mesi)	18.9	17.4	16.5
95% IC	(17.0-21.2)	(15.7-19.0)	(14.4-18.6)
Rapporto di rischio IC	0.761	0.912	--
95% IC	(0.619-0.936)	(0.747-1.113)	--
Valore p [†]	0.0094	0.3624	--
Numero dei pazienti	291	282	300
Tasso di risposta del PSA** (%)	45.4	47.9	31.7
95% IC	(39.5-51.3)	(41.9-53.9)	(26.4-37.3)
Valore p*	0.0005	<0.0001	--
Numero dei pazienti	153	154	157
Tasso di risposta del dolore (%)	34.6	31.2	21.7
95% IC	(27.1-42.7)	(24.0-39.1)	(15.5-28.9)
Valore p*	0.0107	0.0798	--
Numero dei pazienti	141	134	137
Tasso di risposta del tumore (%)	12.1	8.2	6.6
95% IC	(7.2-18.6)	(4.2-14.2)	(3.0-12.1)
Valore p*	0.1112	0.5853	--

[†] Logrank test stratificati

* Limite per la significatività statistica = 0,0175

**PSA: Antigene specifico Prostatico

Dato che la terapia di docetaxel ogni settimana ha presentato un profilo di tollerabilità leggermente migliore rispetto alla terapia di docetaxel ogni 3 settimane, è possibile che alcuni pazienti possano beneficiare dalla terapia settimanale con docetaxel. Non è stata osservata una differenza statistica per la Qualità della Vita Globale tra i gruppi di trattamento.

Adenocarcinoma gastrico

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

Efficacia di docetaxel nel trattamento di pazienti con adenocarcinoma gastrico:

Endpoint	TCF n = 221	CF n = 224
Tempo alla progressione TTP (in mesi) mediano (95% IC)	5.6 (4.86-5.91)	3.7 (3.45-4.47)
Rapporto di rischio (95% IC) *valore p	1.473 (1.189-1.825) 0.0004	
Sopravvivenza mediana (mesi)	9.2	8.6

(95% IC) valutazione a 2 anni (%)	(8.38-10.58) 18.4	(7.16-9.46) 8.8
Rapporto di rischio (95% IC) *valore p	1.293 (1.041-1.606) 0.0201	
Tasso Globale di Risposta (CR+PR) (%)	36.7	25.4
Valore p	0.0106	
Progressione come migliore risposta globale (%)	16.7	25.9

* Logrank test non stratificati

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

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

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

Carcinoma della testa e del collo

- Chemioterapia di induzione seguita da radioterapia (TAX 323)

La sicurezza e l'efficacia di docetaxel nel trattamento di induzione dei pazienti con carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (SCCHN) sono state valutate in uno studio randomizzato in aperto, multicentrico di fase III (TAX323). In questo studio, 358 pazienti con SCCHN localmente avanzato inoperabile con WHO performance status di 0 o 1, sono stati randomizzati a uno dei due bracci di trattamento. I pazienti nel braccio docetaxel hanno ricevuto docetaxel (T) 75 mg/m² seguiti dal cisplatino (P) 75 mg/m² seguito dal 5-fluorouracile (F) 750 mg/m² al giorno come infusione continua per 5 giorni. Questo schema posologico viene somministrato ogni tre settimane per 4 cicli, nei casi in cui dopo 2 cicli viene osservata almeno una risposta minima ($\geq 25\%$ riduzione del tumore misurato bidimensionalmente). Alla fine della chemioterapia, con un intervallo minimo di 4 settimane e massimo di 7 settimane, i pazienti per i quali la patologia non progredisce ricevono la radioterapia (RT), in accordo con le linee guida istituzionali, per 7 settimane (TPF/RT). I pazienti nel braccio di comparazione hanno ricevuto cisplatino (P) 100 mg/m² seguito da 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m² al giorno per 5 giorni. Questo schema posologico viene somministrato ogni tre settimane per 4 cicli, nei casi in cui dopo 2 cicli viene osservata almeno una risposta minima ($\geq 25\%$ riduzione del tumore misurato bidimensionalmente). Alla fine della chemioterapia, con un intervallo minimo di 4 settimane e massimo di 7 settimane, i pazienti per i quali la patologia non progredisce ricevono la radioterapia (RT), in accordo con le linee guida istituzionali, per 7 settimane (PF/RT). La terapia locoregionale con radiazioni è stata applicata ad una frazione convenzionale (1,8 Gy-2,0 Gy una volta al giorno, 5 giorni per settimana per una dose totale da 66 a 70 Gy), o a regimi accelerati/iperfrazionati della radioterapia (due volte al giorno, con un intervallo minimo di frazioni di 6 ore, di 5 giorni per settimana). Un totale di 70 Gy è stato raccomandato per i regimi accelerati e 74 Gy per gli schemi iperfrazionati. La resezione chirurgica è permessa dopo la chemioterapia, prima o dopo la radioterapia. I pazienti del braccio TPF hanno ricevuto per via orale come profilassi antibiotica ciprofloxacina 500 mg due volte al giorno per 10 giorni iniziando il giorno 5 di ogni ciclo, o equivalente. L'endpoint primario in questo studio, la sopravvivenza libera alla progressione (PFS), era significativamente più lunga nel braccio TPF che nel braccio PF, $p = 0,0042$ (PFS mediano: 11,4 vs 8,3 mesi rispettivamente) con un tempo di follow-up mediano di 33,7 mesi. La sopravvivenza globale mediana era inoltre significativamente più lunga per il braccio TPF rispetto al PF (OS mediano: 18,6 vs 14,5 mesi rispettivamente) con una riduzione del rischio di mortalità del 28%, $p = 0,0128$. I risultati di efficacia sono riepilogati nella tabella seguente:

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

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU	Cis + 5-FU n = 181
----------	---------------------------	-----------------------

	n = 177	
Sopravvivenza libera da progressione mediana (mesi) (95% IC)	11.4 (10.1-14.0)	8.3 (7.4-9.1)
Rapporto di rischio modificato (95% IC)	0.70 (0.55-0.89)	
*valore p	0.0042	
Sopravvivenza mediana (mesi) (95% IC)	18.6 (15.7-24.0)	14.5 (11.6-18.7)
Rapporto di rischio (95% IC)	0.72 (0.56-0.93)	
** valore p	0.0128	
Migliore risposta globale alla chemioterapia (%) (95% IC)	67.8 (60.4-74.6)	53.6 (46.0-61.0)
*** valore-p	0.006	
Migliore risposta globale al trattamento di studio [chemioterapia +/- radioterapia] (%) (95% IC)	72.3 (65.1-78.8)	58.6 (51.0-65.8)
*** valore p	0.006	
Durata mediana della risposta alla chemioterapia ± radioterapia (mesi) (95% IC)	n = 128 15.7 (13.4-24.6)	n = 106 11.7 (10.2-17.4)
Rapporto di rischio (95% IC)	0.72 (0.52-0.99)	
** valore p	0.0457	

Un rapporto di rischio inferiore ad 1 a favore dell'associazione docetaxel + cisplatino + 5-FU
* Modello Cox (aggiustamento per sito del tumore primario, stadiazione su T e N e PS-WHO)

** Logrank test

*** Chi-square test

Parametri della qualità della vita

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

Parametri dei benefici clinici

La scala del performance, per testa e collo (PSS-HN) che ha inteso misurare la comprensibilità del linguaggio, la capacità di mangiare in pubblico e la normalità della dieta, è risultata significativamente a favore del braccio TPF rispetto al braccio PF. Il tempo mediano al primo deterioramento del WHO performance status era significativamente più lungo nel braccio TPF rispetto al braccio PF. La scala di intensità del dolore segna un miglioramento durante il trattamento in entrambi i gruppi, questo sta ad indicare che la gestione del dolore è adeguata

- Chemioterapia di induzione seguita da chemio-radioterapia (TAX324)

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

I pazienti, in entrambi i bracci di trattamento, hanno ricevuto CRT per 7 settimane dopo la chemioterapia di induzione con un intervallo minimo di 3 settimane e non più lungo di 8 settimane dopo l'inizio dell'ultimo ciclo (dal giorno 22 al giorno 56 dell'ultimo ciclo). Durante la radioterapia, il carboplatino (AUC 1.5) è stato somministrato settimanalmente in infusione endovenosa di un'ora per un massimo di 7 dosi. La radiazione è stata somministrata con uno strumento ad alto voltaggio utilizzando il frazionamento giornaliero (2Gy per giorno, 5 giorni a settimana per 7 settimane, per una dose complessiva di 70-72 Gy). La chirurgia nel sito primario del tumore e/o del collo poteva essere presa in considerazione in qualsiasi momento dopo il completamento della CRT. Tutti i pazienti in studio nel braccio con docetaxel hanno ricevuto una profilassi antibiotica. L'endpoint primario di efficacia di questo studio, la sopravvivenza globale (OS) è stata significativamente più lunga (log-rank test $p = 0,0058$) con il regime contenente docetaxel rispetto al PF (OS mediana: 70.6 vs 30.1 mesi rispettivamente), con un 30% di riduzione del rischio di morte rispetto al PF (rapporto di rischio (HR) = 0,70, 95% intervallo di confidenza (IC) = 0,54-0,90) ad un follow-up mediano di 41,9 mesi. L'endpoint secondario, PFS, ha dimostrato una riduzione del rischio di progressione o morte del 29% ed un miglioramento del PFS mediano di 22 mesi (35,5 mesi per TPF e 13,1 per PF). Questo è stato anche statisticamente significativo con un HR di 0,71; 95% IC 0,56 – 0,90; log-rank test $p = 0,004$. I risultati sull'efficacia sono presentati nella tabella seguente:

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

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Sopravvivenza globale mediana (mesi) (95% IC)	70.6 (49.0-NA)	30.1 (20.9-51.5)
Rapporto di rischio: (95% IC) * valore p	0.70 (0.54-0.90) 0.0058	
PFS mediano (mesi) (95% IC)	35.5 19.3-NA	13.1 (10.6 - 20.2)
Rapporto di rischio: (95% IC) ** valore p	0.71 (0.56 - 0.90) 0.004	
Migliore risposta globale (CR+PR) alla chemioterapia (%) (95% IC) *** valore p	71.8 (65.8-77.2)	64.2 (57.9-70.2)
	0.070	
Migliore risposta globale (CR+PR) al trattamento di studio [chemioterapia +/- radioterapia] (%) (95% IC) *** valore p	76.5 (70.8-81.5)	71.5 (65.5-77.1)
	0.209	

Un rapporto di rischio inferiore ad 1 a favore dell'associazione docetaxel + cisplatino + fluorouracile

* logrank test non aggiustato

** logrank test non aggiustato, nessun aggiustamento per comparazioni multiple

*** Chi square test, nessun aggiustamento per comparazioni multiple

NA-non applicabile

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di docetaxel è stata studiata in pazienti con tumore dopo somministrazione di 20-115 mg/m² in studi di fase I. Il profilo cinetico di docetaxel non è dose-dipendente ed è consistente con un modello farmacocinetico a tre compartimenti, con emivite per le fasi α , β e γ rispettivamente di 4 min., 36 min. e 11,1 ore. La fase tardiva è in parte dovuta al ritorno relativamente lento di docetaxel dal compartimento periferico. Dopo la somministrazione di 100 mg/m² per infusione di un'ora è stato ottenuto un livello medio di picco plasmatico di 3,7 $\mu\text{g/ml}$, con una corrispondente AUC di 4,6 h. $\mu\text{g/ml}$. Valori medi di clearance totale e volume di distribuzione allo steady state erano rispettivamente 21 l/h/m² e 113 l. Le variazioni interindividuali della clearance totale sono state di circa il 50%. Il docetaxel si lega alle proteine plasmatiche per oltre il 95%.

Uno studio con ¹⁴C-docetaxel è stato condotto in tre pazienti con tumore. Docetaxel era eliminato sia nelle urine sia nelle feci tramite metabolismo ossidativo mediato dal citocromo P 450 del gruppo estere tertbutilico; entro sette giorni, circa il 6% ed il 75% della radioattività somministrata viene escreta rispettivamente attraverso le urine e le feci. Circa l'80% della radioattività riscontrata nelle feci è escreta entro le prime 48 ore sotto forma del metabolita principale inattivo e tre metaboliti minori inattivi e quantità molto piccole del medicinale immutato.

Uno studio di farmacocinetica di popolazione è stato eseguito su 577 pazienti. I parametri farmacocinetici calcolati attraverso il modello erano molto vicini a quelli osservati negli studi di fase I. La farmacocinetica del docetaxel non è stata modificata dall'età o dal sesso del paziente. In un piccolo numero di pazienti (n = 23) con risultati biochimici che suggerivano una lieve o moderata compromissione epatica (ALT, AST \geq 1,5 volte l'ULN, associate a fosfatasi alcalina \geq 2,5 l'ULN), la clearance totale è diminuita in media del 27% (vedere paragrafo 4.2). La clearance di docetaxel non è modificata nei pazienti con ritenzione di fluidi lieve o moderata e non sono disponibili dati in pazienti con ritenzione di fluidi grave.

Quando usato in associazione, docetaxel non influenza la clearance della doxorubicina e i livelli plasmatici del doxorubicinolo (un metabolita della doxorubicina). La farmacocinetica di docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamide non ha manifestato interferenze durante la loro co-somministrazione.

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.

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.

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La potenziale carcinogenicità di docetaxel non è stata studiata.

Il docetaxel si è dimostrato mutageno *in vitro* nel test del micronucleo e nel test di aberrazione cromosomica in cellule CHO-K1 e *in vivo* nel test del micronucleo nel topo. Tuttavia docetaxel non ha indotto mutagenicità 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 sui 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

Concentrato:

polisorbato 80
etanolo anidro
acido citrico monoidrato
sodio citrato
acido cloridrico
acqua per preparazioni iniettabili

Solvente:

polisorbato 80
etanolo anidro

acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci, tranne quelli citati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Concentrato e solvente: 36 mesi.

Soluzione premiscelata: la stabilità chimica e fisica della soluzione premiscelata è stata dimostrata per 16 ore quando conservata ad una temperatura da 2°C a 8°C oppure a 25°C.

Soluzione per infusione: la stabilità chimica e fisica della soluzione per infusione è stata dimostrata per 4 ore quando conservata alla temperatura di 25°C.

Dal punto di vista microbiologico, la preparazione premiscelata e quella per infusione devono essere usate immediatamente. Se non immediatamente utilizzate, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima dell'impiego sono responsabilità dell'utente, a meno che la preparazione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C e inferiore a 2°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni confezione contiene:

1 flaconcino da 0,5 ml di Docetaxel EG 20 mg/0,5 ml concentrato

1 flaconcino da 1,5 ml di solvente per Docetaxel EG 20 mg/0,5 ml concentrato

Docetaxel EG 20 mg/0,5 ml concentrato

Flaconcini da 6 ml di vetro trasparente (tipo I) con tappi in gomma fluoropolimerica e cappucci di colore verde flip-off.

Il flaconcino contiene 0,5 ml di una soluzione di docetaxel da 40 mg/ml (volume di riempimento: 24 mg/0,6 ml). Questo volume di riempimento è stato stabilito durante lo sviluppo di Docetaxel EG per compensare la perdita di liquido durante la preparazione della soluzione premiscelata dovuta alla formazione di schiuma, all'adesione alle pareti del flaconcino ed al «volume morto». Il sovra-riempimento assicura che dopo la diluizione con l'intero contenuto del flaconcino di solvente accluso a Docetaxel EG il volume minimo estraibile di soluzione premiscelata sia di 2 ml, contenenti 10 mg/ml di docetaxel che corrisponde alla quantità dichiarata in etichetta di 20 mg per flaconcino.

Solvente per Docetaxel EG 20 mg/0,5 ml concentrato

Flaconcino da 6 ml di vetro trasparente (tipo I) con tappi in gomma fluoropolimerica e cappucci incolori trasparenti flip-off.

Il flaconcino di solvente contiene 1,5 ml di soluzione (volume di riempimento: 2,03 ml). Questo volume di riempimento è stato stabilito sulla base del volume di riempimento del flaconcino di Docetaxel EG 20 mg/0,5 ml. L'aggiunta dell'intero contenuto del flaconcino di solvente al contenuto del flaconcino di Docetaxel EG 20 mg/0,5 ml assicura l'ottenimento di una soluzione premiscelata con una concentrazione di 10 mg/ml di docetaxel.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Docetaxel EG è un farmaco antineoplastico e, come con altri composti potenzialmente tossici, si deve usare cautela nel maneggiare e nel preparare soluzioni di Docetaxel EG. Si raccomanda l'uso di guanti.

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

concentrata, premiscelata o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con membrane mucose, lavare immediatamente e accuratamente con acqua.

Preparazione per la somministrazione endovenosa

a) Preparazione della soluzione premiscelata di Docetaxel EG (10 mg docetaxel/ml)

Se i flaconcini sono conservati in frigorifero, lasciare a temperatura ambiente (sotto i 25°C) per 5 minuti il numero richiesto di confezioni di Docetaxel EG.

Usando una siringa graduata con ago aspirare asepticamente l'intero contenuto del flaconcino di solvente per Docetaxel EG capovolgendo parzialmente il flaconcino.

Iniettare l'intero contenuto della siringa nel corrispondente flaconcino di Docetaxel EG.

Rimuovere la siringa e l'ago e mescolare la soluzione manualmente capovolgendo ripetutamente per 45 secondi. Non agitare.

Lasciare riposare il flaconcino di soluzione premiscelata per 5 minuti a temperatura ambiente (sotto i 25°C) e quindi controllare che la soluzione risulti limpida e omogenea. (La formazione di schiuma è normale anche dopo 5 minuti a causa del contenuto di polisorbato 80 nella formulazione).

La soluzione premiscelata contiene 10 mg/ml di docetaxel e deve essere utilizzata immediatamente dopo la preparazione. La stabilità chimico-fisica della soluzione premiscelata è stata dimostrata per un periodo di 16 ore se conservata tra 2°C e 8°C o a 25°C.

b) Preparazione della soluzione per infusione

Per ottenere la dose richiesta per il paziente possono essere necessari più flaconcini di soluzione premiscelata. Sulla base della dose necessaria per il paziente espressa in mg, prelevare in asepsi il volume corrispondente di soluzione premiscelata contenente 10 mg/ml di docetaxel da un numero appropriato di flaconcini di soluzione premiscelata per mezzo di una siringa graduata con ago. Ad esempio per una dose di 140 mg di docetaxel si devono prelevare 14 ml di soluzione premiscelata di docetaxel.

Iniettare il volume necessario di soluzione premiscelata in una sacca da infusione o in un flacone da 250 ml contenenti una soluzione glucosata al 5% o soluzione per infusione di sodio cloruro (0,9%). Nel caso in cui sia necessaria una dose di docetaxel superiore a 200 mg, utilizzare un volume maggiore del veicolo di infusione in modo che la concentrazione di docetaxel non superi 0,74 mg/ml.

Mescolare manualmente la sacca o il flacone per l'infusione con movimento rotatorio.

La soluzione per infusione di Docetaxel EG deve essere utilizzata entro 4 ore e deve essere somministrata sotto forma di infusione della durata di 1 ora, in asepsi, a temperatura ambiente (sotto i 25°C) ed in normali condizioni di luce.

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

Esclusivamente monouso – il medicinale non utilizzato deve essere opportunamente eliminato.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. Via D. Scarlatti, 31 – 20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOCETAXEL EG 20 mg/0,5 ml concentrato e solvente per soluzione per infusione, 1 flaconcino in vetro concentrato 20 mg/0,5 ml+1 flaconcino in vetro solvente 1,5 ml AIC n. 039938016/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10 Dicembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2010

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

11. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DOCETAXEL EG 80 mg/2 ml concentrato e solvente per soluzione per infusione

12. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di Docetaxel EG 80 mg/2 ml concentrato contiene 80 mg di docetaxel (anidro) in 2 ml.

Ogni ml di concentrato contiene 40 mg di docetaxel (anidro).

Dopo ricostituzione del concentrato contenuto nel flaconcino con il solvente contenuto nel flaconcino corrispondente, ogni ml della soluzione risultante contiene 10 mg di docetaxel (anidro).

Eccipienti:

Docetaxel EG 80 mg/2 ml concentrato: 30,6% (p/p) etanolo anidro

Solvente per Docetaxel EG 80 mg/2 ml concentrato: 2,6% (p/p) etanolo anidro

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

13. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato e solvente per soluzione per infusione.

Il concentrato è una soluzione leggermente viscosa, limpida, di colore da giallo chiaro a giallo-bruno.

Il solvente è una soluzione limpida, di colore da giallo chiaro a giallo.

14. INFORMAZIONI CLINICHE

14.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma della mammella

DOCETAXEL EG in combinazione con doxorubicina e ciclofosfamida è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti con tumore della mammella operabile linfonodo positivo.

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

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

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

DOCETAXEL EG in combinazione con capecitabina è indicato per il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di una chemioterapia citotossica. La precedente chemioterapia deve aver incluso una antraciclina.

Carcinoma del polmone non a piccole cellule

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

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

Carcinoma della prostata

Docetaxel EG in combinazione con prednisone o prednisolone è indicato per il trattamento dei pazienti con carcinoma della prostata metastatico ormono-refrattario.

Adenocarcinoma gastrico

DOCETAXEL EG in combinazione 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.

Carcinoma della testa e del collo

DOCETAXEL EG in combinazione con cisplatino e 5-fluorouracile è indicato per il trattamento di induzione di pazienti con tumore a cellule squamose, localmente avanzato, della testa e del collo.

14.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Dose raccomandata

Per il carcinoma della mammella, il carcinoma del polmone non a piccole cellule, l'adenocarcinoma gastrico ed il carcinoma della testa e del collo, può essere utilizzata, se non controindicata, una premedicazione con un corticosteroide orale, quale desametasone 16 mg/die (es. 8 mg BID) per 3 giorni iniziando 1 giorno prima della somministrazione di docetaxel (vedere paragrafo 4.4). La profilassi con G-CSF può essere utilizzata per ridurre il rischio di tossicità ematologica. Per il carcinoma della prostata, dato l'utilizzo contemporaneo di prednisone o prednisolone, il regime di premedicazione raccomandato è desametasone 8 mg per via orale 12 ore, 3 ore e 1 ora prima dell'infusione di docetaxel (vedere paragrafo 4.4).

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

Carcinoma della mammella

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

Per il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico la dose raccomandata di docetaxel in monoterapia è 100 mg/m².

Nel trattamento di prima linea, docetaxel 75 mg/m² è somministrato in combinazione con doxorubicina (50 mg/m²).

In combinazione con trastuzumab la dose raccomandata di docetaxel è 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 immediatamente dopo il completamento dell'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 combinazione con capecitabina la dose raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m² ogni tre settimane, in combinazione con capecitabina alla dose di 1250 mg/m² due volte al giorno (entro 30 minuti dopo il pasto) per 2 settimane seguite da un intervallo di 1 settimana. Per il calcolo della dose di capecitabina secondo la superficie corporea, vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di capecitabina.

Carcinoma del polmone non a piccole cellule

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

Carcinoma 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 in maniera continua (vedere paragrafo 5.1).

Adenocarcinoma gastrico

La dose raccomandata di docetaxel è 75 mg/m² in infusione della durata di 1 ora, seguita da cisplatino 75 mg/m², in infusione della durata di 1 - 3 ore (entrambe solo al giorno 1), seguita da 5-fluorouracile 750 mg/m² al giorno somministrato in infusione continua di 24 ore per 5 giorni, a partire dalla fine dell'infusione di cisplatino. Il trattamento è ripetuto ogni tre settimane. I pazienti devono ricevere una premedicazione con antiemetici ed un'adeguata idratazione per la somministrazione del cisplatino. Deve essere fatta la profilassi

con G-CSF in modo tale da attenuare il rischio di tossicità ematologiche (vedere inoltre Adattamento della posologia durante il trattamento).

Carcinoma della testa e del collo

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

- Chemioterapia di induzione seguita da radioterapia (TAX 323)

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

- Chemioterapia di induzione seguita da chemioradioterapia (TAX 324)

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

Per le modifiche della dose di 5-fluorouracile e cisplatino, vedere gli specifici Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto).

Adattamento della posologia durante il trattamento

Generale

Docetaxel deve essere somministrato quando la conta dei neutrofili è ≥ 1.500 cellule/mm³. In pazienti che abbiano manifestato, durante la terapia con docetaxel, neutropenia febbrile, conta dei neutrofili <500 cellule/mm³ per più di una settimana, reazioni cutanee gravi o cumulative, o neuropatia periferica grave, la dose di docetaxel deve essere ridotta da 100 mg/m² a 75 mg/m² e/o da 75 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

Nello studio cardine in pazienti che hanno ricevuto una terapia adiuvante per il tumore della mammella e che hanno manifestato neutropenia complicata (che comprendeva neutropenia prolungata, neutropenia febbrile o infezione) è stato raccomandato di utilizzare G-CSF per garantire una copertura profilattica (es. dal giorno 4 al giorno 11) in tutti i cicli successivi. Le pazienti che hanno continuato a presentare tali reazioni devono continuare il trattamento con G-CSF e devono ridurre la dose di docetaxel a 60 mg/m². Tuttavia, nella pratica clinica la neutropenia potrebbe manifestarsi precocemente. Pertanto, l'uso di G-CSF deve essere considerato in funzione del rischio di neutropenia per la paziente e delle raccomandazioni correnti. Nelle pazienti che manifestano una stomatite di Grado 3 o 4 la dose deve essere ridotta a 60 mg/m².

Associazione con cisplatino

Per i pazienti trattati inizialmente con docetaxel 75 mg/m² in combinazione con cisplatino ed il cui nadir della conta piastrinica nel precedente ciclo di terapia è stato <25.000 cellule/mm³, o in pazienti che manifestano neutropenia febbrile, o in pazienti con grave tossicità non ematologica, la dose di docetaxel nei cicli successivi deve essere ridotta a 65 mg/m². Per gli aggiustamenti della dose di cisplatino, vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto corrispondente.

Associazione con capecitabina

- Per le modifiche della dose di capecitabina, vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di capecitabina.
- Nei pazienti che sviluppano la prima comparsa di una tossicità di Grado 2 che permane al momento della somministrazione successiva di docetaxel / capecitabina, il trattamento deve essere rimandato fino a risoluzione al Grado 0 – 1, e successivamente ripreso con il 100% della dose iniziale.
- Nei pazienti che sviluppano la seconda comparsa di una tossicità di Grado 2, oppure la prima comparsa di una tossicità di Grado 3 in qualsiasi momento del ciclo di terapia, il trattamento deve essere rimandato fino a risoluzione al Grado 0 – 1, e successivamente ripreso con docetaxel 55 mg/m²

- Per qualsiasi comparsa successiva di tossicità o per una qualsiasi tossicità di Grado 4, sospendere la terapia con docetaxel.

Per le modifiche della dose di trastuzumab, vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di trastuzumab.

Associazione con cisplatino e 5-fluorouracile

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

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

Tossicità	Aggiustamento della dose
Diarrea di Grado 3	Primo episodio: ridurre la dose del 5-FU del 20%. Secondo episodio: ridurre la dose di docetaxel del 20%.
Diarrea di Grado 4	Primo episodio: ridurre le dosi di docetaxel e 5-FU del 20%. Secondo episodio: Interrompere il trattamento.
Stomatite/mucosite di Grado 3	Primo episodio: ridurre la dose del 5-FU del 20%. Secondo episodio: interrompere il solo 5-FU, in tutti i cicli successivi. Terzo episodio: ridurre la 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 le modifiche della dose di 5-fluorouracile e cisplatino, vedere gli specifici Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.

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

Popolazioni particolari:

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Sulla base dei dati di farmacocinetica con docetaxel a 100 mg/m² somministrato come unico trattamento, nei pazienti con aumenti delle transaminasi (ALT e/o AST) maggiori di 1,5 volte il limite superiore normale (ULN) e della fosfatasi alcalina maggiore di 2,5 volte il limite superiore normale (ULN), la dose di docetaxel raccomandata è 75 mg/m² (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Per i pazienti con bilirubina sierica oltre il limite superiore normale e/o ALT e AST > 3,5 volte il limite superiore normale associati con fosfatasi alcalina maggiore di 6 volte il limite superiore normale, non può essere raccomandata alcuna riduzione della dose e il docetaxel non deve essere somministrato se non nei casi in cui sia strettamente indicato.

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

Non sono disponibili dati in pazienti con compromissione epatica trattati con docetaxel in associazione nelle altre indicazioni.

Bambini ed adolescenti

L'esperienza nei bambini è limitata.

Pazienti anziani

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

14.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

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

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

14.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Ematologia

La neutropenia è la più frequente delle reazioni avverse osservate con docetaxel. I nadir dei neutrofili sono comparsi dopo 7 giorni (valore mediano) ma nei pazienti pesantemente pretrattati questo intervallo può essere abbreviato. In tutti i pazienti in trattamento con docetaxel deve essere eseguito frequentemente un controllo dell'emocromo completo. I pazienti non devono essere trattati di nuovo con docetaxel finché il valore dei neutrofili non ritorni a ≥ 1.500 cellule/mm³ (vedere paragrafo 4.2).

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

In pazienti trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (TCF), la neutropenia febbrile e l'infezione neutropenica si sono verificate con un'incidenza più bassa quando i pazienti hanno ricevuto G-CSF in profilassi. I pazienti trattati con TCF devono ricevere il G-CSF come profilassi per attenuare il rischio di neutropenia complicata (neutropenia febbrile, neutropenia prolungata o infezione neutropenica). I pazienti che ricevono TCF devono essere monitorati attentamente (vedere 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. Entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel possono verificarsi reazioni di ipersensibilità perciò devono essere tenuti a disposizione mezzi per il trattamento della ipotensione e del broncospasmo. Se si verificano reazioni di ipersensibilità, 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 del trattamento con docetaxel ed un trattamento appropriato. I pazienti in cui comparissero gravi reazioni di ipersensibilità non devono più assumere docetaxel.

Reazioni cutanee

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

Ritenzione di liquidi

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

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

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

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

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

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Non sono disponibili dati nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale in trattamento con docetaxel.

Sistema nervoso

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

Tossicità cardiaca

Insufficienza cardiaca è stata osservata in pazienti trattati con docetaxel in associazione con trastuzumab, in particolare dopo chemioterapia contenente antracicline (doxorubicina o epirubicina). Questa è risultata essere da moderata a grave ed è stata associata a decessi (vedere paragrafo 4.8).

Quando le pazienti sono candidate al trattamento di docetaxel in associazione con trastuzumab devono essere sottoposte al basale ad una valutazione cardiaca. La funzionalità cardiaca deve essere ulteriormente monitorata durante il trattamento (es. ogni tre mesi) per identificare le pazienti che potrebbero sviluppare disfunzioni cardiache. Per maggiori dettagli vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di trastuzumab.

Altri

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

Questo farmaco contiene 9,6 vol % di etanolo (alcol), vale a dire fino a 1,3 g per ogni dose, equivalente a 26 ml di birra o a 11 ml di vino per dose.

Dannoso per coloro che soffrono di alcolismo. Ciò deve essere preso in considerazione in donne in stato di gravidanza o che allattano, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio, quali i pazienti con malattia epatica o epilessia.

Ulteriori precauzioni per il trattamento adiuvante del tumore della mammella

Neutropenia complicata

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

Reazioni gastrointestinali

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

Insufficienza cardiaca congestizia

Le pazienti, durante la terapia ed il periodo di follow-up, devono essere seguite per sintomi che possono ricondurre a insufficienza cardiaca congestizia.

Leucemia

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

Pazienti con 4 o più linfonodi positivi

Il rapporto rischio beneficio della terapia con TAC in pazienti con 4 o più linfonodi positivi non è completamente stabilito con l'analisi ad interim (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti anziani

Non sono disponibili dati su pazienti di età superiore a 70 anni trattati con docetaxel in associazione a doxorubicina e ciclofosfamide.

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

Fra i 300 pazienti (221 nello studio di fase III e 79 nello studio di fase II) trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile nello studio del carcinoma gastrico, 74 avevano 65 o più anni e 4 avevano 75 o più anni. L'incidenza degli eventi avversi gravi è stata più elevata nei pazienti anziani in confronto a quelli più giovani. L'incidenza dei seguenti eventi avversi (di tutti i gradi): letargia, stomatite ed infezione neutropenica si sono verificate con una frequenza $\geq 10\%$ nei pazienti con 65 o più anni rispetto ai pazienti più giovani. I pazienti anziani trattati con TCF devono essere attentamente monitorati.

14.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

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.

Il docetaxel deve essere somministrato con cautela nei pazienti che stanno assumendo contemporaneamente potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. Inibitori della proteasi come il ritonavir, antifungini azolici come ketoconazolo o itraconazolo). Uno studio di interazione farmacologica condotto in pazienti che assumevano ketoconazolo e docetaxel ha evidenziato che la clearance di docetaxel si riduce della metà a causa del ketoconazolo, probabilmente perché il metabolismo di docetaxel coinvolge il CYP3A4 come prevalente (singola) via metabolica. Può verificarsi una tolleranza ridotta al docetaxel, anche a basse dosi.

14.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non ci sono informazioni sull'uso di docetaxel in donne in gravidanza. In studi effettuati sul ratto e sul coniglio, docetaxel risulta embriotossico e fetotossico e riduce la fertilità nel ratto. Come per altri medicinali citotossici, il docetaxel può provocare danno fetale se somministrato a donne in gravidanza. Per questo motivo docetaxel non deve essere somministrato a donne gravide a meno che non sia chiaramente indicato.

Donne in età fertile/contraccezione

Le donne in età fertile in trattamento con docetaxel devono essere avvertite di evitare di rimanere incinte e di avvisare immediatamente il medico nel caso in cui ciò avvenga. Durante il trattamento deve essere usato un efficace metodo contraccettivo. 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.

Allattamento:

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

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

Non sono stati condotti studi relativamente alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari.

14.8 Effetti indesiderati

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

- 1312 e 121 pazienti che hanno ricevuto 100 mg/m² e 75 mg/m² di docetaxel rispettivamente come monoterapia.
- 258 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con doxorubicina.
- 406 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con cisplatino.
- 92 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con trastuzumab.
- 255 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con capecitabina.
- 332 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con prednisone o prednisolone (vengono presentati gli effetti indesiderati clinicamente rilevanti correlati al trattamento).
- 744 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide (vengono presentati gli effetti indesiderati clinicamente rilevanti correlati al trattamento).
- 300 pazienti con adenocarcinoma gastrico (221 nello studio di fase III e 79 nello studio di fase II) trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (vengono presentati gli effetti indesiderati clinicamente rilevanti correlati al trattamento).
- 174 pazienti con tumore della testa e del collo trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (vengono presentati gli effetti indesiderati clinicamente rilevanti correlati al trattamento).

Tali reazioni sono state descritte con i criteri NCI Common Toxicity Criteria (grado 3 = G3; grado 3-4 = G3/4; grado 4 = G4) e la terminologia COSTART. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (non può essere stimata in base ai dati disponibili). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

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

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

Per l'associazione con capecitabina, vengono riportati gli effetti indesiderati correlati al trattamento più frequenti ($\geq 5\%$) osservati in uno studio clinico di fase III in pazienti con tumore della mammella dopo

fallimento di una terapia con antracicline (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di capecitabina).

Con docetaxel sono state osservate frequentemente le seguenti reazioni avverse:

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Le reazioni nel sito di infusione sono state generalmente lievi ed erano caratterizzate da iperpigmentazione, infiammazione, arrossamento o secchezza della pelle, flebite o stravaso, rigonfiamento della vena. La ritenzione di liquidi comprende casi di edema periferico e meno frequentemente casi di versamento pleurico, pericardico, ascite e aumento di peso. L'edema periferico di solito si manifesta iniziando alle estremità inferiori e può divenire generalizzato con un aumento di peso di 3 o più kg. La ritenzione idrica è cumulativa per incidenza e gravità (vedere paragrafo 4.4).

Docetaxel 100 mg/m² in monoterapia

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a < 10% dei pazienti	Reazioni avverse non comuni da ≥ 0,1 a < 1% dei pazienti
Infezioni e infestazioni	Infezioni (G3/4: 5,7% comprese sepsi e polmonite, letali nell'1,7% dei casi)	Infezioni associate a neutropenia G4 (G3/4: 4,6%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 76,4%); Anemia (G3/4: 8,9%); neutropenia febbrile	Trombocitopenia (G4: 0,2%)	
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (G3/4, 5,3%);		
Disturbi del metabolismo e della 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

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni $\geq 10\%$ dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a $< 10\%$ dei pazienti	Reazioni avverse non comuni da $\geq 0,1$ a $< 1\%$ dei pazienti
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; Reazione cutanea (G3/4: 5.9%); Alterazioni ungueali (gravi: 2.6%)		
Patologie del sistema muscolo-scheletrico 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 di infusione; Dolore al petto di tipo non cardiaco (grave: 0.4%)	
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 ($< 5\%$); Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue G3/4 ($< 4\%$); Aumento di AST G3/4 ($< 3\%$); Aumento delle ALT G3/4 ($< 2\%$)	

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

La dose cumulativa mediana alla sospensione del trattamento è stata di più di 1.000 mg/m² e il tempo mediano di reversibilità della ritenzione idrica è stato di 16,4 settimane (range da 0 a 42 settimane). La comparsa di ritenzione di grado da moderato a grave (dose cumulativa mediana: 818,9 mg/m²) è ritardata nei pazienti che hanno ricevuto la premedicazione rispetto ai pazienti senza premedicazione (dose mediana cumulativa: 489,7 mg/m²); tuttavia, in alcuni pazienti, è stata riportata durante i primi cicli di terapia.

Docetaxel 75 mg/m² in monoterapia

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni $\geq 10\%$ dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a $< 10\%$ dei pazienti
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 (non grave)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: 0.8%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4: 2,5%)
Patologie cardiache		Aritmia (non grave)
Patologie vascolari		Ipotensione
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; Reazione cutanea (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 idrica (grave: 0.8%); Dolore	
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (< 2%)

Docetaxel 75 mg/m² in associazione con doxorubicina

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a < 10% dei pazienti	Reazioni avverse non comuni da ≥ 0.1 a < 1% dei pazienti
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 (non grave)	
Patologie vascolari			Ipotensione
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 5%); Stomatite(G3/4: 7.8%); Diarrea (G3/4: 6.2%); Vomito (G3/4: 5%); Stipsi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Alterazioni ungueali (gravi: 0.4%); Reazione cutanea (non grave)		
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla	Astenia (grave: 8.1%); Ritenzione di liquidi	Reazioni al sito dell'infusione	

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a < 10% dei pazienti	Reazioni avverse non comuni da ≥ 0.1 a < 1% dei pazienti
sede di somministrazione	(grave: 1.2%); Dolore		
Esami diagnostici		Aumento della bilirubina ematica G3/4 (< 2.5%); aumento della fosfatasi alcalina ematica G3/4 (< 2.5%)	Aumento di AST G3/4 (< 1%); Aumento delle ALT G3/4 (< 1%)

Docetaxel 75 mg/m² in associazione con cisplatino

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a < 10% dei pazienti	Reazioni avverse non comuni da ≥ 0.1 a < 1% dei pazienti
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%)	Costipazione	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Alterazioni ungueali (gravi: 0.7%); Reazione cutanea (G3/4: 0.2%)		
Patologie del sistema muscolo-scheletrico 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 dell'infusione; dolore	
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (< 2.1%); Aumento delle ALT G3/4 (1,3%)	Aumento di AST G3/4 (0,5%); Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue G3/4 (0.3%)

Docetaxel 100 mg/m² in associazione con trastuzumab

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a < 10% dei pazienti
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 32%); Neutropenia febbrile (che include neutropenia associata a febbre e uso di antibiotico) o sepsi neutropenica	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	
Disturbi psichiatrici	Insonnia	
Patologie del sistema nervoso	Parestesia; cefalea; disgeusia; ipoestesia	
Patologie dell'occhio	Aumento della lacrimazione; congiuntivite	
Patologie cardiache		Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari	Linfoedema	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi; Dolore faringolaringeo; Rinofaringite; Dispnea; Tosse; Rinorrea	
Patologie gastrointestinali	Nausea; Diarrea; Vomito; Stipsi; Stomatite; Dispepsia; Dolore addominale	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Eritema; Eruzione cutanea; Alterazioni ungueali	
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia; Artralgia; Dolore alle estremità; Dolore osseo; Dolore alla schiena	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia; Edema periferico; Piressia; Affaticamento; Infiammazione delle mucose; Dolore; Sindrome parainfluenzale; Dolore al petto; brividi	Letargia
Esami diagnostici	Aumento ponderale	

Patologie cardiache

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Docetaxel 75 mg/m² in associazione con capecitabina

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a < 10% dei pazienti
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	Anoressia (G3/4: 1%);	Disidratazione (G3/4: 2%)

nutrizione	Riduzione dell'appetito	
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: < 1%); Parestesia (G3/4: < 1%)	Capogiri; Cefalea (G3/4: < 1%); Neuropatia periferica
Patologie dell'occhio	Aumento della lacrimazione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore faringolaringeo (G3/4: 2%)	Dispnea (G3/4: 1%); Tosse (G3/4: < 1%); Epistassi (G3/4: < 1%)
Patologie gastrointestinali	Stomatite (G3/4: 18%); Diarrea (G3/4: 14%); Nausea (G3/4: 6%); Vomito (G3/4: 4%); Stipsi (G3/4: 1%); Dolore addominale (G3/4: 2%); Dispesia	Dolore all'addome superiore; secchezza delle fauci
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Sindrome mano-piede (G3/4: 24%); Alopecia (G3/4: 6%); Alterazioni ungueali (G3/4: 2%)	Dermatite; Eruzione eritematosa (G3/4: < 1%); Scolorimento delle unghie; Onicolisi (G3/4: 1%)
Patologie del sistema muscolo-scheletrico 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		Riduzione ponderale; Aumento di bilirubina ematica G3/4 (9%)

Docetaxel 75 mg/m² in associazione con prednisone o prednisolone

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a < 10% dei pazienti
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		Aumento della lacrimazione (G3/4: 0.6%)
Patologie cardiache		Diminuzione della funzionalità cardiaca ventricolare sinistra (G3/4: 0,3%)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Epistassi (G3/4: 0%); Dispnea (G3/4: 0.6%); Tosse (G3/4: 0%)
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 2,4%); Diarrea (G3/4: 1,2%); Stomatite/faringite (G3/4: 0,9%); Vomito (G3/4: 1,2%)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Alterazioni ungueali (non gravi)	Eruzione esfoliativa (G3/4: 0,3%)
Patologie del sistema muscolo-scheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa		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 idrica (grave 0.6%)	

Docetaxel 75 mg/m² in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a < 10% dei pazienti	Reazioni avverse non comuni da ≥ 0.1 a < 1% dei pazienti
Infezioni e infestazioni	Infezione (G3/4: 3.2%); infezione neutropenica. Non ci sono state morti da setticemia.		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia (G3/4: 4.3%); Neutropenia (G3/4: 65.5%); Trombocitopenia (G3/4: 2.0%); Neutropenia febbrile		
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (G3/4, 1.1%);		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 2.2%)		
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: 0.7%); Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: 0%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4: 0%); neuropatia corticale (G3/4: 0.3%); Neuropatia cerebellare (G3/4: 0.1%)	Sincope (G3/4: 0%)
Patologie dell'occhio		Alterazione della lacrimazione (G3/4: 0,1%); Congiuntivite (G3/4: 0.3%)	
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4, 0.1%); Insufficienza cardiaca congestizia	
Patologie vascolari	Vasodilatazione (G3/4: 0.9%)	Ipotensione (G3/4: 0%)	Flebite (G3/4: 0%); Linfoedema (G3/4: 0%)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse (G3/4: 0%)	
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 5.1%); Stomatite (G3/4: 7.1%); Vomito (G3/4: 4.3%) Diarrea (G3/4: 3.2%); Stipsi (G3/4: 0.4%)	Dolore addominale (G3/4: 0.5%)	Colite/enterite/perforazione dell'intestino crasso
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Tossicità cutanea (G3/4: 0.7%); Alterazioni ungueali (G3/4: 0.4%)		
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (G3/4: 0.8%); Artralgia (G3/4: 0.4%)		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Amenorrea		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla	Astenia (G3/4: 11%); Febbre (G3/4: 1.2%);		

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a < 10% dei pazienti	Reazioni avverse non comuni da ≥ 0.1 a < 1% dei pazienti
sede di somministrazione	Edema periferico (G3/4: 0.4%)		
Esami diagnostici	Aumento o diminuzione di peso (G3/4: 0.3%)		

Patologie cardiache

È stata riportata anche insufficienza cardiaca congestizia (CHF) (2,3% a 70 mesi di follow-up mediano). Un paziente per ciascun gruppo di trattamento è deceduto per insufficienza cardiaca.

Patologie del sistema nervoso

Ad un follow-up mediano di 55 mesi, 9 dei 73 pazienti che avevano manifestato neuropatia sensoriale periferica alla fine della chemioterapia presentavano ancora i sintomi di neuropatia sensoriale periferica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Ad un follow-up mediano di 55 mesi, 22 dei 687 pazienti che avevano manifestato alopecia alla fine della chemioterapia presentavano ancora i sintomi di alopecia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Ad un follow-up mediano di 55 mesi, 18 dei 112 pazienti che avevano manifestato edema periferico alla fine della chemioterapia presentavano ancora i sintomi di edema periferico.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Ad un follow-up medio di 55 mesi, 133 dei 233 pazienti che avevano manifestato amenorrea alla fine della chemioterapia presentavano ancora i sintomi di amenorrea.

Docetaxel 75 mg/m² in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile per l'adenocarcinoma gastrico

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a < 10% dei pazienti
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%); Neutropenia motoria periferica (G3/4: 1.3%)
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione (G3/4: 0%)
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Alterazione dell'udito (G3/4: 0%)
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4: 1.0%)
Patologie gastrointestinali	Diarrea (G3/4: 19.7%); Nausea (G3/4: 16%); Stomatite (G3/4: 23.7%); Vomito (G3/4: 14.3%)	Stipsi (G3/4: 1.0%); Dolore gastrointestinale (G3/4: 1.0%); Esofagite/disfagia/odinofagia (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	Letargia (G3/4: 19.0%); Febbre	

condizioni relative alla sede di somministrazione	(G3/4: 2.3%); Ritenzione di liquidi (grave/pericolo di vita: 1%)	
---	--	--

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Docetaxel 75 mg/m² in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile per tumori della testa e del collo

- Chemioterapia di induzione seguita da radioterapia (TAX 323)

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a < 10% dei pazienti	Reazioni avverse non comuni da ≥ 0.1 a < 1% dei pazienti
Infezioni e infestazioni	Infezione (G3/4: 6.3%); infezione neutropenica		
Neoplasmi benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)		Dolore dovuto al tumore (G3/4: 0.6%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 76.3%); Anemia (G3/4: 9.2%); Trombocitopenia (G3/4: 5.2%)	Neutropenia febbrile	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (non grave)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 0.6%)		
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia/Parosmia; Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: 0,6%)	Capogiri	
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione; congiuntivite	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Compromissione dell'udito	
Patologie cardiache		Ischemia del miocardio (G3/4: 1.7%)	Aritmia (G3/4: 0.6%)
Patologie vascolari		Disturbo venoso (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 della cute; Esfoliazione della pelle (G3/4: 0.6%)	
Patologie del sistema		Mialgia (G3/4: 0.6%)	

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a < 10% dei pazienti	Reazioni avverse non comuni da ≥ 0.1 a < 1% dei pazienti
muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Letargia (G3/4: 3.4%); Piressia (G3/4: 0.6%); Ritenzione idrica; edema		
Esami diagnostici		Aumento ponderale	

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

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a < 10% dei pazienti	Reazioni avverse non comuni da ≥ 0.1 a < 1% dei pazienti
Infezioni e infestazioni	Infezione (G3/4: 3.6%)	Infezione neutropenica	
Neoplasmi benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)		Dolore dovuto al tumore (G3/4: 1.2%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 83.5%); Anemia (G3/4: 12.4%); Trombocitopenia (G3/4: 4.0%); neutropenia febbrile		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 12.0%)		
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia/Parosmia (G3/4: 0.4%); neuropatia sensoriale periferica (G3/4: 1.2%)	Capogiri (G3/4: 2.0%); Neuropatia motoria periferica (G3/4: 0.4%)	
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione	Congiuntivite
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Alterazione dell'udito (G3/4: 1.2%)		
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4: 2.0%)	Ischemia del miocardio
Patologie vascolari			Disturbo venoso
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 13.9%); Stomatite (G3/4: 20.7%); Vomito (G3/4: 8.4%); Diarrea (G3/4: 6.8%); Esofagite/disfagia/odinofagia (G3/4: 12.0%); Stipsi (G3/4: 0.4%)	Dispepsia (G3/4: 0.8%); Dolore gastrointestinale (G3/4: 1.2%); emorragia gastrointestinale (G3/4: 0.4%)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia (G3/4: 4.0%); Eruzione pruriginosa	Secchezza cutanea; Desquamazione	
Patologie del sistema muscolo-scheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa		Mialgia (G3/4: 0.4%)	

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% dei pazienti	Reazioni avverse comuni da ≥ 1 a < 10% dei pazienti	Reazioni avverse non comuni da ≥ 0.1 a < 1% dei pazienti
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Letargia (G3/4: 4.0%); Piressia (G3/4: 3.6%); Ritenzione di liquidi (G3/4: 1.2); Edema (G3/4: 1.2%)		
Esami diagnostici	Riduzione ponderale		Aumento ponderale

Esperienza post-marketing

Neoplasmi benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

Sono state riportate soppressione midollare e altre reazioni avverse di tipo ematologico. È stata segnalata coagulazione intravascolare disseminata (DIC) spesso in associazione con sepsi o insufficienza multiorgano.

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie dell'occhio

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

Patologie dell'orecchio e del labirinto

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

Patologie cardiache

Sono stati riportati casi rari di infarto del miocardio.

Patologie vascolari

Sono stati segnalati raramente eventi tromboembolici venosi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raramente sono stati riportati sindrome da distress respiratorio acuto, polmonite interstiziale e fibrosi polmonare. Sono stati riportati rari casi di polmoniti causate da radiazioni in pazienti sottoposti a radioterapia concomitante.

Patologie gastrointestinali

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

Patologie epatobiliari

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Sono stati riportati con docetaxel casi molto rari di lupus eritematosus cutaneo e di 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 manifestazioni simili alla sclerodermia di solito precedute da linfoedema periferico.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raramente sono stati riportati fenomeni di «recall» da radiazione. La ritenzione di liquidi non era associata a episodi acuti di oliguria o ipotensione. Raramente sono stati riportati disidratazione ed edema polmonare.

14.9 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 attese 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.

15. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

15.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Taxani, Codice ATC: L01CD 02

Dati preclinici

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

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

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

Dati clinici

Carcinoma della mammella

Docetaxel in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide: terapia adiuvante

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

È stata condotta un'analisi ad interim ad un follow-up mediano di 55 mesi. La sopravvivenza libera da malattia è risultata significativamente più lunga nel gruppo TAC rispetto al gruppo FAC. L'incidenza di recidiva a 5 anni è risultata ridotta nelle pazienti che avevano ricevuto TAC rispetto a quelle che avevano ricevuto FAC (25% vs 32% rispettivamente) i.e. una riduzione del rischio assoluto del 7% (p = 0,001). La

sopravvivenza globale a 5 anni è risultata anch'essa significativamente aumentata con TAC rispetto a FAC (87% vs 81% rispettivamente) i.e. una riduzione del rischio di morte assoluto del 6% (p = 0,008). I sottogruppi di pazienti trattati con TAC in accordo con i principali fattori prognostici definiti in maniera prospettica sono stati analizzati:

Sottogruppi di pazienti	Numero dei pazienti	Sopravvivenza libera da malattia			Sopravvivenza globale		
		Rapporto di rischio*	95% IC	p =	Rapporto di rischio *	95% IC	p =
Numero di linfonodi positivi							
Totale	745	0.72	0.59-0.88	0.001	0.70	0.53-0.91	0.008
1-3	467	0.61	0.46-0.82	0.0009	0.45	0.29-0.70	0.0002
4+	278	0.83	0.63-1.08	0.17	0.94	0.66-1.33	0.72

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

Allo stadio dell'analisi ad interim l'effetto positivo di TAC nelle pazienti con 4 o più linfonodi positivi (37% della popolazione) non è stato dimostrato. L'effetto sembra essere meno pronunciato rispetto a quello osservato nelle pazienti con 1-3 linfonodi positivi. Il rapporto rischio/beneficio, dunque, nelle pazienti con 4 o più linfonodi positivi non è stato completamente definito a questo stadio di analisi.

Docetaxel in monoterapia

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

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

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

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

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

Senza influenza sull'endpoint primario, il tasso di risposta globale (32% vs 25%, p=0,10), il docetaxel ha prolungato il tempo alla progressione mediano (24,6 settimane vs 15,6 settimane; p < 0,01) e la sopravvivenza mediana (15,3 mesi vs 12,7 mesi; p = 0,03).

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

Docetaxel in associazione con doxorubicina

È stato condotto un ampio studio randomizzato di fase III su 429 pazienti con tumore metastatico, non

pretrattate, che confrontava doxorubicina (50 mg/m²) in associazione con docetaxel (75 mg/m²) (braccio AT) a doxorubicina (60 mg/m²) in associazione con ciclofosfamide (600 mg/m²) (braccio AC). Entrambi i regimi sono stati somministrati il giorno 1 ogni tre settimane.

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

In questo studio, il braccio AT ha evidenziato una maggiore incidenza, rispetto al braccio AC, di neutropenia grave (90% contro 68,6%), di neutropenia febbrile (33,3% contro 10%), di infezioni (8% contro 2,4%), di diarrea (7,5% contro 1,4%), di astenia (8,5% contro 2,4%), e di dolore (2,8% contro 0%). D'altra parte, il braccio AC ha mostrato una maggiore incidenza di anemia grave rispetto al braccio AT (15,8% contro 8,5%) e una maggiore incidenza di tossicità cardiaca grave: insufficienza cardiaca congestizia (3,8% contro 2,8%), diminuzione assoluta del LVEF ≥ 20% (13,1% contro 6,1%), diminuzione assoluta del LVEF ≥ 30% (6,2% contro 1,1%). La morte tossica si è verificata in 1 paziente del braccio AT (insufficienza cardiaca congestizia) e in 4 pazienti del braccio AC (1 dovuta a shock settico e 3 dovute a insufficienza cardiaca congestizia). In entrambi i bracci la qualità della vita, misurata con il questionario dell'EORTC, è risultata paragonabile e stabile durante il trattamento e il follow-up.

Docetaxel in associazione con trastuzumab

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

Parametri	Docetaxel + trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
Percentuale di risposta (95% IC)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durata mediana della risposta (mesi) (95% IC)	11.4 (9.2-15.0)	5.1 (4.4-6.2)
TTP mediano (in mesi) (95% IC)	10.6 (7.6-12.9)	5.7 (5.0-6.5)
Sopravvivenza mediana (in mesi) (95% IC)	30.5 ² (26.8-ne)	22.1 ² (17.6-28.9)

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

1 Gruppo per analisi completa (popolazione intent-to-treat)

2 Sopravvivenza mediana stimata

Docetaxel in combinazione con capecitabina

I dati di uno studio clinico di fase III multicentrico, randomizzato, controllato, supportano l'utilizzo di docetaxel in associazione a capecitabina per il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico dopo insuccesso di una chemioterapia citotossica che ha incluso un'antraciclina. In questo studio 255 pazienti sono state assegnate per randomizzazione al trattamento con docetaxel (75 mg/m² in infusione endovenosa di 1 ora ogni 3 settimane) e capecitabina (1250 mg/m² due volte al giorno per 2 settimane seguite da un intervallo di 1 settimana). 256 pazienti sono state assegnate per randomizzazione al trattamento con docetaxel da solo (100 mg/m² in infusione endovenosa di 1 ora ogni 3 settimane). La sopravvivenza è stata superiore nel braccio di associazione docetaxel + capecitabina (p = 0,0126). La sopravvivenza mediana è stata di 442 giorni (docetaxel + capecitabina) rispetto a 352 giorni (docetaxel da solo). La percentuale di risposta obiettiva globale riscontrabile nell'intera popolazione randomizzata (valutazione dello sperimentatore) è stata di 41,6% (docetaxel + capecitabina) rispetto a 29,7% (docetaxel

da solo); $p = 0,0058$. Il tempo alla progressione della malattia è stato superiore nel braccio di associazione docetaxel + capecitabina ($p < 0,0001$). Il tempo mediano alla progressione è stato di 186 giorni (docetaxel + capecitabina) rispetto a 128 giorni (docetaxel da solo).

Carcinoma del polmone non a piccole cellule

Pazienti precedentemente trattati con chemioterapici con o senza radioterapia

In uno studio clinico di fase III, in pazienti pre-trattati, il tempo alla progressione (12,3 settimane contro 7 settimane) e la sopravvivenza globale sono significativamente aumentati con docetaxel a 75 mg/m^2 rispetto al Migliore Trattamento di Supporto (MTS). La percentuale di sopravvivenza ad 1 anno è risultata significativamente superiore con docetaxel (40%) rispetto a MTS (16%). In pazienti trattati con docetaxel a 75 mg/m^2 è stato fatto minore uso di analgesici a base di morfina ($p < 0,01$), di analgesici non a base di morfina ($p < 0,01$), di altri trattamenti correlati alla malattia ($p = 0,06$) e di radioterapia ($p < 0,01$) rispetto a quelli trattati con MTS. Nei pazienti valutabili, la percentuale di risposta globale è stata del 6,8%, e la durata media della risposta è stata di 26,1 settimane.

Docetaxel in associazione con agenti a base di platino in pazienti mai trattati con chemioterapia

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

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analisi statistica
Sopravvivenza globale (Endpoint primario):			
Sopravvivenza mediana (mesi)	11.3	10.1	Rapporto di rischio: 1.122 [97.2% IC: 0.937; 1.342]*
Sopravvivenza a 1 anno (%)	46	41	Differenza tra i trattamenti: 5.4% [95% IC: -1.1; 12.0]
Sopravvivenza a 2 anni (%)	21	14	Differenza tra i trattamenti: 6.2% [95% IC: 0.2; 12.3]
Tempo mediano alla Progressione (settimane):	22.0	23.0	Rapporto di rischio: 1.032 [95% IC: 0.876; 1.216]
Tasso di risposta globale (%)	31.6	24.5	Differenza tra i trattamenti: 7.1% [95% IC: 0.7; 13.5]

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

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

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

Carcinoma della prostata

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

- Docetaxel 75 mg/m^2 ogni 3 settimane per 10 cicli.
- Docetaxel 30 mg/m^2 somministrato ogni settimana per le prime 5 settimane di un ciclo di 6 settimane per un totale di 5 cicli.

- Mitoxantrone 12 mg/m² ogni 3 settimane per 10 cicli.

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

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

Endpoint	Docetaxel ogni 3 settimane	Docetaxel ogni settimana	Mitoxantrone ogni 3 settimane
Numero dei pazienti	335	334	337
Sopravvivenza mediana (mesi)	18.9	17.4	16.5
95% IC	(17.0-21.2)	(15.7-19.0)	(14.4-18.6)
Rapporto di rischio IC	0.761	0.912	--
95% IC	(0.619-0.936)	(0.747-1.113)	--
Valore p [†] *	0.0094	0.3624	--
Numero dei pazienti	291	282	300
Tasso di risposta del PSA**(%)	45.4	47.9	31.7
95% IC	(39.5-51.3)	(41.9-53.9)	(26.4-37.3)
Valore p*	0.0005	<0.0001	--
Numero dei pazienti	153	154	157
Tasso di risposta del dolore (%)	34.6	31.2	21.7
95% IC	(27.1-42.7)	(24.0-39.1)	(15.5-28.9)
Valore p*	0.0107	0.0798	--
Numero dei pazienti	141	134	137
Tasso di risposta del tumore (%)	12.1	8.2	6.6
95% IC	(7.2-18.6)	(4.2-14.2)	(3.0-12.1)
Valore p*	0.1112	0.5853	--

[†] Logrank test stratificati

* Limite per la significatività statistica = 0,0175

**PSA: Antigene specifico Prostatico

Dato che la terapia di docetaxel ogni settimana ha presentato un profilo di tollerabilità leggermente migliore rispetto alla terapia di docetaxel ogni 3 settimane, è possibile che alcuni pazienti possano beneficiare dalla terapia settimanale con docetaxel. Non è stata osservata una differenza statistica per la Qualità della Vita Globale tra i gruppi di trattamento.

Adenocarcinoma gastrico

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

Efficacia di docetaxel nel trattamento di pazienti con adenocarcinoma gastrico:

Endpoint	TCF n = 221	CF n = 224
Tempo alla progressione TTP (in mesi) mediano	5.6 (4.86-5.91)	3.7 (3.45-4.47)

(95% IC)		
Rapporto di rischio	1.473	
(95% IC)	(1.189-1.825)	
* valore p	0.0004	
Sopravvivenza mediana (mesi)	9.2	8.6
(95% IC)	(8.38-10.58)	(7.16-9.46)
valutazione a 2 anni (%)	18.4	8.8
Rapporto di rischio	1.293	
(95% IC)	(1.041-1.606)	
* valore p	0.0201	
Tasso Globale di Risposta (CR+PR) (%)	36.7	25.4
Valore p	0.0106	
Progressione come migliore risposta globale (%)	16.7	25.9

* Logrank test non stratificati

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

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

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

Carcinoma della testa e del collo

- Chemioterapia di induzione seguita da radioterapia (TAX 323)

La sicurezza e l'efficacia di docetaxel nel trattamento di induzione dei pazienti con carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (SCCHN) sono state valutate in uno studio randomizzato in aperto, multicentrico di fase III (TAX323). In questo studio, 358 pazienti con SCCHN localmente avanzato inoperabile con WHO performance status di 0 o 1, sono stati randomizzati a uno dei due bracci di trattamento. I pazienti nel braccio docetaxel hanno ricevuto docetaxel (T) 75 mg/m² seguiti dal cisplatino (P) 75 mg/m² seguito dal 5-fluorouracile (F) 750 mg/m² al giorno come infusione continua per 5 giorni. Questo schema posologico viene somministrato ogni tre settimane per 4 cicli, nei casi in cui dopo 2 cicli viene osservata almeno una risposta minima ($\geq 25\%$ riduzione del tumore misurato bidimensionalmente). Alla fine della chemioterapia, con un intervallo minimo di 4 settimane e massimo di 7 settimane, i pazienti per i quali la patologia non progredisce ricevono la radioterapia (RT), in accordo con le linee guida istituzionali, per 7 settimane (TPF/RT). I pazienti nel braccio di comparazione hanno ricevuto cisplatino (P) 100 mg/m² seguito da 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m² al giorno per 5 giorni. Questo schema posologico viene somministrato ogni tre settimane per 4 cicli, nei casi in cui dopo 2 cicli viene osservata almeno una risposta minima ($\geq 25\%$ riduzione del tumore misurato bidimensionalmente). Alla fine della chemioterapia, con un intervallo minimo di 4 settimane e massimo di 7 settimane, i pazienti per i quali la patologia non progredisce ricevono la radioterapia (RT), in accordo con le linee guida istituzionali, per 7 settimane (PF/RT). La terapia locoregionale con radiazioni è stata applicata ad una frazione convenzionale (1,8 Gy-2,0 Gy una volta al giorno, 5 giorni per settimana per una dose totale da 66 a 70 Gy), o a regimi accelerati/iperfrazionati della radioterapia (due volte al giorno, con un intervallo minimo di frazioni di 6 ore, di 5 giorni per settimana). Un totale di 70 Gy è stato raccomandato per i regimi accelerati e 74 Gy per gli schemi iperfrazionati. La resezione chirurgica è permessa dopo la chemioterapia, prima o dopo la radioterapia. I pazienti del braccio TPF hanno ricevuto per via orale come profilassi antibiotica ciprofloxacina 500 mg due volte al giorno per 10 giorni iniziando il giorno 5 di ogni ciclo, o equivalente. L'endpoint primario in questo studio, la sopravvivenza libera alla progressione (PFS), era significativamente più lunga nel braccio TPF che nel braccio PF, $p = 0,0042$ (PFS mediano: 11,4 vs 8,3 mesi rispettivamente) con un tempo di follow-up mediano di 33,7 mesi. La sopravvivenza globale mediana era inoltre significativamente più lunga per il braccio TPF rispetto al PF (OS mediano: 18,6 vs 14,5 mesi rispettivamente) con una riduzione del rischio di mortalità del 28%, $p = 0,0128$. I risultati di efficacia sono riepilogati nella tabella seguente:

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

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Sopravvivenza libera da progressione mediana (mesi) (95% IC)	11.4 (10.1-14.0)	8.3 (7.4-9.1)
Rapporto di rischio modificato (95% IC) * valore p	0.70 (0.55-0.89) 0.0042	
Sopravvivenza mediana (mesi) (95% IC)	18.6 (15.7-24.0)	14.5 (11.6-18.7)
Rapporto di rischio (95% IC) ** valore p	0.72 (0.56-0.93) 0.0128	
Migliore risposta globale alla chemioterapia (%) (95% IC) *** valore-p	67.8 (60.4-74.6)	53.6 (46.0-61.0)
Migliore risposta globale al trattamento di studio [chemioterapia ± radioterapia] (%) (95% IC) *** valore p	72.3 (65.1-78.8)	58.6 (51.0-65.8)
Durata mediana della risposta alla chemioterapia ± radioterapia (mesi) (95% IC)	n = 128 15.7 (13.4-24.6)	n = 106 11.7 (10.2-17.4)
Rapporto di rischio (95% IC) ** valore p	0.72 (0.52-0.99) 0.0457	

Un rapporto di rischio inferiore ad 1 a favore dell'associazione docetaxel + cisplatino + 5-FU
* Modello Cox (aggiustamento per sito del tumore primario, stadiazione su T e N e PS-WHO)
** Logrank test
*** Chi-square test

Parametri della qualità della vita

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

Parametri dei benefici clinici

La scala del performance, per testa e collo (PSS-HN) che ha inteso misurare la comprensibilità del linguaggio, la capacità di mangiare in pubblico e la normalità della dieta, è risultata significativamente a favore del braccio TPF rispetto al braccio PF. Il tempo mediano al primo deterioramento del WHO performance status era significativamente più lungo nel braccio TPF rispetto al braccio PF. La scala di intensità del dolore segna un miglioramento durante il trattamento in entrambi i gruppi, questo sta ad indicare che la gestione del dolore è adeguata

- Chemioterapia di induzione seguita da chemio-radioterapia (TAX324)

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

cisplatino (P) 100 mg/m² somministrato in infusione endovenosa di durata da 30 minuti a tre ore il giorno 1, seguito da 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m²/die in infusione endovenosa continua dal giorno 1 al giorno 5. I cicli sono stati ripetuti ogni tre settimane per 3 cicli. Tutti i pazienti che non avevano progressione di malattia dovevano ricevere la chemio-radioterapia (CRT) come da protocollo (PF/CRT).

I pazienti, in entrambi i bracci di trattamento, hanno ricevuto CRT per 7 settimane dopo la chemioterapia di induzione con un intervallo minimo di 3 settimane e non più lungo di 8 settimane dopo l'inizio dell'ultimo ciclo (dal giorno 22 al giorno 56 dell'ultimo ciclo). Durante la radioterapia, il carboplatino (AUC 1.5) è stato somministrato settimanalmente in infusione endovenosa di un'ora per un massimo di 7 dosi. La radiazione è stata somministrata con uno strumento ad alto voltaggio utilizzando il frazionamento giornaliero (2Gy per giorno, 5 giorni a settimana per 7 settimane, per una dose complessiva di 70-72 Gy). La chirurgia nel sito primario del tumore e/o del collo poteva essere presa in considerazione in qualsiasi momento dopo il completamento della CRT. Tutti i pazienti in studio nel braccio con docetaxel hanno ricevuto una profilassi antibiotica. L'endpoint primario di efficacia di questo studio, la sopravvivenza globale (OS) è stata significativamente più lunga (log-rank test p = 0,0058) con il regime contenente docetaxel rispetto al PF (OS mediana: 70.6 vs 30.1 mesi rispettivamente), con un 30% di riduzione del rischio di morte rispetto al PF (rapporto di rischio (HR) = 0,70, 95% intervallo di confidenza (IC) = 0,54-0,90) ad un follow-up mediano di 41,9 mesi. L'endpoint secondario, PFS, ha dimostrato una riduzione del rischio di progressione o morte del 29% ed un miglioramento del PFS mediano di 22 mesi (35,5 mesi per TPF e 13,1 per PF). Questo è stato anche statisticamente significativo con un HR di 0,71; 95% IC 0,56 – 0,90; log-rank test p = 0,004. I risultati sull'efficacia sono presentati nella tabella seguente:

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

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Sopravvivenza globale mediana (mesi) (95% IC)	70.6 (49.0-NA)	30.1 (20.9-51.5)
Rapporto di rischio: (95% IC) * valore p	0.70 (0.54-0.90) 0.0058	
PFS mediano (mesi) (95% IC)	35.5 19.3-NA	13.1 (10.6 - 20.2)
Rapporto di rischio: (95% IC) ** valore p	0.71 (0.56 - 0.90) 0.004	
Migliore risposta globale (CR+PR) alla chemioterapia (%) (95% IC) *** valore p	71.8 (65.8-77.2)	64.2 (57.9-70.2)
	0.070	
Migliore risposta globale (CR+PR) al trattamento di studio [chemioterapia ± radioterapia] (%) (95% IC) *** valore p	76.5 (70.8-81.5)	71.5 (65.5-77.1)
	0.209	

Un rapporto di rischio inferiore ad 1 a favore dell'associazione docetaxel + cisplatino + fluorouracile

* logrank test non aggiustato

** logrank test non aggiustato, nessun aggiustamento per comparazioni multiple

*** Chi square test, nessun aggiustamento per comparazioni multiple

NA-non applicabile

15.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

Uno studio con ¹⁴C-docetaxel è stato condotto in tre pazienti con tumore. Docetaxel era eliminato sia nelle urine sia nelle feci tramite metabolismo ossidativo mediato dal citocromo P 450 del gruppo estere tertbutilico; entro sette giorni, circa il 6% ed il 75% della radioattività somministrata viene escreta rispettivamente attraverso le urine e le feci. Circa l'80% della radioattività riscontrata nelle feci è escreta entro le prime 48 ore sotto forma del metabolita principale inattivo e tre metaboliti minori inattivi e quantità molto piccole del medicinale immodificato.

Uno studio di farmacocinetica di popolazione è stato eseguito su 577 pazienti. I parametri farmacocinetici calcolati attraverso il modello erano molto vicini a quelli osservati negli studi di fase I. La farmacocinetica del docetaxel non è stata modificata dall'età o dal sesso del paziente. In un piccolo numero di pazienti (n = 23) con risultati biochimici che suggerivano una lieve o moderata compromissione epatica (ALT, AST ≥ 1,5 volte l'ULN, associate a fosfatasi alcalina ≥ 2,5 l'ULN), la clearance totale è diminuita in media del 27% (vedere paragrafo 4.2). La clearance di docetaxel non è modificata nei pazienti con ritenzione di fluidi lieve o moderata e non sono disponibili dati in pazienti con ritenzione di fluidi grave.

Quando usato in associazione, docetaxel non influenza la clearance della doxorubicina e i livelli plasmatici del doxorubicinolo (un metabolita della doxorubicina). La farmacocinetica di docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamide non ha manifestato interferenze durante la loro co-somministrazione.

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.

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.

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

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

15.3 Dati preclinici di sicurezza

La potenziale carcinogenicità di docetaxel non è stata studiata.

Il docetaxel si è dimostrato mutageno *in vitro* nel test del micronucleo e nel test di aberrazione cromosomica in cellule CHO-K1 e *in vivo* nel test del micronucleo nel topo. Tuttavia docetaxel non ha indotto mutagenicità 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 sui testicoli, osservati nel corso di studi di tossicità nei roditori, suggeriscono che docetaxel può compromettere la fertilità maschile.

16. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

16.1 Elenco degli eccipienti

Concentrato:
polisorbato 80
etanolo anidro
acido citrico monoidrato
sodio citrato
acido cloridrico

acqua per preparazioni iniettabili

Solvente:

polisorbato 80

etanolo anidro

acqua per preparazioni iniettabili

16.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci, tranne quelli citati nel paragrafo 6.6.

16.3 Periodo di validità

Concentrato e solvente: 36 mesi.

Soluzione premiscelata: la stabilità chimica e fisica della soluzione premiscelata è stata dimostrata per 16 ore quando conservata ad una temperatura da 2°C a 8°C oppure a 25°C.

Soluzione per infusione: la stabilità chimica e fisica della soluzione per infusione è stata dimostrata per 4 ore quando conservata alla temperatura di 25°C.

Dal punto di vista microbiologico, la preparazione premiscelata e quella per infusione devono essere usate immediatamente. Se non immediatamente utilizzate, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima dell'impiego sono responsabilità dell'utente, a meno che la preparazione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

16.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

16.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni confezione contiene:

1 flaconcino da 2 ml di Docetaxel EG 80 mg/2 ml concentrato

1 flaconcino da 6 ml di solvente per Docetaxel EG 80 mg/2 ml concentrato

Docetaxel EG 80 mg/2 ml concentrato

Flaconcini da 15 ml di vetro trasparente (tipo I) con tappi in gomma fluoropolimerica e cappucci di colore rosso flip-off.

Il flaconcino contiene 2 ml di una soluzione di docetaxel da 40 mg/ml (volume di riempimento: 88 mg/2,2 ml). Questo volume di riempimento è stato stabilito durante lo sviluppo di Docetaxel EG per compensare la perdita di liquido durante la preparazione della soluzione premiscelata dovuta alla formazione di schiuma, all'adesione alle pareti del flaconcino ed al «volume morto». Il sovra-riempimento assicura che dopo la diluizione con l'intero contenuto del flaconcino di solvente accluso a Docetaxel EG il volume minimo estraibile di soluzione premiscelata sia di 8 ml, contenenti 10 mg/ml di docetaxel che corrisponde alla quantità dichiarata in etichetta di 80 mg per flaconcino.

Solvente per Docetaxel EG 80 mg/2 ml concentrato

Flaconcino da 15 ml di vetro trasparente (tipo I) con tappi in gomma fluoropolimerica e cappucci incolori trasparenti flip-off.

Il flaconcino di solvente contiene 6 ml di soluzione (volume di riempimento: 6,89 ml). Questo volume di riempimento è stato stabilito sulla base del volume di riempimento del flaconcino di Docetaxel EG 80 mg/2 ml. L'aggiunta dell'intero contenuto del flaconcino di solvente al contenuto del flaconcino di Docetaxel EG 80 mg/2 ml assicura l'ottenimento di una soluzione premiscelata con una concentrazione di 10 mg/ml di docetaxel.

16.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Docetaxel EG è un farmaco antineoplastico e, come con altri composti potenzialmente tossici, si deve usare cautela nel maneggiare e nel preparare soluzioni di Docetaxel EG. Si raccomanda l'uso di guanti.

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

Preparazione per la somministrazione endovenosa

a) Preparazione della soluzione premiscelata di Docetaxel EG (10 mg docetaxel/ml)

Se i flaconcini sono conservati in frigorifero, lasciare a temperatura ambiente (sotto i 25°C) per 5 minuti il numero richiesto di confezioni di Docetaxel EG.

Usando una siringa graduata con ago aspirare asetticamente l'intero contenuto del flaconcino di solvente per Docetaxel EG capovolgendo parzialmente il flaconcino.

Iniettare l'intero contenuto della siringa nel corrispondente flaconcino di Docetaxel EG.

Rimuovere la siringa e l'ago e mescolare la soluzione manualmente capovolgendo ripetutamente per 45 secondi. Non agitare.

Lasciare riposare il flaconcino di soluzione premiscelata per 5 minuti a temperatura ambiente (sotto i 25°C) e quindi controllare che la soluzione risulti limpida e omogenea. (La formazione di schiuma è normale anche dopo 5 minuti a causa del contenuto di polisorbato 80 nella formulazione).

La soluzione premiscelata contiene 10 mg/ml di docetaxel e deve essere utilizzata immediatamente dopo la preparazione. La stabilità chimico-fisica della soluzione premiscelata è stata dimostrata per un periodo di 16 ore se conservata tra 2°C e 8°C o a 25°C.

b) Preparazione della soluzione per infusione

Per ottenere la dose richiesta per il paziente possono essere necessari più flaconcini di soluzione premiscelata. Sulla base della dose necessaria per il paziente espressa in mg, prelevare in asepsi il volume corrispondente di soluzione premiscelata contenente 10 mg/ml di docetaxel da un numero appropriato di flaconcini di soluzione premiscelata per mezzo di una siringa graduata con ago. Ad esempio per una dose di 140 mg di docetaxel si devono prelevare 14 ml di soluzione premiscelata di docetaxel.

Iniettare il volume necessario di soluzione premiscelata in una sacca da infusione o in un flacone da 250 ml contenenti una soluzione glucosata al 5% o soluzione per infusione di sodio cloruro (0,9%). Nel caso in cui sia necessaria una dose di docetaxel superiore a 200 mg, utilizzare un volume maggiore del veicolo di infusione in modo che la concentrazione di docetaxel non superi 0,74 mg/ml.

Mescolare manualmente la sacca o il flacone per l'infusione con movimento rotatorio.

La soluzione per infusione di Docetaxel EG deve essere utilizzata entro 4 ore e deve essere somministrata sotto forma di infusione della durata di 1 ora, in asepsi, a temperatura ambiente (sotto i 25°C) ed in normali condizioni di luce.

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

Esclusivamente monouso – il medicinale non utilizzato deve essere opportunamente eliminato.

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

17. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. Via D. Scarlatti, 31 – 20124 Milano

18. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOCETAXEL EG 80 mg/2 ml concentrato e solvente per soluzione per infusione, 1 flaconcino in vetro
concentrato 80 mg/2 ml+1 flaconcino in vetro solvente 6 ml AIC n. 039938028/M

19. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10 Dicembre 2010

20. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2010

Agenzia Italiana del Farmaco