RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DOCETAXEL CRINOS 20 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino monodose contiene docetaxel 20 mg/ml

Ogni flaconcino monodose da 1 ml contiene 20 mg di docetaxel
Ogni flaconcino monodose da 4 ml contiene 80 mg di docetaxel
Ogni flaconcino monodose da 7 ml contiene 140 mg di docetaxel

Eccipiente: Etanolo assoluto 400 mg/ml.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione

Il concentrato è una soluzione limpida, di colore giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma della mammella

DOCETAXEL CRINOS in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide è indicato nel trattamento adiuvante di pazienti con carcinoma della mammella operabile con linfonodi positivi.

DOCETAXEL CRINOS in associazione con doxorubicina è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico, che in precedenza non siano state trattate con terapia citotossica per questa condizione.

DOCETAXEL CRINOS in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico dopo insuccesso della terapia citotossica. La precedente chemioterapia deve aver incluso un'antraciclina o un agente alchilante.

DOCETAXEL CRINOS in associazione con trastuzumab è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario metastatico, con iperespressione di HER2 e che in precedenza non siano state trattate con chemioterapia per malattia metastatica.

DOCETAXEL CRINOS in combinazione con capecitabina è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico dopo insuccesso della chemioterapia citotossica. La precedente chemioterapia deve aver incluso un'antraciclina.

Carcinoma del polmone non a piccole cellule

DOCETAXEL CRINOS è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico dopo insuccesso della precedente chemioterapia.

DOCETAXEL CRINOS in associazione con cisplatino è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule non resecabile localmente avanzato o metastatico, che in precedenza non siano state trattati con chemioterapia per questa patologia.

Cancro della prostata

DOCETAXEL CRINOS in combinazione con prednisone o prednisolone è indicato per il trattamento di pazienti con cancro della prostata metastatico refrattario alla terapia ormonale.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Adenocarcinoma gastrico

DOCETAXEL CRINOS in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile è indicato per il trattamento di pazienti con adenocarcinoma gastrico metastatico, compreso l'adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, che in precedenza non siano stati trattati con chemioterapia per malattia metastatica.

Cancro della testa e del collo

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'uso di docetaxel deve essere limitato ad unità specializzate nella somministrazione di chemioterapia citotossica e deve essere somministrato solo sotto il controllo di un medico esperto nell'uso della chemioterapia antitumorale (vedere paragrafo 6.6).

Dosaggio raccomandato

Per il carcinoma mammario, polmonare non a piccole cellule, gastrico e della testa e del collo si può utilizzare una premedicazione a base di un corticosteroide orale come il desametasone con 16 mg al giorno (p.es. 8 mg due volte al giorno) per 3 giorni, iniziando 1 giorno prima della somministrazione di docetaxel, a meno di controindicazione (vedere paragrafo 4.4). Il G-CSF può venire impiegato in maniera profilattica per ridurre il rischio di tossicità ematologica.
Per il carcinoma della prostata, dato l'impiego concomitante del prednisone oppure del prednisolone, il regime di premedicazione raccomandato prevede desametasone orale 8 mg 12 ore, 3 ore e 1 ora prima dell'infusione di docetaxel (vedere paragrafo 4.4).

Docetaxel viene somministrato come infusione di un'ora ogni tre settimane.

Carcinoma della mammella
Nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario operabile con linfonodi positivi, la dose raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m^2 somministrata 1 ora dopo doxorubicina 50 mg/m^2 e ciclofosfamide 500 mg/m^2 ogni 3 settimane per 6 cicli (vedere anche Aggiustamenti posologici durante il trattamento).
Per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico il dosaggio raccomandato è di 100 mg/m^2 di docetaxel in monoterapia. Nel trattamento di prima linea docetaxel 75 mg/m^2 viene somministrato in associazione con doxorubicina (50 mg/m^2).

In combinazione con trastuzumab la dose raccomandata di docetaxel è di 100 mg/m^2 ogni tre settimane, con trastuzumab somministrato settimanalmente. Nello studio pilota l'infusione iniziale di docetaxel è stata effettuata il giorno dopo la prima dose di trastuzumab. Le dosi successive di docetaxel sono state somministrate subito dopo la fine dell'infusione di trastuzumab, nel caso sia stata ben tollerata la precedente dose di trastuzumab. Riguardo al dosaggio 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/m^2 ogni tre settimane, associata a capecitabina 1250 mg/m^2 due volte al giorno (entro 30 minuti dai pasti) per 2 settimane, con un intervallo di 1 settimana. Riguardo al calcolo della dose della capecitabina in rapporto all'area superficiale, vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto della capecitabina.

Carcinoma del polmone non a piccole cellule
In pazienti precedentemente non trattati con chemioterapia in trattamento per carcinoma polmonare non a piccole cellule il regime posologico raccomandato è docetaxel 75 mg/m^2 subito seguiti da cisplatino 75 mg/m^2 per 30-60 minuti. Per il trattamento dopo insuccesso di precedente chemioterapia con platino la posologia raccomandata è 75 mg/m^2 in monoterapia.

Cancro alla prostata
La dose raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m^2. Prednisone o prednisolone 5 mg viene somministrato per via orale due volte al giorno in maniera continuata (vedere paragrafo 5.1).

Adenocarcinoma gastrico

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La dose raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m^2 come infusione di 1 ora, seguita da cisplatino 75 mg/m^2 come infusione da 1 a 3 ore (entrambi solo nel giorno 1), seguita da 5-fluorouracile 750 mg/m^2 al giorno somministrato come infusione continua di 24 ore per 5 giorni, iniziando alla fine dell'infusione di cisplatino.
Il trattamento viene ripetuto ogni 3 settimane. I pazienti devono ricevere una premedicazione con antiemetici ed adeguata idratazione per la somministrazione di cisplatino. Il G-CSF deve venire impiegato in maniera profilattica per ridurre il rischio di tossicità ematologica (vedere anche Aggiustamenti posologici durante il trattamento).

Cancro della testa e del collo
I pazienti devono ricevere una premedicazione con antiemetici ed adeguata idratazione (prima e dopo la somministrazione di cisplatino). Il G-CSF può venire impiegato in maniera profilattica per ridurre il rischio di tossicità ematologica. Tutti i pazienti degli studi TAX 323 e TAX 324 del braccio con docetaxel hanno ricevuto una profilassi antibiotica.

- Chemioterapia di induzione seguita da radioterapia (TAX 323)
  Per il trattamento di induzione del carcinoma della testa e del collo a cellule squamose (SCCHN), inoperabile, localmente avanzato la dose raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m^2 come infusione di 1 ora, seguita da cisplatino 75 mg/m^2 per 1 ora nel giorno uno, seguita da 5-fluorouracile 750 mg/m^2 al giorno somministrato come infusione continua per 5 giorni. Questo regime viene somministrato ogni 3 settimane per 4 cicli. Dopo la chemioterapia i pazienti devono sottoporsi a radioterapia.

- Chemioterapia di induzione seguita da chemioradioterapia (TAX 324)
  Per il trattamento di induzione di pazienti con carcinoma della testa e del collo a cellule squamose (SCCHN) localmente avanzato (tecnicamente non resecabile, bassa probabilità di trattamento chirurgico, finalità la preservazione dell'organo) la dose raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m^2 come infusione endovenosa di 1 ora il giorno 1, seguita da cisplatino 100 mg/m^2 somministrato come infusione da 30 minuti a 3 ore, seguita da 5-fluorouracile 1000 mg/m^2/giorno come infusione continua dal giorno 1 al giorno 4. Questo regime viene somministrato ogni 3 settimane per 3 cicli. Dopo la chemioterapia i pazienti devono sottoporsi a chemioradioterapia.

Riguardo agli aggiustamenti posologici del cisplatino e del 5-fluorouracile, vedere il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Aggiustamenti posologici durante il trattamento

In generale
Docetaxel deve essere somministrato quando la conta dei neutrofili è ≥ 1.500 cellule/mm^3. Nei pazienti che abbiano avuto neutropenia febbrile, neutrofili < 500 cellule/mm^3 per più di una settimana, gravi e cumulative reazioni cutanee oppure grave neuropatia periferica durante la terapia con docetaxel, la dose di docetaxel deve essere ridotta da 100 mg/m^2 a 75 mg/m^2 e/o da 75 a 60 mg/m^2. Se il paziente dovesse continuare ad avere queste reazioni a 60 mg/m^2, il trattamento deve essere sospeso.

Terapia adiuvante per carcinoma mammario
Nello studio pilota in pazienti che hanno ricevuto una terapia adiuvante per carcinoma mammario e che hanno avuto una neutropenia complicata (compresa neutropenia prolungata, neutropenia febbrile o infezione) è stato raccomandato l'impiego di G-CSF per fornire una copertura profilattica (p.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/m^2.
In ogni caso la neutropenia nella pratica clinica potrebbe comparire prima. Perciò l'impiego del G-CSF deve essere considerato in funzione del rischio neutropenico della paziente e delle raccomandazioni correnti. Nelle pazienti che abbiano una stomatite di grado 3 o 4 la dose deve essere ridotta a 60 mg/m^2.

In associazione con cisplatino
Nei pazienti che abbiano una dose iniziale di docetaxel di 75 mg/m^2 in associazione con cisplatino ed il cui nadir della conta piastrinica nel corso del ciclo di trattamento precedente sia < 25000 cellule/mm^3, oppure nei pazienti che abbiano neutropenia febbrile, od in pazienti con grave tossicità non ematologica il dosaggio di docetaxel deve essere ridotto nei cicli successivi a 65 mg/m^2. Riguardo all'aggiustamento posologico del cisplatino, vedere il riassunto del produttore delle caratteristiche del prodotto.

In associazione con capecitabina
- Riguardo agli aggiustamenti posologici della capecitabina, vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto della capecitabina.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Nei pazienti che sviluppino primi segni di tossicità di grado 2, la quale persista nel momento del successivo trattamento con docetaxel/capecitabina, posporre il trattamento sino a raggiungimento di grado 0-1, e riprendere con il 100% della dose iniziale.
- Nei pazienti che sviluppino una seconda comparsa di tossicità di grado 2, o una prima comparsa di tossicità di grado 3 in qualunque momento del ciclo di trattamento, posporre il trattamento sino a raggiungimento di grado 0-1, poi riprendere la terapia con docetaxel 55 mg/m^2.
- In caso di qualunque successiva comparsa di tossicità, oppure di qualsiasi tossicità di grado 4, sospendere la dose di docetaxel.

Riguardo agli aggiustamenti di dosaggio di trastuzumab, vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di trastuzumab.

In associazione con cisplatino e 5-fluorouracile:
Se si verifica un episodio di neutropenia febbrile, neutropenia prolungata o infezione neutropenica malgrado l'impiego di G-CSF, la dose di docetaxel deve essere ridotta da 75 a 60 mg/m^2.
Se dovessero manifestarsi episodi di neutropenia complicata, la dose di docetaxel deve essere ridotta da 60 a 45 mg/m^2.
In caso di trombocitopenia di grado 4 la dose di docetaxel deve venire ridotta da 75 a 60 mg/m^2. I pazienti non devono essere ritrattati con cicli successivi di docetaxel, fintanto che i neutrofili non ritornino ad un livello > 1.500 cellule/mm^3 e le piastrine non ritornino ad un livello > 100.000 cellule/mm^3. Si sospenda il trattamento nel caso di persistenza di questa tossicità (vedere paragrafo 4.4).
Aggiustamenti posologici raccomandati in caso di tossicità gastrointestinale in pazienti trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (5-FU):

Tossicità	**Aggiustamento posologico**
diarrea di grado 3	Primo episodio: ridurre la dose di 5-FU del 20%. Secondo episodio: ridurre poi la dose di docetaxel del 20%
diarrea di grado 4	Primo episodio: ridurre le dosi di docetaxel e 5-FU del 20%. Secondo episodio: sospendere il trattamento.
Stomatite/mucosite di grado 3	Primo episodio: ridurre la dose di 5-FU del 20%. Secondo episodio: sospendere solo 5-FU, in tutti i cicli successivi. Terzo episodio: ridurre la dose di docetaxel del 20%.
Stomatite/mucosite di grado 4	Primo episodio: sospendere solo 5-FU, in tutti i cicli successivi. Secondo episodio: ridurre la dose di docetaxel del 20%.

Riguardo agli aggiustamenti posologici del cisplatino e del 5-fluorouracile, vedere il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Negli studi pilota per SCCHN a pazienti che hanno avuto una neutropenia complicata (compresa neutropenia prolungata, neutropenia febbrile o infezione) è stato raccomandato l'impiego di G-CSF per fornire una copertura profilattica (p. es. giorni 6-15) in tutti i cicli successivi.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica
Sulla base di dati farmacocinetici con docetaxel a 100 mg/m^2 come unico trattamento, a pazienti che mostravano innalzamento della transaminasi (ALT e/o AST) oltre 1,5 volte il limite superiore normale (ULN) e della fosfatasi alcalina maggiore di 2,5 volte il ULN, la dose raccomandata di docetaxel è 75 mg/m^2 (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nei pazienti con bilirubina sierica oltre il limite superiore normale e/o ALT e AST > 3,5 volte il ULN associati con fosfatasi alcalina > 6 volte il ULN non può essere raccomandata alcuna riduzione della dose e docetaxel non deve venire utilizzato, se non nei casi in cui sia strettamente indicato.

Nell'associazione di cisplatino e 5-fluorouracile per il trattamento di pazienti con adenocarcinoma gastrico, lo studio clinico pilota ha escluso i pazienti con ALT e/o AST > 1,5 × LSN associato con fosfatasi alcalina > 2,5 × ULN, e bilirubina > 1 x ULN; per questi pazienti non può essere raccomandata alcuna riduzione della dose e il docetaxel non deve essere utilizzato, a meno che non sia strettamente indicato. Non sono disponibili dati relativi a pazienti con compromissione epatica trattati con docetaxel in associazione per le altre indicazioni.

Questo medicinale contiene 400 mg di etanolo per ml di concentrato. Questo deve essere considerato in gruppi ad alto rischio, come i pazienti con malattia epatica.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Bambini ed adolescenti
L'uso di docetaxel non è raccomandato nei bambini, a causa dell'insufficienza di dati di sicurezza e/o efficacia.

Anziani
Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, non vi sono speciali istruzioni per l'uso negli anziani. In combinazione con capecitabina si raccomanda una riduzione della dose iniziale di capecitabina al 75% nei pazienti di età uguale o superiore a 60 anni in su (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto della capecitabina).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.
Pazienti con una conta basale dei neutrofili di < 1.500 cellule/mm^3.
Pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
Le controindicazioni per gli altri medicinali valgono anche quando utilizzati in associazione con docetaxel.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per il carcinoma mammario e polmonare non a piccole cellule una premedicazione a base di un corticosteroide orale come il desametasone con 16 mg al giorno (p. es. 8 mg due volte al giorno) per 3 giorni, iniziando 1 giorno prima della somministrazione di docetaxel, a meno di controindicazione, può ridurre l'incidenza e la gravità sia della ritenzione idrica sia delle reazioni di ipersensibilità. Riguardo al carcinoma della prostata la premedicazione prevede 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 reazione avversa di docetaxel. I nadir dei neutrofili sono comparsi con una frequenza mediana di 7 giorni, ma questo intervallo può essere più breve in pazienti pesantemente pretrattati. Un monitoraggio frequente della crasi ematica completa si deve effettuare su tutti i pazienti che ricevono docetaxel. I pazienti devono essere ritrattati con docetaxel, quando il valore dei neutrofili ritorna ad un livello ≥ 1.500 cellule/mm^3 (vedere paragrafo 4.2).

In caso di grave neutropenia (< 500 cellule/mm^3 per 7 giorni o più) nel corso della terapia con docetaxel, si raccomanda una riduzione della dose nel prosieguo della terapia o l'utilizzo di appropriate misure sintomatiche (vedere paragrafo 4.2).

In pazienti trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (TCF) neutropenia febbrile ed infezione neutropenica si sono manifestate in misura minore, quando i pazienti venivano pretrattati con G-CSF. I pazienti trattati con TCF devono profilatticamente ricevere G-CSF per ridurre il rischio di neutropenia complicata (neutropenia febbrile, neutropenia prolungata ed infezione neutropenica). I pazienti che ricevono TCF devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Reazioni di ipersensibilità
I pazienti devono essere seguiti attentamente per rilevare segni di ipersensibilità, specialmente durante la prima e la seconda infusione. Reazioni di ipersensibilità possono manifestarsi entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel; pertanto devono essere disponibili attrezzature per il trattamento di ipotensione e broncospasmo. Se si verificano reazioni di ipersensibilità, i sintomi minori come arrossamento o reazioni cutanee localizzate non richiedono l'interruzione della terapia. Immediata sospensione di docetaxel ed instaurazione di terapia adeguata sono però necessarie a fronte di reazioni gravi come grave ipotensione, broncospasmo o rash/eritema generalizzato. I pazienti che abbiano sviluppato grave ipersensibilità non devono essere ritrattati con docetaxel.

Reazioni cutanee
Si è osservato eritema della pelle localizzato alle estremità (palmo delle mani e pianta dei piedi) con edema seguito da desquamazione. Sono stati riferiti sintomi di eruzioni seguite da desquamazione che hanno portato all'interruzione o sospensione del trattamento con docetaxel (vedere paragrafo 4.2).

Ritenzione idrica
I pazienti con grave ritenzione idrica come versamento pleurico, versamento pericardico ed ascite devono essere monitorati attentamente.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica
Nei pazienti trattati con docetaxel a 100 mg/m^2 in monoterapia, che mostrano un livello di transaminasi (ALT e/o AST) oltre 1,5 volte il limite superiore normale (ULN) in concomitanza con una fosfatasi alcalina sierica maggiore del ULN di 2,5 volte, sussiste un rischio più alto di sviluppare reazioni avverse gravi tipo morti tossiche compresa sepsi ed emorragia gastrointestinale, che possono essere fatali, neutropenia febbrile, infezioni, trombocitopenia, stomatite ed astenia. Pertanto la dose raccomandata di docetaxel in quei pazienti con test di funzionalità epatica elevato (TFE) è di 75 mg/m^2 ed i TFE devono essere misurati al basale e prima di ogni ciclo (vedere paragrafo 4.2).
Nei pazienti con livelli di bilirubina > ULN e/o ALT e AST > 3,5 × ULN associati con livelli di fosfatasi alcalina sierica > 6 × ULN, non può raccomandarsi alcuna riduzione della dose e docetaxel non deve essere utilizzato, se non strettamente indicato.

In associazione con cisplatino e 5-fluorouracile per il trattamento di pazienti con adenocarcinoma gastrico, lo studio clinico pilota ha escluso pazienti con ALT e/o AST > 1,5 × ULN associato con fosfatasi alcalina > 2,5 × ULN, e bilirubina > 1 x ULN; per questi pazienti non può raccomandarsi alcuna riduzione della dose e docetaxel non deve venire utilizzato, a meno che non sia strettamente indicato. Non sono disponibili dati relativi a pazienti con compromissione epatica trattati con docetaxel in associazione per le altre indicazioni.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale
Non sono disponibili dati sui pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa trattati con docetaxel.

Sistema nervoso
Lo sviluppo di neurotossicità periferica grave richiede una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2). Siccome DOCETAXEL CRINOS contiene etanolo (400 mg di etanolo per ml di concentrato), si deve tener conto di possibili effetti sul sistema nervoso centrale e di altri effetti.

Tossicità cardiaca
È stata osservata insufficienza cardiaca in pazienti trattati con docetaxel in associazione con trastuzumab, in particolare a seguito di chemioterapia contenente antracicline (doxorubicina o epirubicina). La stessa può essere da moderata a grave ed è stata associata con esiti fatali (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti candidati per il trattamento con docetaxel in associazione con trastuzumab devono sottoporsi a valutazione cardiaca basale. La funzione cardiaca deve essere monitorata nel corso del trattamento (per es. ogni tre mesi) per aiutare ad individuare i pazienti che possono sviluppare disfunzione cardiaca. Per maggiori dettagli vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di trastuzumab.

Altri
Misure contraccettive devono essere prese durante il trattamento sia da uomini che da donne e per gli uomini per almeno 6 mesi dopo la cessazione della terapia (vedere paragrafo 4.6).

Etanolo
DOCETAXEL CRINOS contiene 400 mg di etanolo per ml di concentrato. Questo può essere dannoso nei pazienti che soffrono di alcolismo e ciò deve essere considerato per i bambini ed i gruppi ad alto rischio, quali i pazienti con malattia epatica od altre malattie che colpiscono il sistema nervoso centrale (per es. l'epilessia).
Il contenuto di alcool in questo medicinale può alterare l'effetto di altri medicinali.

Precauzioni aggiuntive per l'utilizzo nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario

Neutropenia complicata
Nei pazienti che abbiano una neutropenia complicata (neutropenia prolungata, neutropenia febbrile o infezioni) deve considerarsi l'uso di G-CSF e la riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni gastrointestinali
Sintomi come dolore e sensibilità addominale precoce, febbre, diarrea, con o senza neutropenia possono essere manifestazioni precoci di grave tossicità gastrointestinale e devono essere valutate e trattate 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Leucemia
Nei pazienti trattati 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 nelle pazienti con 4 o più linfonodi positivi non è stato definito completamente nell'analisi ad interim (vedere paragrafo 5.1).

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

Di 333 pazienti trattati con docetaxel ogni tre settimane in uno studio sul carcinoma alla prostata, 209 pazienti avevano 65 anni ed oltre e 68 pazienti avevano oltre 75 anni. In pazienti trattati con docetaxel ogni tre settimane l'incidenza di alterazioni delle unghie si verificava con un tasso ≥ 10% in pazienti a partire dai 65 anni di età in confronto a pazienti più giovani. L'incidenza di febbre, diarrea ed edema periferico correlati aveva un tasso ≥ 10% in pazienti a partire dai 75 anni di età a paragone di pazienti al di sotto dei 65 anni di età.

Di 300 pazienti trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (221 pazienti nel braccio della fase III dello studio e 79 pazienti nel braccio della fase II) in uno studio sul carcinoma gastrico, 74 avevano 65 anni ed oltre e 4 pazienti avevano 75 anni ed oltre. L'incidenza di gravi effetti indesiderati è stata maggiore nei pazienti anziani rispetto ai pazienti più giovani. L'incidenza delle seguenti reazioni avverse (tutti i gradi): letargia, stomatite, infezione neutropenica mostrava un tasso ≥ 10% in pazienti a partire dai 65 anni di età in confronto a pazienti più giovani.
I pazienti anziani in trattamento con TCF devono essere attentamente monitorati.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi *in vitro* hanno mostrato che il metabolismo di docetaxel può essere modificato dalla somministrazione concomitante di composti che inducono, inibiscono o vengono metabolizzati (potendo così inibire l'enzima per competizione) dal citocromo P450-3A, come ciclosporina, terfenadina, ketoconazolo, eritromicina e troleandomicina. Quindi è necessaria prudenza, quando si trattano pazienti con questi farmaci in terapia combinata, in quanto sussiste un potenziale per interazioni significative.

Docetaxel è altamente legato alle proteine (>95%). Sebbene la possibile interazione *in vivo* di docetaxel con farmaci somministrati contemporaneamente non sia stata investigata formalmente, le interazioni *in vitro* con agenti fortemente legati alle proteine come eritromicina, difenidramina, propranololo, propafenone, fenitoina, salicilato, sulfametoxazolo e sodio valproato non hanno influito sul legame proteico di docetaxel. Il desametasone, inoltre, non ha interessato il legame proteico di docetaxel. Docetaxel non ha influenzato il legame della digossina.

Le farmacocinetiche di docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamide non sono state influenzate dalla loro co-somministrazione. Dati limitati da un singolo studio non controllato suggerivano un'interazione tra docetaxel e carboplatino. In associazione con docetaxel la clearance del carboplatino risultava del 50% più alta rispetto a valori precedentemente segnalati per il carboplatino in monoterapia.

La farmacocinetica di docetaxel in presenza di prednisone è stata studiata in pazienti con cancro della prostata metastatico. Docetaxel viene metabolizzato da CYP3A4 ed è noto che prednisone sia un induttore di CYP3A4: non si sono osservati effetti statisticamente significativi del prednisone sulla farmacocinetica di docetaxel.

Docetaxel deve essere somministrato con cautela in pazienti che assumono contemporaneamente potenti inibitori di CYP3A4 (per es. inibitori della proteasi come ritonavir, antimicotici azolici come ketoconazolo o itraconazolo). Uno studio di interazione farmacologica condotto in pazienti che assumevano ketoconazolo e docetaxel ha mostrato che la clearance di docetaxel veniva ridotta di metà dal ketoconazolo, probabilmente in quanto il metabolismo di docetaxel coinvolge CYP3A4 come una principale (singola) via metabolica. Può verificarsi una ridotta tolleranza a docetaxel, anche a basse dosi.

DOCETAXEL CRINOS contiene 400 mg etanolo per ml di concentrato. Ad alte dosi (7,5 ml di concentrato (150 mg) contengono 3 g di etanolo) la quantità di alcool può modificare gli effetti di altri medicinali.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non ci sono informazioni sull'uso di docetaxel in donne incinte. Docetaxel si è dimostrato sia embriotossico che fetotossico nei conigli e nei ratti, e ridurre la fertilità nei ratti. Come per altri agenti citotossici, docetaxel può causare danni al feto, se somministrato a donne incinte. Pertanto docetaxel non deve essere usato durante la gravidanza, 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 una gravidanza, e di avvertire immediatamente il medico curante, qualora questo evento si verifichi.

Durante il trattamento deve essere impiegato un metodo efficace di contraccezione.

In studi non clinici, docetaxel ha effetti genotossici e può modificare la fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). Pertanto ad uomini in trattamento con docetaxel deve essere raccomandato di non concepire durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo la sua conclusione e di farsi consigliare riguardo alla conservazione dello sperma prima del trattamento.

Allattamento:
Docetaxel è una sostanza lipofilica, ma non è noto, se venga escreto nel latte materno. Di conseguenza l'allattamento al seno deve essere sospeso per la durata della terapia con docetaxel, in quanto sussiste un potenziale di reazioni avverse nei lattanti.

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

Non sono stati condotti studi relativamente agli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari.
DOCETAXEL CRINOS contiene 400 mg etanolo per ml di concentrato. Ad alte dosi (7,5 ml di concentrato (150 mg di docetaxel) contengono 3 g di etanolo) la quantità di alcool può compromettere la capacità di guidare o di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse considerate possibilmente o probabilmente in relazione alla somministrazione di docetaxel si sono rilevate in:

- 1312 e 121 pazienti che hanno assunto rispettivamente 100 mg/m^2 e 75 mg/m^2 di docetaxel in monoterapia
- 258 pazienti che hanno assunto docetaxel in combinazione con doxorubicina
- 406 pazienti che hanno assunto docetaxel in combinazione con cisplatino
- 92 pazienti che hanno assunto docetaxel in associazione a trastuzumab
- 255 pazienti che hanno assunto docetaxel in combinazione con capecitabina
- 332 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in combinazione con prednisone o prednisolone (vengono presentati eventi avversi in relazione a trattamento clinicamente importante).
- 744 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide (vengono presentati eventi avversi in relazione a trattamento clinicamente importante).
- 300 pazienti con adenocarcinoma gastrico (221 pazienti nel braccio della fase III dello studio e 79 pazienti nel braccio della fase II) che avevano ricevuto docetaxel in combinazione con cisplatino e 5-fluorouracile (vengono presentati eventi avversi in relazione a trattamento clinicamente importante).
- 174 e 251 pazienti con cancro della testa e del collo che hanno ricevuto docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (vengono presentati eventi avversi in relazione a trattamento clinicamente importante).

Queste reazioni sono state descritte usando criteri comuni di tossicità NCI (grado 3 = G3; grado 3-4 = G3/4; grado 4 = G4) ed i termini COSTART. Le frequenze sono definite come: molto comune (≥ 1/10), comune (da ≥1/100 a <1/10), non comune (da ≥1/1000 a <1/100), raro (da ≥ 1/10000 a < 1/1000), molto raro (<1/10000), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).
Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Le reazioni avverse più comunemente segnalate durante l'uso di docetaxel in monoterapia sono: neutropenia (che era reversibile e non cumulativa); il giorno mediano al nadir era il giorno 7 e la durata mediana di neutropenia grave (<500 cellule/mm^3) era 7 giorni, anemia, alopecia, nausea, vomito, stomatite, diarrea e astenia. La gravità delle reazioni avverse di docetaxel può aumentare, quando docetaxel viene somministrato in associazione con altri agenti chemioterapici.

Riguardo all'associazione con trastuzumab gli eventi avversi vengono riportati (tutti i gradi) come ≥ 10%. È emerso un aumento di incidenza di SAEs (40% contro 31%) e di AEs grado 4 (34% contro 23%) nel braccio con associazione di trastuzumab rispetto a docetaxel in monoterapia.

Riguardo alla combinazione con capecitabina vengono mostrati gli effetti indesiderati più comuni in relazione al trattamento (≥ 5%) riportati in uno studio di fase III in pazienti con carcinoma mammario trattamento dopo fallimento di una terapia con antraciclina (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto della capecitabina).

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate frequentemente con docetaxel:

Patologie del sistema nervoso
Lo sviluppo di grave neurotossicità periferica richiede una riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Segni neurosensoriali da lievi a moderati sono caratterizzati da parestesia, disestesia o dolore compreso bruciore. Effetti neuromotori sono caratterizzati principalmente da debolezza.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Sono state osservate reazioni cutanee reversibili generalmente valutate come lievi o moderate. Le reazioni sono state caratterizzate da rash compreso eruzioni localizzate principalmente ai piedi ed alle mani (inclusa grave sindrome mano-piede), ma anche alle braccia, viso o torace, e frequentemente associate a prurito. Le eruzioni comparivano in genere entro una settimana dall'infusione di docetaxel. Meno frequentemente sono stati riferiti sintomi come eruzioni seguite da desquamazione che hanno raramente portato all'interruzione o cessazione del trattamento con docetaxel (vedere paragrafo 4.2 e 4.4). Gravi malattie delle unghie sono caratterizzate da ipo-o iperpigmentazione e talvolta dolore e onicolisi.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Le reazioni nel sito di infusione sono state generalmente lievi e consistevano in iperpigmentazione, infiammazione, arrossamento o secchezza della pelle, flebite o stravaso e gonfiore della vena. La ritenzione idrica comprende eventi come edema periferico e meno frequentemente versamento pleurico, versamento pericardico, ascite ed aumento di peso. L'edema periferico parte di solito dalle basse estremità e si può generalizzare con un aumento di peso di 3 kg o più. La ritenzione idrica è cumulativa come incidenza e gravità (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi del sistema immunitario
Reazioni di ipersensibilità si sono manifestate entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel e sono state in genere da lievi a moderate. I sintomi più frequentemente riportati sono stati rossore, rash con o senza prurito, costrizione toracica, dolore alla schiena, dispnea e febbre o brividi. Reazioni gravi sono state caratterizzate da ipotensione e/o broncospasmo oppure da rash/eritema generalizzato (vedi paragrafo 4.4).

Docetaxel 100 mg/m^2 in monoterapia:

Classificazione sistemica organica secondo MedDRA	**Reazioni avverse molto comuni** ≥ 1/10	**Reazioni avverse comuni** ≥ 1/100, < 1/10	**Reazioni avverse non comuni** ≥ 1/1000, < 1/100
Esami diagnostici		G3/4 Aumento di bilirubina nel sangue (<5%); G3/4 Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue (<4%); G3/4 Aumento della AST (<3%); G3/4 Aumento della ALT (<2%)	
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4: 0,7%)	Insufficienza cardiaca
Patologie del	Neutropenia (G4:	Trombocitopenia (G4: 0,2%)	

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

sistema emolinfopoietico	76,4%); Anemia (G3/4: 8,9%); neutropenia febbrile		
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3: 4,1%); neuropatia motoria periferica (G3/4: 4%) Disgeusia (grave 0,07%)		
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 delle unghie (grave 2,6%)		
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo	Mialgia (grave 1,4%)	Artralgia	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia		
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 5,7%; compresa sepsi e polmonite, fatali nell'1,7%)	Infezione associata a neutropenia G4 (G3/4: 4,6%)	
Patologie vascolari		Ipotensione; Ipertensione; Emorragia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Ritenzione idrica (grave: 6,5%) Astenia (grave 11,2%); Dolore	Reazione nel sito di infusione; Dolore al torace non di tipo cardiaco (grave 0,4%)	
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (G3/4: 5,3%)		

Patologie del sistema emolinfopoietico
Raro: episodi di sanguinamento associati con trombocitopenia di grado 3/4

Patologie del sistema nervoso
Dati di reversibilità sono disponibili nel 35,3% dei pazienti che hanno sviluppato neurotossicità a seguito di trattamento con docetaxel a 100 mg/m² in monoterapia. Gli eventi sono scomparsi spontaneamente entro 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 è scomparso entro 21 giorni.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La dose cumulativa mediana alla sospensione del trattamento è stata più di 1.000 mg/m^2 ed il tempo mediano di reversibilità della ritenzione idrica è stata 16,4 settimane (da 0 a 42 settimane). La comparsa di ritenzione da moderata a grave è risultata ritardata (dose cumulativa mediana: 818,9 mg/m^2) nei pazienti con premedicazione a confronto di pazienti senza premedicazione (dose cumulativa mediana: 489,7 mg/m^2); è stata comunque riportata in alcuni pazienti nel corso iniziale del trattamento.

Docetaxel 75 mg/m² in monoterapia:

Classificazione sistemica organica secondo MedDRA	**Reazioni avverse molto comuni** ≥ 1/10	**Reazioni avverse comuni** ≥ 1/100, < 1/10
Esami diagnostici		G3/4 Aumento di bilirubina nel sangue (<2%)
Patologie cardiache		Aritmia (non grave);
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 54,2%); Anemia (G3/4: 10,8%); Trombocitopenia (G4: 1,7%)	Neutropenia febbrile
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: 0,8%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4: 2,5%)
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 delle unghie (grave 0,8%)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 5%)	
Patologie vascolari		Ipotensione
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (grave 12,4%); Ritenzione idrica (grave: 0,8%) Dolore	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (non grave)

Docetaxel 75 mg/m^2 in combinazione con doxorubicina:

Classificazione sistemica organica secondo MedDRA	**Reazioni avverse molto comuni** ≥ 1/10	**Reazioni avverse comuni** ≥ 1/100, < 1/10	**Reazioni avverse non comuni** ≥ 1/1.000, < 1/100
Esami diagnostici		G3/4 Aumento di bilirubina nel sangue (<2,5%); G3/4 Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue (<2,5%)	G3/4 Aumento dell'AST (<1%); G3/4 Aumento dell'ALT (<1%)
Patologie cardiache		Insufficienza cardiaca; aritmia (non grave);	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 91,7%); Anemia (G3/4: 9,4%); Neutropenia febbrile; Trombocitopenia (G4: 0,8%)		

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3: 0,4%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4: 0,4%)	
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 delle unghie (grave 0,4%); Reazione cutanea (non grave)		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	
Infezioni ed infestazioni	Infezione (G3/4: 7,8%)		
Patologie vascolari			Ipotensione
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (grave: 8,1%); Ritenzione idrica (grave: 1,2%); Dolore	Reazione nel sito di infusione	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (G3/4: 1,2%)	

Docetaxel 75 mg/m² in associazione con cisplatino:

Classificazione sistemica organica secondo MedDRA	**Reazioni avverse molto comuni** ≥ 1/10	**Reazioni avverse comuni** ≥ 1/100, < 1/10	**Reazioni avverse non comuni** ≥ 1/1.000, < 1/100
Esami diagnostici		G3/4 Aumento di bilirubina nel sangue (2,1%); G3/4 Aumento dell'ALT (1,3%)	G3/4 Aumento dell'AST (0,5%); G3/4 Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue (0,3%)
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4: 0,7%)	Insufficienza cardiaca
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 51,5%); Anemia (G3/4: 6,9%); Trombocitopenia (G4: 0,5%)	Neutropenia febbrile	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3: 3,7%); Neuropatia motoria periferica (G3/4: 2%)		
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 9,6%); Vomito (G3/4: 7,6%); Diarrea (G3/4: 6,4%); Stomatite (G3/4: 2%)	Stipsi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Alterazioni delle unghie (grave 0,7%); Reazione cutanea (G3/4: 0,2%)		
Patologie del sistema	Mialgia (grave 0,5%)		

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia		
Infezioni ed infestazioni	Infezione (G3/4: 5,7%)		
Patologie vascolari		Ipotensione (G3/4: 0,7%)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (grave 9,9%); Ritenzione idrica (grave: 0,7%); Febbre (G3/4: 1,2%)	Reazione nel sito di infusione; Dolore	
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (G3/4: 2,5%)		

Docetaxel 100 mg/m² in combinazione con trastuzumab:

Classificazione sistemica organica secondo MedDRA	**Reazioni avverse molto comuni** ≥ 1/10	**Reazioni avverse comuni** ≥ 1/100, < 1/10
Esami diagnostici	Aumento ponderale	
Patologie cardiache		Insufficienza cardiaca
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 32%); Neutropenia febbrile (compresa neutropenia associata a febbre ed uso di antibiotici) o sepsi neutropenica	
Patologie del sistema nervoso	Parestesia; cefalea; Disgeusia; ipoestesia	
Patologie dell'occhio	Aumento della lacrimazione; congiuntivite	
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 delle unghie	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia; artralgia; dolore alle estremità; dolore osseo; dolore alla schiena	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	
Patologie vascolari	Edema linfatico	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia; edema periferico; piressia; affaticamento; infiammazione delle mucose; dolore; sindrome simil-influenzale; dolore toracico; brividi	Letargia
Disturbi psichiatrici	Insonnia	

Patologie cardiache
Insufficienza cardiaca sintomatica è stata riferita nel 2,2% dei pazienti che avevano ricevuto docetaxel più trastuzumab in confronto allo 0% dei pazienti a cui era stato somministrato docetaxel da solo. Nel braccio con docetaxel più trastuzumab il 64% aveva ricevuto in precedenza un'antraciclina come terapia adiuvante contro un 55% nel braccio di docetaxel in monoterapia.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Molto comune: la tossicità ematologica è risultata aumentata nei pazienti con somministrazione di trastuzumab e docetaxel, rispetto a docetaxel da solo (32% grado 3/4 di neutropenia contro 22%, utilizzando i criteri NCI-CTC). Si noti che questo è un dato probabilmente sottostimato, in quanto si sa che docetaxel in monoterapia alla dose di 100 mg/m^2 provoca neutropenia nel 97% dei pazienti, 76% con grado 4, riferito alla conta ematica al nadir. L'incidenza di neutropenia febbrile/sepsi febbrile è inoltre risultata aumentata nei pazienti trattati con Herceptin più docetaxel (23% contro 17% per i pazienti trattati con docetaxel da solo).

Docetaxel 75 mg/m^2 in combinazione con capecitabina:

Classificazione sistemica organica secondo MedDRA	**Reazioni avverse molto comuni** ≥ 1/10	**Reazioni avverse comuni** ≥ 1/100, < 1/10
Esami diagnostici		Riduzione ponderale; G3/4 Aumento di bilirubina nel sangue (9%)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 63%); Anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopenia (G3/4: 3%)
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	
Disturbi dell'apparato 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 addominale superiore; Secchezza delle fauci
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Sindrome mano-piede (G3/4: 24%); Alopecia (G3/4: 6%); Alterazioni delle unghie (G3/4: 2%)	Dermatite; Eruzione eritematosa (G3/4: <1%); decolorazione delle unghie; Onicolisi (G3/4: 1%)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (G3/4: 2%); Artralgia (G3/4, 1%)	Dolore alle estremità (G3/4: <1%); Dolore alla schiena (G3/4: 1%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 1%); Diminuzione dell'appetito	Disidratazione (G3/4:2%)
Infezioni ed infestazioni		Candidosi orale (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

Docetaxel 75 mg/m² in combinazione con prednisone o prednisolone:

Classificazione sistemica organica secondo MedDRA	**Reazioni avverse molto comuni** ≥ 1/10	**Reazioni avverse comuni** ≥ 1/100, < 1/10
Patologie cardiache		Diminuizione della funzionalità cardiaca ventricolare sinistra (G3/4: 0,3%)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 32%); Anemia (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenia (G3/4: 0,6%); Neutropenia febbrile
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica	Neuropatia motoria periferica

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	(G3/4: 1,2%); Disgeusia (G3/4: <0%)	(G3/4: 0%)
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione (G3/4: 0,6%)
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 delle unghie (non grave)	Eruzione esfoliativa (G3/4: 0,3%)
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia (G3/4: 0,3%); Mialgia (G3/4: 0,3%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 0,6%)	
Infezioni ed infestazioni	Infezione (G3/4: 3,3%)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento (G3/4: 3,9%); Ritenzione idrica (grave: 0,6%)	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (G3/4: 0,6%)

Docetaxel 75 mg/m² in combinazione con doxorubicina e ciclofosfamide:

Classificazione sistemica organica secondo MedDRA	**Reazioni avverse molto comuni** ≥ 1/10	**Reazioni avverse comuni** ≥ 1/100, < 1/10	**Reazioni avverse non comuni** ≥ 1/1.000, < 1/100
Esami diagnostici	Aumento o diminuzione ponderale (G3/4: 0,3%)		
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4: 0,1%); Insufficienza cardiaca congestizia	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia (G3/4: 4,3%); Neutropenia (G3/4: 65,5%); Trombocitopenia (G3/4: 2,0%); Neutropenia febbrile		
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		Disturbo della lacrimazione (G3/4: 0,1%); Congiuntivite (G3/4: 0,3%)	
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%);	Dolore addominale (G3/4: 0,5%)	Colite/enterite/ perforazione dell'intestino crasso

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

	stipsi (G3/4: 0,4%)		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Tossicità cutanea (G3/4: 0,7%); Alterazioni delle unghie (G3/4: 0,4%)		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (G3/4: 0,8%); Artralgia (G3/4: 0,4%)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 2,2%)		
Infezioni ed infestazioni	Infezione (G3/4: 3,2%); Infezione neutropenica. Non è stato riferito alcun decesso per sepsi.		
Patologie vascolari	Vasodilatazione (G3/4: 0,9%)	Ipotensione (G3/4: 0%)	Flebite (G3/4: 0%); edema linfatico (G3/4: 0%)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (G3/4: 11%); Febbre (G3/4: 1,2%) Edema periferico (G3/4: 0,4%)		
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (G3/4: 1,1%)		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Amenorrea		

Patologie cardiache
È stata anche riferita insufficienza cardiaca congestizia (CHF) (2,3% nel follow-up mediano a 70 mesi). Un paziente per ogni braccio di trattamento è morto per insufficienza cardiaca.

Patologie del sistema nervoso
È stata osservata neuropatia sensoriale periferica in corso dopo un tempo di follow up mediano di 55 mesi in 9 pazienti su 73 con neuropatia sensoriale periferica alla fine della chemioterapia.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
È stata osservata alopecia in corso dopo un tempo di follow up mediano di 55 mesi in 22 pazienti su 687 con alopecia alla fine della chemioterapia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
È stato osservato edema periferico in corso dopo un tempo di follow up mediano di 55 mesi in 18 pazienti su 112 con edema periferico alla fine della chemioterapia.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
È stata osservata amenorrea in corso dopo un tempo di follow up mediano di 55 mesi in 133 pazienti su 233 con amenorrea alla fine della chemioterapia.

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

Classificazione sistemica organica secondo MedDRA	**Reazioni avverse molto comuni** ≥ 1/10	**Reazioni avverse comuni** ≥ 1/100, < 1/10
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4: 1,0%)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia (G3/4: 20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Trombocitopenia (G3/4: 8,8%); Neutropenia febbrile.	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica	Capogiri (G3/4: 2,3%);

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	(G3/4: 8,7%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4: 1,3%)
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione (G3/4: 0%)
Patologie dell'orecchio e del labirinto		alterazione dell'udito (G3/4: 0%)
Patologie 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 delle unghie (G3/4: 0,7%); Esfoliazione cutanea (G3/4: 0%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 11,7%)	
Infezioni ed infestazioni	Infezione neutropenica; infezione (G3/4: 11,7%)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Letargia (G3/4: 19,0%); Febbre (G3/4: 2,3%); ritenzione idrica (grave/potenzialmente letale: 1%)	
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (G3/4: 1,7)	

Patologie del sistema emolinfopoietico
Neutropenia febbrile ed infezione neutropenica si sono manifestate rispettivamente nel 17,2% e 13,5% dei pazienti, a prescindere dall'utilizzo di G-CSF. G-CSF è stato impiegato come profilassi secondaria nel 19,3% dei pazienti (10,7% dei cicli). Neutropenia febbrile ed infezione neutropenica si sono manifestate rispettivamente nel 12,1% e 3,4% dei pazienti, quando pretrattati con G-CSF, nel 15,6% e 12,9% dei pazienti senza profilassi con G-CSF (vedere paragrafo 4.2).

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

- Chemioterapia di induzione seguita da radioterapia (TAX 323)

Classificazione sistemica organica secondo MedDRA	**Reazioni avverse molto comuni** ≥ 1/10	**Reazioni avverse comuni** ≥ 1/100, < 1/10	**Reazioni avverse non comuni** ≥ 1/1.000, < 1/100
Esami diagnostici		Aumento ponderale	
Patologie cardiache		Ischemia miocardica (G3/4: 1,7%)	Aritmia (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	
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		Alterazione dell'udito	
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 0,6%); Stomatite (G3/4: 4,0%); Diarrea (G3/4: 2,9%)	Stipsi; Esofagite/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,6%);	

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	Vomito (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 cutanea (G3/4: 0,6%)	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia (G3/4: 0,6%)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 0,6%)		
Infezioni ed infestazioni	Infezione (G3/4: 6,3%) infezione neutropenica		
Neoplasie benigne e maligne (compresi cisti e polipi)		Dolore dovuto al cancro (G3/4: 0,6%)	
patologie vascolari		Disturbo venoso (G3/4: 0,6%)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Letargia (G3/4: 3,4%); Piressia (G3/4: 0,6%); Ritenzione idrica; Edema		
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (non grave)	

- Chemioterapia di induzione seguita da chemioradioterapia (TAX 324)

Classificazione sistemica organica secondo MedDRA	**Reazioni avverse molto comuni** ≥ 1/10	**Reazioni avverse comuni** ≥ 1/100, < 1/10	**Reazioni avverse non comuni** ≥ 1/1.000, < 1/100
Esami diagnostici	Riduzione ponderale		Aumento ponderale
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4: 2,0%)	Ischemia del miocardio
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anemia (G3/4: 12,4%); Trombocitopenia (G3/4: 4,0%); Neutropenia febbrile		
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	di Alterazione dell' udito (G3/4: 1,2%)		
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	Pelle secca, desquamazione	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e		Mialgia (G3/4: 0,4%)	

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

del tessuto connettivo			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 12,0%)		
Infezioni ed infestazioni	Infezione (G3/4: 3,6%)	Infezione neutropenica	
Neoplasie benigne e maligne (compresi cisti e polipi)		Dolore dovuto al cancro (G3/4: 1,2%)	
Patologie vascolari			Disturbo venoso
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Letargia (G3/4: 4,0%); Piressia (G3/4: 3,6%); Ritenzione idrica (G3/4: 1,2) Edema (G3/4: 1,2%)		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità

Esperienza post-marketing:

Patologie cardiache
Sono stati segnalati rari casi di infarto miocardico.

Patologie del sistema emolinfopoietico
Sono state riportate soppressione del midollo osseo ed altre reazioni ematologiche avverse. È stata segnalata coagulazione intravascolare disseminata (CID), spesso in associazione a sepsi o insufficienza multiorgano.

Patologie del sistema nervoso
Con la somministrazione di docetaxel si sono osservati casi rari di convulsioni o perdita di coscienza temporanea. Queste reazioni compaiono talvolta durante l'infusione del medicinale.

Patologie dell'occhio
Si sono segnalati casi molto rari di disturbi alla vista transitori (bagliori, lampi di luce, scotomi), che comparivano tipicamente durante l'infusione del farmaco ed in associazione con reazioni di ipersensibilità. Si tratta di disturbi reversibili alla sospensione dell'infusione. Raramente sono stati segnalati casi di lacrimazione con o senza congiuntivite, in forma di ostruzione del dotto lacrimale come conseguenza di una eccessiva lacrimazione.

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

Patologie dell'apparato respiratorio, toraciche e mediastiniche
Sono state segnalate raramente sindrome acuta da distress respiratorio, polmonite interstiziale e fibrosi polmonare. Si sono riferiti casi rari di polmonite da radiazioni in pazienti trattati contemporaneamente con radioterapia.

Patologie gastrointestinali
Sono stati riportati fenomeni di disidratazione in conseguenza di eventi gastrointestinali, perforazione gastrointestinale, colite ischemica, colite ed enterocolite neutropenica. Sono stati segnalati rari casi di ileo ed occlusione intestinale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Con docetaxel sono stati segnalati casi molto rari di lupus eritematoso ed eruzioni bollose come eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica. In alcuni casi fattori concomitanti possono avere contribuito allo sviluppo di questi effetti.

Neoplasie benigne e maligne e non specificate (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 vascolari

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sono stati segnalati raramente eventi tromboembolici venosi.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Raramente sono stati riferiti fenomeni di «recall» da radiazione.
La ritenzione di liquidi non era associata ad episodi acuti di oliguria od ipotensione. Raramente sono stati segnalati disidratazione ed edema polmonare.

Disturbi del sistema immunitario
Sono stati segnalati alcuni casi di shock anafilattico, alcuni fatali.

Patologie epatobiliari
Sono stati riportati casi molto rari di epatite, talvolta fatali, prevalentemente nei pazienti con patologie epatiche pregresse.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati pochi 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: Farmaci antineoplastici, Codice ATC: L01CD 02

Dati preclinici

Il docetaxel è un farmaco antineoplastico che agisce favorendo l'aggregazione di tubulina in microtubuli stabili ed 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 risultato citotossico nei confronti di varie linee tumorali murine ed umane e di cellule tumorali umane asportate recentemente nelle prove clonogeniche effettuate. Docetaxel raggiunge concentrazioni intra-cellulari elevate con un tempo lungo di residenza cellulare. Inoltre docetaxel è risultato attivo su alcune delle linee cellulari (ma non tutte) che sovraesprimono la glicoproteina-p, codificata dal gene di multiresistenza ai farmaci. *In vivo,* 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 mammario

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 ≥ 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 sia docetaxel 75 mg/m^2 somministrato 1 ora dopo doxorubicina 50 mg/m^2 sia ciclofosfamide 500 mg/m^2 (braccio TAC) o doxorubicina 50 mg/m^2 seguita da fluorouracile 500 mg/m^2 e ciclofosfamide 500 mg/m^2 (braccio FAC). Entrambi i regimi sono stati somministrati una volta ogni 3 settimane per 6 cicli. Docetaxel veniva somministrato mediante infusione di 1 ora, tutti gli altri medicinali venivano somministrati in bolo endovenoso al giorno 1. G-CSF veniva somministrato come profilassi secondaria alle pazienti che presentavano neutropenia complicata (neutropenia febbrile, neutropenia prolungata o infezione). Le pazienti del braccio 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

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

ciascun ciclo. In entrambi i bracci, dopo l'ultimo ciclo di chemioterapia, le pazienti positive per i recettori estrogenici e/o progestinici ricevevano tamoxifene 20 mg/die fino a 5 anni. Terapia radiante adiuvante veniva prescritta in accordo alle linee guida valide in ciascun centro partecipante ed è stata somministrata al 69% delle pazienti che hanno ricevuto TAC ed al 72% delle pazienti che hanno ricevuto FAC.
È stata condotta un'analisi ad interim ad un follow-up mediano di 55 mesi. La sopravvivenza libera da malattia è risultata significativamente aumentata 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 (rispettivamente 25% contro 32%), cioè 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 (rispettivamente 87% contro 81%), cioè una riduzione del rischio di morte assoluto del 6% (p = 0,008). I sottogruppi di pazienti trattate con TAC in accordo con i principali fattori prognostici definiti in maniera prospettica sono stati analizzati:

		Sopravvivenza libera da malattia			**Sopravvivenza globale**		
Sottogruppi di pazienti	**Numero di pazienti**	**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

* 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 di analisi ad interim il vantaggio terapeutico di TAC nelle pazienti con 4 o più linfonodi positivi (37% della popolazione) non è stato dimostrato. L'effetto sembra essere meno evidente rispetto a quello osservato nelle pazienti con 1-3 linfonodi positivi. Il rapporto rischio/beneficio nelle pazienti con 4 o più linfonodi positivi non è stato completamente chiarito 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/m^2 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/m^2 ogni 3 settimane). Docetaxel ha aumentato la percentuale di risposte (52% contro 37%, p = 0,01) e diminuito il tempo di risposta (12 settimane contro 23 settimane, p = 0,007), senza variare il tempo di sopravvivenza globale (15 mesi per docetaxel contro 14 mesi per doxorubicina, p = 0,38) od il tempo di progressione (27 settimane per docetaxel contro 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 l'associazione di mitomicina C e vinblastina (12 mg/m^2 ogni 6 settimane e 6 mg/m^2 ogni 3 settimane). Docetaxel ha aumentato la percentuale di risposta (33% contro 12%, p < 0,0001), ha aumentato il tempo di progressione della malattia (19 settimane contro 11 settimane, p = 0,0004) ed ha aumentato il tempo di sopravvivenza globale (11 mesi contro 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).

É 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/m^2 in infusione di 1 ora oppure paclitaxel 175 mg/m^2 in infusione di 3 ore. I due trattamenti sono stati somministrati ogni 3 settimane.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Docetaxel ha prolungato il tempo alla progressione mediano (24,6 settimane contro 15,6 settimane; p < 0,01) e la sopravvivenza mediana (15,3 mesi contro 12,7 mesi; p = 0,03) senza aver avuto effetto sull'endpoint primario, il tasso di risposta globale (32% contro 25%, p = 0,10).
Sono stati osservati più eventi avversi di grado 3/4 con docetaxel in monoterapia (55,4%) rispetto a paclitaxel (23,0%).

Docetaxel in 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/m^2) in associazione con docetaxel (75 mg/m^2) (braccio AT) a doxorubicina (60 mg/m^2) in associazione con ciclofosfamide (600 mg/m^2) (braccio AC). Entrambi i regimi sono stati somministrati il giorno 1 ogni tre settimane.

- Il tempo alla progressione (TTP) è risultato significativamente aumentato nel braccio AT rispetto a quello del braccio AC, p = 0,0138. Il TTP mediano è stato di 37,3 settimane (95% IC: 33,4 – 42,1) nel braccio AT e di 31,9 settimane (95% IC: 27,4 – 36,0) nel braccio AC.

- La percentuale di risposta globale (ORR) 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 186 pazienti a ricevere docetaxel (100 mg/m^2) con o senza trastuzumab; il 60% delle pazienti ha ricevuto in precedenza una chemioterapia adiuvante con antracicline. Docetaxel con trastuzumab è stato 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 pilota è stato l'immunoistochimica (IHC). Per un numero minore di pazienti è stato utilizzato il test di ibridazione fluorescente in situ (FISH). In questo studio l'87% delle pazienti presentava una malattia che era IHC 3+ ed il 95% delle pazienti arruolate aveva una malattia IHC 3+ e/o FISH positivo. I risultati di efficacia sono riepilogati nella tabella seguente:

Parametro	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)
Tempo alla progressione TTP (in mesi) mediano (95% IC)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Sopravvivenza mediana (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 (intent-to-treat)
[2] Sopravvivenza mediana stimata

Docetaxel in combinazione con capecitabina

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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/m^2 in infusione endovenosa di 1 ora ogni 3 settimane) e capecitabina (1250 mg/m^2 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/m^2 in infusione endovenosa di 1 ora ogni 3 settimane). La sopravvivenza è stata superiore nel braccio di associazione docetaxel + capecitabina (p < p=0,0126). Il tempo mediano di sopravvivenza è stato 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 pretrattati, il tempo di progressione (12,3 settimane contro 7 settimane) e la sopravvivenza globale sono significativamente aumentati con docetaxel a 75 mg/m^2 rispetto al Migliore Trattamento di Supporto (MTS). Anche 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 mediana della risposta è stata di 26,1 settimane.

Docetaxel in associazione con platino-derivati 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 indice di Karnofsky (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 per 30-60 minuti ogni tre settimane, docetaxel 75 mg/m^2 in infusione di un'ora in associazione con carboplatino (AUC 6 mg/ml•min) per 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.

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Gli endpoint secondari comprendevano variazione nel dolore, valutazione globale della qualità della vita tramite EuroQoL-5D, scala dei sintomi del tumore polmonare e cambiamento nell'indice di Karnofsky. 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: l'associazione VCis.

Carcinoma prostatico

La sicurezza e l'efficacia di docetaxel in associazione con prednisone o prednisolone nei pazienti affetti da carcinoma della prostata metastatico refrattario al trattamento ormonale 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 settimanalmente per le prime 5 settimane di un ciclo di 6 settimane per un totale di 5 cicli.
- Mitoxantrone 12 mg/m^2 ogni 3 settimane per 10 cicli.

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

I pazienti che hanno ricevuto docetaxel ogni tre settimane hanno dimostrato una sopravvivenza globale significativamente più prolungata rispetto ai pazienti trattati con mitoxantrone. L'aumento della sopravvivenza osservato nel gruppo trattato con docetaxel ogni settimana non è risultato statisticamente significativo rispetto al braccio di controllo trattato con mitoxantrone. Gli endpoint di efficacia ottenuti nei bracci trattati con docetaxel rispetto al braccio 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	*0,761*	*0,912*	*--*
95% IC	*(0,619-0,936)*	*(0,747-1,113)*	*--*
*Valore p†**	*0,0094*	*0,3624*	*--*
Numero di 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 di 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 delle 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*	*--*

† Log rank test stratificato
** Limite per la significatività statistica=0,0175*
*** PSA: Antigene prostatico specifico*

Dato che la terapia con docetaxel ogni settimana ha presentato un profilo di tollerabilità leggermente migliore rispetto alla terapia con docetaxel ogni 3 settimane, è possibile che alcuni pazienti possano avere beneficio 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

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

per la malattia metastatica. Un totale di 445 pazienti con KPS > 70 sono stati trattati con docetaxel (T) (75 mg/m^2 il giorno 1) in associazione con cisplatino (C) (75 mg/m^2 il giorno 1) e 5-fluorouracile (F) (750 mg/m^2 al giorno per 5 giorni) oppure con cisplatino (100 mg/m^2 il giorno 1) e 5-fluorouracile (1000 mg/m^2 al giorno per 5 giorni). La durata di un ciclo di trattamento è stata di 3 settimane per il braccio TCF e 4 settimane per il braccio CF. Il numero mediano di cicli somministrati per paziente è stato di 6 (con un intervallo di 1-16) per il braccio TCF 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 mediano alla progressione TTP (in mesi)	5,6	3,7
(95%IC)	(4,86-5,91)	(3,45-4,47)
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 di risposta globale (CR+PR) (%)	36,7	25,4
Valore p	0,0106	
Progressione come migliore risposta globale (%)	16,7	25,9

* Logrank test non stratificato

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

Un'analisi aggiornata della sopravvivenza condotta con un tempo mediano di follow-up di 41,6 mesi non ha più mostrato una differenza statisticamente significativa, anche se sempre in favore del regime TCF 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 dello stato della salute del 5% sul questionario QLQ-C30 (p =0,0121) ed un tempo più lungo al peggioramento definitivo sulla scala di Karnofsky (p =0,0088) a confronto con i pazienti trattati con CF.

Carcinoma della testa e del collo

- Chemioterapia di induzione seguita da radioterapia (TAX323)

La sicurezza e l'efficacia di docetaxel nel trattamento di induzione dei pazienti con carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (SCCHN) sono state valutate in uno studio randomizzato in aperto multicentrico di fase III (TAX323). In questo studio, 358 pazienti con SCCHN localmente avanzato inoperabile con indice di valutazione WHO 0 o 1, sono stati randomizzati in uno di due bracci di trattamento. I pazienti nel braccio docetaxel hanno ricevuto docetaxel (T) 75 mg/m^2 seguiti dal cisplatino (P) 75 mg/m^2 seguito dal 5-fluorouracile (F) 750 mg/m^2 al giorno come infusione continua per 5 giorni. Questo schema posologico è stato somministrato ogni tre settimane per 4 cicli, nei casi in cui dopo 2 cicli venisse osservata almeno una risposta minima (≥ 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 hanno ricevuto la radioterapia (RT), in accordo con le linee guida istituzionali, per 7 settimane (TPF/RT). I pazienti nel braccio di comparazione hanno ricevuto cisplatino (P) 100 mg/m^2 seguito da 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m^2 al giorno per 5 giorni. Questo schema posologico è stato somministrato ogni tre settimane per 4 cicli, nei casi in cui dopo 2 cicli venisse osservata almeno una

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

risposta minima (≥ 25% riduzione della massa 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 progrediva, hanno ricevuto la radioterapia (RT), secondo le linee guida di riferimento, per 7 settimane (PF/RT). La terapia locoregionale con radiazioni è stata applicata con 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 con regimi accelerati/iperfrazionati della radioterapia (due volte al giorno, con un intervallo minimo interfrazionale di 6 ore, 5 giorni per settimana). Un totale di 70 Gy è stato suggerito per i regimi accelerati e 74 Gy per gli schemi iperfrazionati. La resezione chirurgica è permessa dopo la chemioterapia, prima o dopo la radioterapia. I pazienti del braccio TPF hanno ricevuto per via orale come profilassi antibiotica ciprofloxacina 500 mg due volte al giorno per 10 giorni iniziando il giorno 5 di ogni ciclo, o farmaco 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: rispettivamente 11,4 contro 8,3 mesi) con un tempo mediano globale di follow-up di 33,7 mesi. La sopravvivenza mediana globale era inoltre significativamente più lunga per il braccio TPF rispetto al braccio PF (OS mediano: rispettivamente 18,6 contro 14,5 mesi) 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 (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)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
** valore-p	0,006	
Migliore risposta globale al trattamento dello 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) ** 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 per definire la qualità della vita
I pazienti trattati con TPF hanno manifestato un deterioramento significativamente minore del punteggio della loro salute globale in confronto a quelli trattati con PF (p = 0,01, usando l'indice EORTC QLQ-C30).

Parametri per definire i benefici clinici
La scala del performance status, per il sottogruppo 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il tempo mediano al primo deterioramento della condizione delle prestazioni del WHO era significativamente più lungo nel braccio TPF rispetto al braccio PF. La scala di intensità del dolore ha segnato un miglioramento durante il trattamento in entrambi i gruppi, questo stava ad indicare che la gestione del dolore era adeguata.

- Chemioterapia di induzione seguita da chemioradioterapia (TAX324)

La sicurezza e l'efficacia di docetaxel nel trattamento di induzione dei pazienti con carcinoma a cellule squamose della testa e del collo localmente avanzato (SCCHN) sono state valutate in uno studio randomizzato in aperto multicentrico di fase III (TAX324). In questo studio, 501 pazienti con SCCHN localmente avanzato con WHO performance status 0 o 1, sono stati randomizzati in uno di due bracci. La popolazione in studio ha compreso pazienti tecnicamente inoperabili, pazienti con una bassa probabilità di riuscita di trattamento chirurgico, e pazienti che ambivano ad una conservazione dell'organo. La valutazione del profilo di sicurezza e di efficacia ha considerato solamente gli endpoint di sopravvivenza, mentre la riuscita nella conservazione dell'organo non è stata formalmente considerata. I pazienti nel braccio di docetaxel (T) hanno ricevuto 75 mg/m^2 di docetaxel (T) in infusione endovenosa il giorno 1 seguito dal cisplatino (P) 100 mg/m^2 somministrato in infusione endovenosa di durata da 30 minuti a tre ore, seguita da infusione endovenosa continua di 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m^2/die dal giorno 1 al giorno 4. I cicli sono stati ripetuti ogni tre settimane per 3 cicli. Tutti i pazienti che non avevano progressione di malattia dovevano ricevere la chemioradioterapia (CRT) come da protocollo (TPF/CRT). I pazienti nel braccio di confronto hanno ricevuto cisplatino (P) 100 mg/m^2 somministrato in infusione endovenosa di durata da 30 minuti a tre ore il giorno 1, seguito da 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m^2/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 chemioradioterapia (CRT) come da protocollo (PF/CRT).
I pazienti, in entrambi i bracci di trattamento, hanno ricevuto 7 settimane di CRT dopo la chemioterapia di induzione con un intervallo minimo di 3 settimane e non oltre 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 una volta al giorno (2Gy al giorno, 5 giorni a settimana per 7 settimane, per una dose complessiva di 70-72 Gy). La chirurgia nel sito primario del tumore e/o del collo poteva essere presa in considerazione in qualsiasi momento dopo il completamento della CRT. Tutti i pazienti in studio nel braccio con docetaxel hanno ricevuto una profilassi antibiotica. L'endpoint primario di efficacia di questo studio, la sopravvivenza globale (OS) è stata significativamente più lunga (log-rank test, p = 0,0058) con il regime contenente docetaxel rispetto al PF (OS mediana: rispettivamente 70,6 contro 30,1 mesi), con un 30% di riduzione del rischio di morte rispetto al PF (rapporto di rischio (HP) = 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 mostrato una riduzione del rischio di progressione o morte del 29% e un miglioramento di 22 mesi del PFS mediano (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 di efficacia sono riepilogati nella tabella seguente:

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

Endpoint	**Docetaxel + Cis + 5-U** n=225	**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)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
** valore-p	0,070	
Migliore risposta globale (CR+PR) al trattamento di studio [chemioterapia +/- radioterapia] (%)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

(95% IC)		
*** valore-p	0,209	

Un rapporto di rischio inferiore ad 1 a favore dell'associazione docetaxel + cisplatino + fluorouracile
* logrank test senza aggiustamento
** 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/m^2 in studi di fase I. Il profilo cinetico di docetaxel non è dose-dipendente ed è coerente con un modello farmacocinetico a tre compartimenti, con emivite per le fasi α, ß e γ rispettivamente di 4 min., 36 min. e 11,1 ore. La fase tardiva è in parte dovuta ad un efflusso relativamente lento di docetaxel dal compartimento periferico. Dopo la somministrazione di 100 mg/m^2 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. I valori medi di clearance totale e volume di distribuzione allo steady state erano rispettivamente 21 1/h/m^2 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 ^{14}C-docetaxel è stato condotto in tre pazienti con tumore. Docetaxel era eliminato sia nelle urine sia nelle feci tramite metabolismo ossidativo mediato del 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 di un metabolita maggiore 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 il limite superiore normale, associate a fosfatasi alcalina ≥ 2,5 il limite superiore normale), la clearance totale è diminuita in media del 27% (vedere paragrafo 4.2). La clearance di docetaxel non è modificata nei pazienti con ritenzione di fluidi lieve o moderata. Non sono disponibili dati in pazienti con ritenzione idrica grave.

Quando usato in associazione, docetaxel non influenza la clearance della doxorubicina ed 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 è mutageno nel test di

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Ames o nel test di mutazione genica CHO/HGPRT. Questi risultati sono coerenti con l'attività farmacologica di docetaxel.

Reazioni avverse sui testicoli, osservate nel corso di studi di tossicità nei roditori, suggeriscono che docetaxel può danneggiare la fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico anidro
Povidone
Polisorbato 80
Etanolo assoluto

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcini come confezionati per la vendita
24 mesi.

Flaconcini dopo prima apertura
La stabilità chimica, fisica e microbiologica in uso di DOCETAXEL CRINOS dopo prima apertura è stata dimostrata per 28 giorni a 25°C in condizioni di normale illuminazione e a 2-8°C protetto dalla luce.

Dopo diluizione
La soluzione diluita deve essere usata immediatamente dopo ricostituzione. Comunque la stabilità chimica e fisica in uso della soluzione diluita (0,74 mg/ml) con le soluzioni per infusione raccomandate (50 mg/ml (5%) di soluzione glucosata per infusione e 9 mg/ml (0,9%) di soluzione per infusione di cloruro di sodio) è stata dimostrata per 8 ore a 25°C e condizioni di illuminazione normali e per 3 giorni a 2-8°C protetto dalla luce.

Dal punto di vista microbiologico, la soluzione diluita deve essere utilizzata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima dell'utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro incolore del Tipo I chiuso con tappo di gomma bromobutilica (tipo I) sigillato con cappuccio in alluminio con copertura polipropilenica. Il flaconcino sarà confezionato con o senza rivestimento protettivo in plastica.

Confezioni:
1 x 1 ml flaconcino monodose
1 x 4 ml flaconcino monodose
1 x 7 ml flaconcino monodose

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

DOCETAXEL CRINOS è un medicinale antineoplastico e, come con altri composti potenzialmente tossici, va esercitata cautela nel manipolare e nel preparare soluzioni a base di Docetaxel Crinos. La preparazione per

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

la somministrazione di agenti citotossici deve essere fatta solo da personale addestrato nella manipolazione sicura di tali preparati. Prima di iniziare si osservino le linee guida sugli agenti citotossici localmente vigenti. Si raccomanda l'uso di guanti. Se il concentrato di Docetaxel Crinos o la soluzione per infusione dovessero venire in contatto con la cute, lavare immediatamente ed accuratamente con acqua e sapone. Se il concentrato di Docetaxel Crinos o la soluzione per infusione dovessero venire in contatto con le mucose, lavare immediatamente ed accuratamente con acqua.

Preparazione della soluzione per infusione
Per l'ottenimento della dose richiesta per il singolo paziente può essere necessario più di un flaconcino di concentrato per soluzione per infusione di Docetaxel Crinos 20 mg/ml. Basandosi sulla dose richiesta espressa in mg per il paziente, si prelevi asetticamente il volume corrispondente di docetaxel 20 mg/ml da un numero adeguato di flaconcini, usando siringhe graduate munite di ago. Per esempio per una dose di 140 mg di docetaxel si devono prelevare 7 ml di Docetaxel Crinos 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione.

Per dosi di docetaxel al di sotto di 192 mg, si inietti il volume richiesto di Docetaxel Crinos 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione in una sacca o un flacone per infusione da 250 ml che contenga o 250 ml di 50 mg/ml (5%) di soluzione glucosata per infusione, oppure 9 mg/ml (0,9%) di soluzione per infusione di cloruro di sodio. Per dosi al di sopra di 192 mg di docetaxel si richiedono più di 250 ml di soluzione per infusione, in quanto la concentrazione massima di docetaxel è di 0,74 mg per ml di soluzione per infusione.

Agitare manualmente la sacca o il flacone per infusione con movimento rotatorio. La soluzione diluita deve essere usata entro 8 ore e somministrata asetticamente come infusione di un'ora a temperatura ambiente e condizioni normali di illuminazione.

Somministrazione
Relativamente alle istruzioni sulla somministrazione del medicinale vedere il paragrafo 4.2.

Come tutti i preparati parenterali questo medicinale deve essere controllato visivamente prima dell'utilizzo e le soluzioni che dovessero contenere precipitati devono venire scartate.

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

CRINOS S.p.A. Via Pavia, 6 – 20136 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCI

Docetaxel Crinos 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione, 1 flaconcino 1 ml	AIC n. 040623011/M
Docetaxel Crinos 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione, 1 flaconcino 4 ml	AIC n. 040623023/M
Docetaxel Crinos 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione, 1 flaconcino 7 ml	AIC n. 040623035/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

26 Agosto 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agosto 2011

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco