

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO (RCP)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Docetaxel Hikma 20 mg concentrato e solvente per soluzione per infusione
Docetaxel Hikma 80 mg concentrato e solvente per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino monodose di Docetaxel Hikma 20 mg concentrato per infusione contiene 20 mg di docetaxel (anidro). La soluzione viscosa contiene 40 mg/ml di docetaxel (anidro).

Ogni flaconcino monodose di Docetaxel Hikma 80 mg concentrato per infusione contiene 80 mg di docetaxel (anidro). La soluzione viscosa contiene 40 mg/ml di docetaxel (anidro).

Eccipiente: ogni flaconcino monodose di solvente contiene polietilenglicole 400 (13% p/v) in acqua per preparazioni iniettabili.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato e solvente per soluzione per infusione.

Il concentrato è una soluzione viscosa trasparente di colore giallastro/marrone.

Il solvente è una soluzione trasparente e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tumore mammario

Docetaxel Hikma in associazione con la doxorubicina e la ciclofosfamida è indicato come trattamento adiuvante di pazienti affette da tumore mammario operabile con linfonodi positivi.

Docetaxel Hikma in associazione con la doxorubicina è indicato per il trattamento di pazienti con tumore mammario in stadio localmente avanzato o metastatico che non sono state precedentemente trattate con farmaci citotossici per questa malattia.

Docetaxel Hikma in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti con tumore mammario in stadio localmente avanzato o metastatico per le quali è già stata sperimentata senza successo una terapia con farmaci citotossici. I precedenti trattamenti chemioterapici devono aver compreso un'antraciclina o un agente alchilante.

Docetaxel Hikma in associazione con trastuzumab è indicato per il trattamento di pazienti con tumore mammario metastatico che sovra esprimono il gene HER2 e che non sono state precedentemente trattate con la chemioterapia per patologie metastatiche.

Docetaxel Hikma in associazione con capecitabina è indicato per il trattamento di pazienti con tumore mammario in stadio localmente avanzato o metastatico per le quali è già stata sperimentata senza successo una terapia con farmaci citotossici. Il precedente trattamento chemioterapico deve aver compreso un'antraciclina.

Carcinoma del polmone non a piccole cellule

Docetaxel Hikma è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule in stadio localmente avanzato o metastatico sui quali è già stato sperimentato senza successo un precedente trattamento chemioterapico.

Docetaxel Hikma in associazione con cisplatino è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule, non reseccabile, in stadio localmente avanzato o metastatico, che non sono stati precedentemente sottoposti a trattamenti chemioterapici per questa malattia.

Carcinoma della prostata

Docetaxel Hikma in associazione con prednisone o prednisolone è indicato per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma prostatico metastatico refrattario alla terapia ormonale.

Adenocarcinoma gastrico

Docetaxel Hikma 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 non sono stati precedentemente sottoposti a chemioterapia per patologie metastatiche.

Tumore della testa e del collo

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

4. 2 Posologia e modo di somministrazione

Il docetaxel deve essere utilizzato solo in unità specializzate nella somministrazione di farmaci chemioterapici citotossici e unicamente sotto la supervisione di un medico qualificato nella somministrazione di trattamenti chemioterapici antineoplastici (vedi sezione 6.6).

Dose raccomandata

Per il carcinoma mammario, il carcinoma del polmone non a piccole cellule, il carcinoma gastrico e il tumore della testa e del collo è possibile somministrare un pretrattamento a base di un corticosteroide orale (ad es. desametasone 16 mg al giorno in due somministrazioni giornaliere da 8 mg) per 3 giorni a partire dal giorno che precede la somministrazione di docetaxel, salvo controindicazioni (vedere paragrafo 4.4). Per limitare il rischio di tossicità ematologica si può prevedere una profilassi con G-CSF.

Per il carcinoma prostatico, a causa dell'uso concomitante di prednisone o prednisolone, il regime raccomandato di pretrattamento è desametasone 8 mg per via orale, 12 ore, 3 ore e 1 ora prima dell'infusione di docetaxel (vedere paragrafo 4.4).

Docetaxel è somministrato una volta ogni 3 settimane come infusione della durata di un'ora.

Tumore mammario

Nel trattamento adiuvante del tumore mammario operabile, con linfonodi positivi, la dose raccomandata di docetaxel è 75 mg/m² somministrato 1 ora dopo la doxorubicina 50 mg/m² e la ciclofosfamida 500 mg/m², una volta ogni 3 settimane per 6 cicli (vedere anche paragrafo "Aggiustamenti posologici durante il trattamento").

Nel trattamento di pazienti con tumore mammario in stadio localmente avanzato o metastatico, la dose raccomandata di docetaxel è di 100 mg/m² in monoterapia. Nel trattamento di prima scelta, docetaxel 75 mg/m² è somministrato in associazione a doxorubicina 50 mg/m².

In associazione con trastuzumab, la dose raccomandata di docetaxel è 100 mg/m² ogni 3 settimane mentre il trastuzumab è somministrato ogni settimana. Nella sperimentazione pilota, l'infusione iniziale di docetaxel è avvenuta il giorno dopo la somministrazione della prima dose di trastuzumab. Le dosi successive di docetaxel sono state somministrate subito dopo l'infusione di trastuzumab (se la precedente dose di trastuzumab è stata ben tollerata). Per la dose e la somministrazione di trastuzumab, vedere il Riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo a questo medicinale.

In associazione alla capecitabina, la dose raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m² ogni 3 settimane mentre la capecitabina è somministrata a un dosaggio di 1250 mg/m² due volte al giorno (entro mezzogiorno da un pasto) per due settimane seguito da un periodo di interruzione di una settimana. Per il calcolo della dose di capecitabina in base alla superficie corporea, vedere il Riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo a questo farmaco.

Carcinoma del polmone non a piccole cellule

I pazienti naïve trattati con chemioterapia per il carcinoma del polmone non a piccole cellule, il regime posologico raccomandato è: docetaxel 75 mg/m² seguito immediatamente da cisplatino 75 mg/m² somministrato nell'arco di 30-60 minuti. Nel caso di trattamento successivo al fallimento di una precedente terapia con agenti chemioterapici a base di platino, la dose raccomandata è 75 mg/m² in monoterapia.

Carcinoma prostatico

La dose raccomandata di docetaxel è 75 mg/m². Il prednisone o il prednisolone 5 mg sono somministrati per via orale, due volte al giorno, ininterrottamente (vedere sezione 5.1).

Adenocarcinoma gastrico

Il dosaggio raccomandato di docetaxel è 75 mg/m² (infusione della durata di 1 ora) seguito da cisplatino 75 mg/m² (infusione della durata da 1 - 3 ore). Entrambi i farmaci sono somministrati solo il giorno 1, seguiti da 5-fluorouracile 750 mg/m² per giorno, somministrato come infusione continua (24 ore) per 5 giorni, a partire dalla fine dell'infusione di cisplatino. Il trattamento va ripetuto ogni 3 settimane. Prima della somministrazione di cisplatino, i pazienti devono ricevere un pretrattamento con antiemetici e un'adeguata idratazione. Per limitare il rischio di tossicità ematologica si può utilizzare una profilassi con G-CSF (vedi anche la paragrafo "Aggiustamenti posologici durante il trattamento").

Tumore della testa e del collo

Prima e dopo la somministrazione di cisplatino, i pazienti devono ricevere un pretrattamento con antiemetici e un'adeguata idratazione. Per limitare il rischio di tossicità ematologica si può prevedere una profilassi con G-CSF. Tutti i pazienti randomizzati nel braccio di trattamento con docetaxel negli studi TAX 323 e TAX 324, hanno ricevuto una profilassi antibiotica.

- **Chemioterapia induttiva seguita da radioterapia (TAX 323)**
Per il trattamento induttivo del tumore della testa e del collo a cellule squamose (SCCHN) non operabile e in stadio localmente avanzato, il dosaggio raccomandato di docetaxel è 75 mg/m² (infusione da 1 ora) seguito entro 1 ora da cisplatino 75 mg/m² (giorno 1) e da 5-fluorouracile 750 mg/m² /giorno (infusione continua per 5 giorni). Il regime va ripetuto ogni 3 settimane per 4 cicli. La chemioterapia dovrà essere seguita dalla radioterapia.
- **Chemioterapia induttiva seguita da chemioradioterapia (TAX 324)**
Per il trattamento induttivo del tumore della testa e del collo a cellule squamose in stadio localmente avanzato (tecnicamente non resecabile, con poche probabilità di essere asportato chirurgicamente e mirante alla conservazione dell'organo), la dose raccomandata di docetaxel è 75 mg/m² somministrato il giorno 1 con un'infusione endovenosa di 1 ora, seguito da cisplatino 100 mg/m² somministrato con un'infusione della durata di 30 minuti – 3 ore e da 5-fluorouracile 1000

mg/m² /giorno, somministrato come infusione continua dal giorno 1 al giorno 4. Questo regime sarà somministrato ogni 3 settimane per 3 cicli. La chemioterapia dovrà essere seguita dalla chemioradioterapia.

Per eventuali aggiustamenti posologici del cisplatino e del 5-fluorouracile, fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto corrispondente.

Aggiustamenti posologici durante il trattamento

Principi generali

Il docetaxel deve essere somministrato quando la conta dei neutrofili è ≥ 1.500 cellule/mm³. In pazienti che hanno avuto un episodio di neutropenia febbrile, neutrofili < 500 cellule/mm³ per più di una settimana, reazioni cutanee gravi o successive o una neuropatia periferica grave durante la terapia con docetaxel, la dose del farmaco deve essere ridotta da 100 mg/m² a 75 mg/m² e/o da 75 a 60 mg/m². Se le reazioni si manifestano anche con il dosaggio 60 mg/m² sarà necessario interrompere il trattamento.

Terapia coadiuvante per il tumore mammario

Nel corso della sperimentazione pilota in pazienti che hanno ricevuto una terapia coadiuvante per il trattamento del tumore mammario e che hanno manifestato episodi di neutropenia complicata (compresi la neutropenia prolungata, neutropenia febbrile o eventi infettivi) è stato raccomandato di somministrare una copertura profilattica a base di G-CSF (ad es. dal giorno 4 al giorno 11) in tutti i cicli successivi. I pazienti che hanno continuato a manifestare la reazione devono continuare ad assumere G-CSF e devono ridurre la dose di docetaxel a 60 mg/m².

Tuttavia, nella pratica clinica la neutropenia potrebbe manifestarsi prima. Pertanto, l'uso del G-CSF deve essere considerato in funzione del rischio di evento neutropenico per il paziente e delle raccomandazioni attuali. I pazienti che hanno manifestato stomatiti di grado 3 o 4 devono ridurre la dose a 60 mg/m².

In associazione con cisplatino

La dose di docetaxel somministrato nei successivi cicli terapeutici deve essere ridotto a 65 mg/m² nel caso di pazienti trattati con un dosaggio iniziale di docetaxel associato a cisplatino di 75 mg/m² e un nadir della conta piastrinica durante il precedente ciclo terapeutico < 25.000 cellule/mm³, pazienti che hanno manifestato episodi di neutropenia febbrile e pazienti con gravi episodi di tossicità non ematologica. Per eventuali aggiustamenti posologici del cisplatino fare riferimento al corrispondente Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

In associazione con capecitabina

- Per eventuali aggiustamenti posologici della capecitabina fare riferimento al corrispondente Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- In pazienti che manifestano la prima comparsa di tossicità di grado 2 che persiste anche al momento del successivo ciclo di trattamento con docetaxel/capecitabina, ritardare il trattamento fino a quando la tossicità non torna al grado 0-1 e ricominciare dal dosaggio iniziale.
- In pazienti che manifestano la seconda comparsa di tossicità di grado 2 o la prima comparsa di tossicità di grado 3, in qualunque momento del ciclo di trattamento, ritardare il trattamento fino a quando la tossicità non torna al grado 0-1 e ricominciare con un dosaggio di docetaxel di 55 mg/m².
- Per tutti i successivi episodi di tossicità o per eventuali episodi di grado 4, interrompere il trattamento con docetaxel.

Per eventuali aggiustamenti posologici del trastuzumab fare riferimento al corrispondente Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

In associazione con cisplatino e 5-fluorouracile

In caso di comparsa di episodi di neutropenia febbrile, neutropenia prolungata o infezioni neutropeniche nonostante il trattamento con G-CSF, ridurre la dose di docetaxel da 75 a 60 mg/m². Se si manifestano episodi successivi di neutropenia complicata la dose di docetaxel deve essere ridotto da

60 a 45 mg/m². Nel caso di trombocitopenia di grado 4 la dose di docetaxel deve essere ridotta da 75 a 60 mg/m². I pazienti possono essere nuovamente sottoposti al trattamento con docetaxel solo quando i neutrofili tornano a livelli > 1.500 cellule/mm³ e le piastrine a livelli > 100.000 cellule/mm³. Se la tossicità persiste interrompere il trattamento. (Vedere paragrafo sezione 4.4).

Aggiustamenti posologici raccomandati per motivi tossicologici in pazienti trattati con docetaxel in associazione a cisplatino e 5-fluorouracile (5-FU):

Tossicità	Aggiustamento posologico
Diarrea di grado 3	Primo episodio: ridurre del 20% la dose del 5-FU. Secondo episodio: ridurre del 20% la dose di docetaxel.
Diarrea di grado 4	Primo episodio: ridurre del 20% la dose del docetaxel e del 5-FU. Secondo episodio: interrompere il trattamento.
Stomatiti/mucositi di grado 3	Primo episodio: ridurre del 20% la dose del 5-FU. Secondo episodio: interrompere solo il 5-FU per tutti i successivi cicli di trattamento. Terzo episodio: ridurre del 20% la dose del docetaxel.
Stomatiti/mucositi di grado 4	Primo episodio: interrompere solo il 5-FU per tutti i successivi cicli di trattamento. Secondo episodio: ridurre del 20% la dose del docetaxel.

Per eventuali aggiustamenti posologici del cisplatino e del 5-fluorouracile, fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto corrispondente.

Nel corso della sperimentazione pilota sul tumore della testa e del collo a cellule squamose (SCCHN), nei pazienti che hanno manifestato episodi di neutropenia complicata (compresi la neutropenia prolungata, neutropenia febbrile o infezioni) è raccomandato l'uso di G-CSF come copertura profilattica (ad es. dal giorno 6 al giorno -15) in tutti i cicli successivi.

Popolazioni speciali:

Pazienti con insufficienza epatica

In base ai dati di farmacocinetica relativi a un dosaggio di docetaxel di 100 mg/m² in monoterapia, nei pazienti che hanno evidenziato un aumento dei livelli di transaminasi (ALT e/o AST) 1,5 volte superiore al limite superiore dell'intervallo di normalità (ULN) e un valore della fosfatasi alcalina 2,5 volte superiore all'ULN, si raccomanda di ridurre il dosaggio di docetaxel a 75 mg/m² (vedi sezioni 4.4 e 5.2). Nel caso di pazienti con un valore di bilirubina sierica > del limite ULN e/o valori ALT e AST > 3,5 volte il limite ULN associati ad un valore della fosfatasi alcalina > 6 volte il limite ULN, non può essere raccomandata una riduzione del dosaggio e il docetaxel deve essere utilizzato solo se strettamente indicato.

Nella sperimentazione clinica pilota in cui il docetaxel è stato usato in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile nel trattamento di pazienti con adenocarcinoma gastrico, sono stati esclusi i pazienti con valori di ALT e/o AST > 1,5 volte il limite ULN associati a fosfatasi alcalina > 2,5 volte il limite ULN e bilirubina > del limite ULN; per questi pazienti non può essere raccomandata una riduzione del dosaggio e il docetaxel deve essere utilizzato solo se strettamente indicato. Non sono disponibili dati su pazienti con insufficienza epatica affetti da patologie diverse, trattati con docetaxel in associazione ad altri farmaci.

Bambini e adolescenti

L'esperienza clinica sui bambini è limitata.

Anziani

In base ai dati emersi da un'analisi di farmacocinetica della popolazione, non ci sono istruzioni particolari per l'uso del farmaco in pazienti anziani. In associazione alla capecitabina in pazienti di età

uguale o superiore a 60 anni, si raccomanda una riduzione del dosaggio di capecitabina del 75% (vedi il Riassunto delle caratteristiche del prodotto corrispondente).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Docetaxel non deve essere somministrato quando la conta dei neutrofili a inizio studio è < 1.500 cellule/mm³.

Docetaxel non deve essere somministrato a pazienti con grave insufficienza epatica in quanto non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

Le controindicazioni relative ad altri medicinali utilizzati in associazione al docetaxel si applicano anche a quest'ultimo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Nel caso di tumore mammario e carcinoma del polmone non a piccole cellule, un pretrattamento a base di un corticosteroide orale (ad es. desametazone 16 mg al giorno, due somministrazioni giornaliere da 8 mg) per 3 giorni a partire dal giorno che precede la somministrazione di docetaxel (salvo controindicazioni) può ridurre l'incidenza e la gravità della ritenzione di liquidi e delle reazioni di ipersensibilità. Per il carcinoma prostatico, il regime raccomandato di pretrattamento è: desametazone 8 mg, 12 ore, 3 ore e 1 ora prima dell'infusione di docetaxel (vedere paragrafo 4.2).

Ematologia

La neutropenia è la reazione avversa più frequente che si manifesta in seguito a trattamento con docetaxel. Il nadir dei neutrofili è stato registrato a 7 giorni (valore mediano) ma l'intervallo può ridursi in pazienti eccessivamente pretrattati. Su tutti i pazienti trattati con docetaxel devono essere eseguiti frequenti controlli della conta ematica completa. I pazienti possono essere nuovamente trattati con docetaxel quando i neutrofili tornano a livelli ≥ 1.500 cellule/mm³ (vedere paragrafo 4.2).

In caso di neutropenia grave (< 500 cellule/mm³ per 7 giorni o più) durante un ciclo di trattamento con docetaxel, si raccomanda una riduzione del dosaggio del farmaco per i cicli terapeutici successivi o l'uso di idonee misure sintomatiche (vedi sezione 4.2).

In pazienti trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracil (TCF) è stata registrata una riduzione della percentuale di insorgenza di neutropenia febbrile e infezioni neutropeniche quando i pazienti sono sottoposti a profilassi con G-CSF. I pazienti trattati con TCF devono essere sottoposti a profilassi con G-CSF per ridurre il rischio di neutropenia complicata (neutropenia febbrile, neutropenia prolungata o infezioni neutropeniche). I pazienti trattati con TCF devono essere tenuti sotto stretta osservazione (vedere 4.2 e 4.8).

Reazioni di ipersensibilità

I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per rilevare l'eventuale insorgenza di reazioni di ipersensibilità, in modo particolare durante la prima e la seconda infusione. Le reazioni di ipersensibilità possono insorgere pochi minuti dopo l'inizio dell'infusione di docetaxel, pertanto è necessario che siano disponibili strutture per il trattamento di ipotensione e broncospasmo. In caso di reazione di ipersensibilità, la comparsa di sintomi minori quali rossore o reazioni cutanee localizzate non richiedono l'interruzione della terapia. Tuttavia, la comparsa di reazioni gravi, quali grave ipotensione, broncospasmo o eruzione/eritema generalizzato richiedono l'immediata interruzione del trattamento con docetaxel e una terapia appropriata. I pazienti che hanno sviluppato gravi reazioni di ipersensibilità non devono essere esposti nuovamente al docetaxel.

Reazioni cutanee

Sono stati osservati casi di eritema cutaneo localizzato alle estremità (palmi delle mani o piante dei piedi) con edema seguito da desquamazione. Sono stati riportati sintomi gravi quali eruzioni seguite da desquamazioni che hanno reso necessaria l'interruzione o la sospensione del trattamento con docetaxel (vedere paragrafo 4.2).

Ritenzione di liquidi

I pazienti affetti da grave ritenzione di liquidi come versamento pleurico, pericardico e le ascite devono essere tenuti sotto stretto controllo.

Pazienti affetti da compromissione epatica

In pazienti trattati con docetaxel 100 mg/m² in monoterapia, in cui sono stati rilevati livelli di transaminasi (ALT e/o AST) che superano di 1,5 volte il limite ULN associati a concentrazioni di fosfatasi alcalina sierica che superano di 2,5 volte il limite ULN, è stato evidenziato un maggior rischio di reazioni avverse gravi, fino al decesso per tossicità che può avvenire, ad es., per sepsi e emorragia gastrointestinale anche letale, oltre a neutropenia febbrile, infezioni, trombocitopenia, stomatiti e astenia. Pertanto, la dose raccomandata per il docetaxel nel caso di pazienti con valori elevati dei test di funzionalità epatica (LFT) è 75 mg/m² e i LFT devono essere misurati all'inizio dello studio e prima di ogni ciclo di terapia, (vedere paragrafo 4.2).

Nel caso di pazienti con livelli di bilirubina sierica > del limite ULN e/o valori ALT e AST > 3,5 volte il limite ULN associati a livelli di fosfatasi alcalina > 6 volte il limite ULN, non può essere raccomandata una riduzione della dose e il docetaxel deve essere utilizzato solo se strettamente indicato.

Nello studio clinico registrativo in cui il docetaxel è stato usato in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile nel trattamento di pazienti con adenocarcinoma gastrico, sono stati esclusi i pazienti con valori di ALT e/o AST > 1,5 volte il limite ULN associati a fosfatasi alcalina > 2,5 volte il limite ULN e bilirubina > del limite ULN; per questi pazienti non può essere raccomandata una riduzione della dose e il docetaxel deve essere utilizzato solo se strettamente indicato. Non sono disponibili dati su pazienti con compromissione epatica trattati con docetaxel in associazione ad altri farmaci nelle altre indicazioni.

Pazienti con insufficienza renale

Non sono disponibili dati sull'uso del docetaxel in pazienti con una grave insufficienza renale.

Sistema nervoso

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

Tossicità cardiaca

Casi di insufficienza cardiaca sono stati osservati in pazienti trattati con docetaxel in associazione con trastuzumab, in modo particolare dopo un trattamento chemioterapico con antracicline (doxorubicina o epirubicina). Questa può essere da moderato a grave ed è stato associato al decesso (vedere paragrafo sezione 4.8).

Quando i pazienti sono candidati per il trattamento con docetaxel in associazione con trastuzumab, devono essere sottoposti a una valutazione iniziale dell'attività cardiaca. La funzionalità cardiaca dovrà essere tenuta sotto controllo durante tutto il trattamento (ad es. un controllo ogni tre mesi) per identificare i pazienti che potrebbero sviluppare uno scompenso cardiaco. Per maggiori informazioni fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto del trastuzumab.

Altro

Sia gli uomini che le donne devono utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e, per gli uomini, almeno per altri 6 mesi dopo la sospensione della terapia (vedi sezione 4.6).

Ulteriori precauzioni da adottare quando il farmaco è utilizzato nel trattamento coadiuvante del tumore mammario

Neutropenia complicata

Nel caso di pazienti con neutropenia complicata (neutropenia prolungata, neutropenia febbrile o infezioni) è necessario prendere in considerazione l'ipotesi di una profilassi con G-CSF e una riduzione del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni gastrointestinali

Sintomi come dolore e tensione addominale precoce, febbre e diarrea, associati o meno a neutropenia, possono essere manifestazioni precoci di una grave tossicità gastrointestinale e devono essere valutati e trattati tempestivamente.

Insufficienza cardiaca congestizia

Durante il trattamento e nel periodo di follow-up è necessario controllare i pazienti per evidenziare tempestivamente l'eventuale insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia.

Leucemia

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

Pazienti con almeno 4 linfonodi positivi

Il rapporto rischio/beneficio del trattamento TAC in pazienti con almeno 4 linfonodi positivi non è stato definito completamente nell'analisi ad interim (vedere paragrafo 5.1).

Anziani

Non sono disponibili dati su pazienti con più di 70 anni trattati con docetaxel associato a doxorubicina e ciclofosfamide.

Su 333 pazienti trattati con docetaxel ogni tre settimane nell'ambito di uno studio sul carcinoma prostatico, 209 avevano più di 65 anni e 68 più di 75 anni. In pazienti trattati con docetaxel ogni tre settimane, sono stati riportati casi di alterazioni a carico delle unghie correlabili al trattamento con una percentuale $\geq 10\%$ in pazienti di età superiore a 65 anni rispetto ai pazienti più giovani. Sintomi quali febbre, diarrea, anoressia e edema periferico riconducibili al trattamento si sono manifestati con un'incidenza $\geq 10\%$ in pazienti con più di 75 anni rispetto a pazienti con meno di 65 anni.

Tra i 300 pazienti che hanno partecipato allo studio sul carcinoma gastrico (221 nella fase III e 79 nella fase II) trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile, 74 avevano più di 65 anni e 4 più di 75 anni. L'incidenza di eventi avversi gravi è risultata maggiore nei pazienti più anziani rispetto a quelli più giovani. L'incidenza dei seguenti eventi avversi (di tutti i gradi) è risultata $\geq 10\%$ in pazienti con più di 65 anni rispetto ai pazienti più giovani: letargia, stomatite, infezione neutropenica.

I pazienti anziani trattati con TCF devono essere tenuti sotto stretta osservazione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati eseguiti studi clinici formali per valutare le interazioni del docetaxel con altri medicinali.

In studi condotti *in vitro* è stato dimostrato che il docetaxel può essere modificato dalla somministrazione concomitante di composti che inducono, inibiscono o sono metabolizzati dal citocromo P450-3° (e che possono inibire l'enzima con meccanismo di competizione) quali ciclosporina, terfenadina, ketoconazolo, eritromicina e troleandomicina. Pertanto è necessario fare

particolare attenzione quando questi farmaci sono utilizzati come terapia concomitante in quanto è possibile che si verifichi una significativa interazione.

Il docetaxel è fortemente legato alle proteine (> 95%). Sebbene la possibile interazione del docetaxel con gli altri farmaci somministrati contemporaneamente non sia stata formalmente indagata *in vivo*, le interazioni *in vitro* con agenti ad alta affinità di legame con le proteine (ad es. l'eritromicina, la difenidramina, il propranololo, il propafenone, la fenitoina, il salicilato, il sulfametoxazolo e il valproato di sodio non sembrano aver modificato la capacità del docetaxel di legarsi alle proteine. Allo stesso modo, anche il desametazone non ha influenzato il legame tra il docetaxel e le proteine. Il docetaxel non ha influenzato il legame della digitossina.

Le proprietà farmacocinetiche di docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamide non sono state influenzate dalla co-somministrazione. I pochi dati derivanti da un unico studio non controllato suggeriscono l'esistenza di un'interazione tra il docetaxel e il carboplatino. Quando è somministrato in associazione al docetaxel, la clearance del carboplatino è risultata > 50% rispetto ai valori riportati precedentemente per il carboplatino in monoterapia.

Le proprietà farmacocinetiche del docetaxel in presenza di prednisone sono state studiate in pazienti affetti da carcinoma prostatico metastatico. Il docetaxel è metabolizzato dal CYP3A4 e mentre è noto che il prednisone induce il CYP3A4. Non è stato osservato un effetto statisticamente significativo del prednisone sulle proprietà farmacocinetiche del docetaxel.

Il docetaxel deve essere somministrato con particolare attenzione in pazienti trattati contemporaneamente con potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. inibitori delle proteasi come il ritonavir, gli antifungini azolici come il chetoconazolo o l'itraconazolo). Uno studio sulle interazioni tra farmaci eseguito su pazienti trattati con chetoconazolo e docetaxel ha evidenziato una riduzione del 50% della clearance del docetaxel ad opera del chetoconazolo, probabilmente perchè il metabolismo del docetaxel coinvolge il CYP3A4 come principale (unica) via metabolica. Una minore tolleranza del docetaxel può essere osservata anche a dosaggi inferiori.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non vi sono informazioni sull'uso del docetaxel durante la gravidanza. Il docetaxel ha evidenziato un'attività tossica su embrione e feto in conigli e ratti; il farmaco, inoltre, riduce la fertilità nei ratti. Come altri medicinali citotossici, se assunto durante la gravidanza può danneggiare il feto. Pertanto, tale farmaco non deve essere utilizzato in gravidanza a meno che questo non sia espressamente indicato.

Donne in età fertile/contraccezione:

Alle donne in età fertile trattate con docetaxel deve essere consigliato di evitare eventuali gravidanze e di informare immediatamente il medico che si occupa del loro trattamento qualora ciò si dovesse verificare.

Durante il trattamento è necessario utilizzare un metodo contraccettivo efficace.

In studi non clinici, il docetaxel ha evidenziato effetti genotossici e la capacità di alterare la fertilità maschile (vedi sezione 5.3).

Pertanto, si consiglia agli uomini trattati con docetaxel di non mettere al mondo figli durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo la sospensione della terapia e di chiedere informazioni sulla conservazione dello sperma prima del trattamento.

Allattamento:

Il docetaxel è una sostanza lipofila ma non è noto se è escreto nel latte umano. Di conseguenza, a causa del rischio potenziale di reazioni avverse nei neonati, l'allattamento al seno deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con docetaxel.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Reazioni avverse possibilmente o probabilmente correlate alla somministrazione del docetaxel sono state ottenute in:

- 1312 e 121 pazienti trattati con 100 mg/m² e 75 mg/m² di docetaxel rispettivamente, in monoterapia.
- 258 pazienti trattati con docetaxel in associazione con doxorubicina.
- 406 pazienti trattati con docetaxel in associazione con cisplatino.
- 92 pazienti trattati con docetaxel in associazione con trastuzumab.
- 255 pazienti trattati con docetaxel in associazione con capecitabina.
- 332 pazienti trattati con docetaxel in associazione con prednisone o prednisolone (sono stati riscontrati eventi avversi clinicamente importanti correlati al trattamento).
- 744 pazienti trattati con docetaxel in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide (sono stati riscontrati eventi avversi clinicamente importanti correlati al trattamento).
- 300 pazienti con adenocarcinoma gastrico (221 pazienti nella fase III e 79 pazienti nella fase II dello studio) trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (sono stati riscontrati eventi avversi clinicamente importanti correlati al trattamento).
- 174 e 251 pazienti con tumore della testa e del collo trattati con docetaxel in associazione con cisplatino and 5-fluorouracile (sono stati riscontrati eventi avversi clinicamente importanti correlati al trattamento).

Queste reazioni sono state descritte utilizzando i Criteri comuni di tossicità dell'istituto nazionale del cancro (NCI) (grado 3 = G3; grado 3 - 4 = G3/4; grado 4 = G4) e i termini COSTART. Le frequenze sono definite come: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); molto rari ($< 1/10,000$).

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

Le reazioni avverse del docetaxel in monoterapia, riportate con più comunemente sono: neutropenia (reversibile e non cumulativa; il giorno mediano al nadir è 7 giorni e il valore mediano della durata della neutropenia grave (< 500 cellule/mm³) è stato 7 giorni), anemia, alopecia, nausea, vomito, stomatite, diarrea e astenia. La gravità degli eventi avversi ascrivibili al trattamento con docetaxel può aumentare quando il farmaco è somministrato in associazione con altri agenti chemioterapici.

Di seguito sono riportati gli eventi avversi (di tutti i gradi) riportati in più del 10% dei pazienti trattati con docetaxel in associazione con trastuzumab. È stata riscontrata una maggiore incidenza di eventi avversi gravi (SAE) (40% vs. 31%) e di eventi avversi (AE) di grado 4 (34% vs. 23%) nel braccio di trattamento docetaxel più trastuzumab rispetto al docetaxel in monoterapia.

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati più frequenti ($\geq 5\%$) correlabili al trattamento con docetaxel in associazione con capecitabina, rilevati in una sperimentazione di fase III in pazienti con tumore mammario già trattate senza successo con antracicline (vedi Riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo alla capecitabina).

Le reazioni avverse riportate di seguito sono osservate frequentemente con docetaxel:

Patologie del sistema nervoso

Lo sviluppo di una grave neurotossicità periferica rende necessaria una riduzione del dosaggio (vedere paragrafo 4.2 e 4.4). Segni neuro-sensoriali da lievi a moderati sono caratterizzati da parestesia, disestesia o dolore (compreso il bruciore). Gli eventi neuro-motori sono caratterizzati prevalentemente da debolezza.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Sono state osservate reazioni cutanee reversibili, generalmente da lievi a moderate. Tali reazioni erano caratterizzate eruzioni cutanee, comprese le eruzioni localizzate prevalentemente su piedi e mani (anche sindromi gravi delle mani e dei piedi), ma anche sulle braccia, sul viso o sul torace, frequentemente associate a prurito. Le eruzioni generalmente si sono manifestate entro una settimana dall'infusione di docetaxel. Meno frequentemente sono stati riportati sintomi gravi (ad es. eruzioni seguite da desquamazione) che raramente hanno reso necessario l'interruzione o la sospensione del trattamento con docetaxel (vedere 4.2 e 4.4). Anomalie gravi delle unghie sono caratterizzate da ipo o iperpigmentazione e talvolta sono associate a dolore e onicolisi.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Le reazioni al sito di infusione sono risultate generalmente lievi e riconducibili a iperpigmentazione, infiammazione, arrossamento o disidratazione cutanea, flebite o stravasò e gonfiore delle vene.

L'accumulo di liquidi comprende eventi quali edema periferico e, meno frequentemente, versamento pleurico, pericardico, asciti e aumento di peso. L'edema periferico generalmente inizia a livello delle estremità inferiori e può diventare generalizzato con un aumento di peso di 3 kg o più. L'accumulo di liquidi è un evento cumulativo in termini di incidenza e gravità (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi del sistema immunitario

Le reazioni di ipersensibilità generalmente si sono manifestate pochi minuti dopo l'inizio dell'infusione di docetaxel e sono state solitamente da lievi a moderate. I sintomi riportati più frequentemente sono stati: arrossamento, eruzioni cutanee accompagnate o meno da prurito, oppressione toracica, mal di schiena, dispnea e febbre o brividi. Le reazioni gravi sono state caratterizzate da ipotensione e/o broncospasmo oppure eruzione/eritema generalizzato (vedere paragrafo 4.4).

Docetaxel per infusione da 100 mg/m² in monoterapia

Classi sistemiche organiche MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% di pazienti	Reazioni avverse comuni ≥ 1 e < 10% di pazienti	Reazioni avverse non comuni ≥ 0,1 e < 1% di pazienti
Esami diagnostici		Aumento della bilirubina ematica (< 5%) - G3/4 ; aumento della fosfatasi alcalina ematica (< 4%) - G3/4 ; aumento AST (< 3%) - G3/4 ; aumento ALT (< 2%) - G3/4	
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4: 0,7%)	Insufficienza cardiaca

Classi sistematiche organiche MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% di pazienti	Reazioni avverse comuni ≥ 1 e < 10% di pazienti	Reazioni avverse non comuni ≥ 0,1 e < 1% di pazienti
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 76,4%); anemia (G3/4: 8,9%); neutropenia febbrile	Trombocitopenia (G4: 0,2%)	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3: 4,1%); neuropatia motoria periferica (G3/4: 4%); Disgeusia (grave: 0,07%)		
Patologie respiratorie, toraciche mediastiniche	Dispnea (grave: 2,7%)		
Patologie gastrointestinali	Stomatite (G3/4: 5,3%); diarrea (G3/4: 4%); nausea (G3/4: 4%); vomito (G3/4: 3%)	Coprostasi (grave: 0,2%); dolore addominale (grave: 1%); emorragia gastrointestinale (grave: 0,3%)	Esofagite (grave: 0,4%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; reazioni cutanee (G3/4: 5,9%); anomalie delle unghie (gravi: 2,6%)		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (grave: 1,4%)	Artralgia	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia		
Infezioni e infestazioni	Infezioni (G3/4: 5,7%); compresse sepsi e polmonite, letali nell'1,7% dei casi)	Infezioni associate a neutropenia di grado G4 (G3/4: 4,6%)	
Patologie vascolari		Ipotensione; ipertensione; emorragia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Ritenzione di liquidi (6,5%); astenia (grave: 11,2%); dolore	Reazione al sito di infusione; dolore toracico non cardiaco (grave: 0,4%)	
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (G3/4: 5,3%)		

Patologie del sistema emolinfopoietico Rari: Episodi di sanguinamento associati a trombocitopenia di grado 3/4.

Patologie del sistema nervoso

I dati di reversibilità sono disponibili per il 35,3% dei pazienti che hanno sviluppato episodi di neurotossicità riconducibili al trattamento con docetaxel 100 mg/m² in monoterapia. Gli eventi sono risultati reversibili in modo spontaneo entro 3 mesi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto rari: un caso di alopecia non-reversibile al termine dello studio. Il 73% delle reazioni cutanee sono risultate reversibili entro 21 giorni.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Il valore cumulativo mediano del farmaco assunto fino al termine del trattamento è risultato superiore a 1.000 mg/m² e il valore mediano del tempo necessario per ottenere la reversibilità dell'accumulo di liquidi è stato di 16,4 settimane (intervallo tra 0 a 42 settimane). L'insorgenza di ritenzione da moderata a grave è ritardata in pazienti sottoposti a pretrattamento (valore mediano cumulativo della dose: 818,9 mg/m²) rispetto a pazienti non sottoposti a pretrattamento (valore mediano cumulativo della dose: 489,7 mg/m²); tuttavia, è stata riportata in alcuni pazienti durante i primi cicli di terapia.

Docetaxel per infusione da 75 mg/m² in monoterapia

Classi sistemiche organiche MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% di pazienti	Reazioni avverse comuni ≥ 1 e < 10% di pazienti
Esami diagnostici		Aumento della bilirubina ematica (< 2%) – G3/4
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%)	Coprostasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; reazioni cutanee (G3/4: 0,8%)	Anomalie delle unghie (gravi: 0,8%)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	
Infezioni e infestazioni	Infezioni (G3/4: 5%)	
Patologie vascolari		Ipotensione
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (grave: 12,4%); ritenzione di liquidi (grave: 0,8%); dolore	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (non grave)

Docetaxel per infusione da 75 mg/m² in associazione con doxorubicina

Classi sistemiche organiche MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% di pazienti	Reazioni avverse comuni ≥ 1 e < 10% di pazienti	Reazioni avverse non comuni ≥ 0,1 e < 1% di pazienti
Esami diagnostici		Aumento della bilirubina ematica (< 2,5%) - G3/4 ; aumento della fosfatasi alcalina ematica (< 2,5%) - G3/4	Aumento AST (< 1%) - G3/4; aumento ALT (< 1%) - G3/4
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%)		
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%); coprostasi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; anomalie delle unghie (gravi: 0,4%); reazione cutanea (non grave)		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	
Infezioni e infestazioni	Infezioni (G3/4: 7,8%)		
Patologie vascolari			Ipotensione
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (grave: 8,1%); ritenzione di liquidi (grave: 1,2%); dolore	Reazione al sito di infusione	

Classi sistematiche organiche MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% di pazienti	Reazioni avverse comuni ≥ 1 e < 10% di pazienti	Reazioni avverse non comuni ≥ 0,1 e < 1% di pazienti
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (G3/4: 1,2%)	

Docetaxel per infusione da 75 mg/m² in associazione con cisplatino

Classi sistematiche organiche MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% di pazienti	Reazioni avverse comuni ≥ 1 e < 10% di pazienti	Reazioni avverse non comuni ≥ 0,1 e < 1% di pazienti
Esami diagnostici		Aumento della bilirubina ematica (< 2,1%) - G3/4; aumento ALT (< 1,3%) - G3/4	Aumento AST (< 0,5%) - G3/4; aumento della fosfatasi alcalina ematica (< 0,3%) - G3/4;
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%)	Coprostasi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; anomalie delle unghie (gravi: 0,7%); reazioni cutanee (G3/4: 0,2%)		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (grave: 0,5%)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia		
Infezioni e infestazioni	Infezioni (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 di liquidi (grave: 0,7%); Febbre (G3/4: 1,2%)	Reazione al sito di infusione; Dolore	
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (G3/4: 2,5%)		

Docetaxel per infusione da 100 mg/m² in associazione con trastuzumab

Classi sistemiche organiche MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% di pazienti	Reazioni avverse comuni ≥ 1 e < 10% di pazienti
Esami diagnostici	Aumento di peso	
Patologie cardiache		Insufficienza cardiaca
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 32%); neutropenia febbrile (compresa la neutropenia associata a febbre e all'uso di antibiotici) o sepsi neutropenica	
Patologie del sistema nervoso	Parestesia; emicrania; disgeusia; ipoestesia	
Patologie dell'occhio	Aumento della lacrimazione; congiuntivite	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi; dolore faringolaringeo; nasofaringite; dispnea; tosse; rinorrea	
Patologie gastrointestinali	Nausea; diarrea; vomito; coprostasi; stomatite; dispepsia; dolore addominale	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; eritema; eruzione cutanea; anomalie delle unghie	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia; artralgia; dolore alle estremità; dolore alle ossa; mal di schiena	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	
Patologie vascolari	Linfoedema	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia; edema periferico; piresia; affaticamento; infiammazione delle mucose; dolore; malessere di tipo influenzale; dolore toracico; brividi	Letargia
Disturbi psichiatrici	Insomnia	

Patologie cardiache:

Nel 2,2% dei pazienti trattati con docetaxel più trastuzumab sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca sintomatica rispetto allo 0% riportato in pazienti trattati con docetaxel in monoterapia. Nel

braccio di trattamento con docetaxel associato al trastuzumab, il 64% dei pazienti sono stati prima trattati con antraciclina come terapia coadiuvante mentre nel braccio di trattamento con docetaxel in monoterapia ne sono stati trattati solo il 55%.

Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comuni: la tossicità ematologica è aumentata in pazienti trattati con trastuzumab e docetaxel rispetto a quelli trattati con docetaxel in monoterapia (32% di neutropenia di grado 3/4 versus 22%, in base al criterio NCI-CTC). Si noti che il dato potrebbe essere sottostimato in quanto è dimostrato che il docetaxel in monoterapia a un dosaggio di 100 mg/m² induce neutropenia nel 97% dei pazienti con il 76% dei casi di grado 4 (in base alle conte ematiche del nadir). Anche l'incidenza di neutropenia febbrile/sepsi neutropenica è risultata maggiore in pazienti trattati con erceptina associata a docetaxel (23% versus 17% dei pazienti trattati con docetaxel in monoterapia).

Agenzia Italiana del Farmaco

Docetaxel per infusione da 75 mg/m² in associazione con capecitabina

Classi sistemiche organiche MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% di pazienti	Reazioni avverse comuni ≥ 1 e < 10% di pazienti
Esami diagnostici		Aumento di peso; aumento della bilirubina ematica (G3/4: 9% –
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopenia (G3/4: 3%)
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: < 1%); parestesia (G3/4: < 1%)	Vertigini; emicrania (G3/4: < 1%); neuropatia periferica
Patologie dell'occhio	Aumento della lacrimazione	
Patologie respiratorie, toraciche 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%); coprostasi (G3/4: 1%); dolore addominale (G3/4: 2%); dispepsia	Dolore nella parte alta dell'addome; secchezza delle fauci
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Sindrome delle mani e dei piedi (G3/4: 24%); alopecia (G3/4: 6%); alterazioni delle unghie (G3/4: 2%)	Dermatite; eruzione eritematosa (G3/4: < 1%); scolorimento delle unghie; onicolisi (G3/4: 1%)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (G3/4: 2%); artralgia (G3/4: 1%)	Dolore alle estremità (G3/4: < 1%); mal di schiena (G3/4: 1%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 1%); perdita dell'appetito	Disidratazione (G3/4: 2%)
Infezioni e 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 per infusione da 75 mg/m² in associazione con prednisone o prednisolone

Classi sistematiche organiche MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% di pazienti	Reazioni avverse comuni ≥ 1 e < 10% di pazienti
Patologie cardiache		Riduzione della funzionalità cardiaca del ventricolo sinistro (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 periferica sensoriale (G3/4: 1,2%); disgeusia (G3/4: 0%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4: 0%)
Patologie dell'occhio		Riduzione della lacrimazione (G3/4: 0,6%)
Patologie respiratorie, toraciche 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; anomalie delle unghie (non gravi)	Eruzione esfoliativa (G3/4: 0,3%)
Patologie del sistema muscoloscheletrico 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 e infestazioni	Infezioni (G3/4: 3,3%)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento (G3/4: 3,9%); ritenzione di liquidi (grave: 0,6%)	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (G3/4: 0,6%)

Docetaxel per infusione da 75 mg/m² in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide

Classi sistematiche organiche MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% di pazienti	Reazioni avverse comuni ≥ 1 e < 10% di pazienti	Reazioni avverse non comuni ≥ 0,1 e < 1% di pazienti
Esami diagnostici	Aumento o riduzione del peso (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 periferica sensoriale (G3/4: 0%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4: 0%); neurcorticale (G3/4: 0,3%); neurocerebellare (G3/4: 0,1%)	Sincope (G3/4: 0%)
Patologie dell'occhio		Disturbi della lacrimazione (G3/4: 0,1%); congiuntivite (G3/4: 0,3%)	
Patologie respiratorie, toraciche 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%); coprostasi (G3/4: 0,4%)	Dolore addominale (G3/4: 0,5%)	Colite/enterite/perforazione dell'intestino crasso
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; tossicità cutanea (G3/4: 0,7%); alterazioni 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 e infestazioni	Infezioni (G3/4:		

	3,2%); infezione neutropenica. Non sono stati riportati casi di decesso per sepsi.		
Patologie vascolari	Vasodilatazione (G3/4: 0,9%)	Ipotensione (G3/4: 0%)	Flebite (G3/4: 0%); linfoedema (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 Sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca congestizia (Congestive Heart Failure - CHF) (2,3% al follow-up a 70 mesi – valore mediano). Un paziente in ogni braccio di trattamento è deceduto per insufficienza cardiaca.

Patologie del sistema nervoso

Al follow-up intermedio a 55 mesi sono stati riportati 9 casi di neuropatia sensoriale periferica contro i 73 casi riportati alla fine del trattamento chemioterapico.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Al follow-up intermedio a 55 mesi sono stati riportati 22 casi di alopecia contro i 687 casi riportati alla fine del trattamento chemioterapico.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Al follow-up intermedio a 55 mesi sono stati riportati 18 casi di edema periferico contro i 112 casi riportati alla fine del trattamento chemioterapico.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Al follow-up intermedio a 55 mesi sono stati riportati 133 casi di amenorrea contro i 233 casi riportati alla fine del trattamento chemioterapico.

Docetaxel per infusione da 75 mg/m² in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile per il trattamento dell'adenocarcinoma gastrico

Classi sistemiche organiche MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% di pazienti	Reazioni avverse comuni ≥ 1 e < 10% di pazienti
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 periferica sensoriale (G3/4: 8,7%)	Vertigini (G3/4: 2,3%); neuropatia motoria periferica (G3/4: 1,3%)
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione (G3/4: 0%)

Classi sistematiche organiche MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% di pazienti	Reazioni avverse comuni ≥ 1 e < 10% di pazienti
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Riduzione della capacità uditiva (G3/4: 0%)
Patologie gastrointestinali	Diarrea (G3/4: 19,7%); nausea (G3/4: 16%); stomatite (G3/4: 23,7%); vomito (G3/4: 14,3%)	Coprostasi (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 con prurito (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 e infestazioni	Infezione neutropenica; Infezioni (G3/4: 11,7%)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Letargia (G3/4: 19,0%); febbre (G3/4: 2,3%); ritenzione di liquidi (grave/potenzialmente letale 1%)	
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (G3/4: 1,7%)	

Patologie del sistema emolinfopoietico Casi di neutropenia febbrile e infezione neutropenica sono stati riportati nel 17,2% e 13,5% di pazienti rispettivamente, indipendentemente dall'uso di G-CSF. Il G-CSF è stato utilizzato per la profilassi secondaria nel 19,3% di pazienti (10,7% dei cicli). Casi di neutropenia febbrile e infezione neutropenica sono stati riportati rispettivamente nel 12,1% e 3,4% di pazienti sottoposti a profilassi con G-CSF e nel 15,6% e 12,9% di pazienti senza profilassi con G-CSF (vedi sezione 4.2).

Docetaxel per infusione da 75 mg/m² in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile per il trattamento del tumore della testa e del collo

- Chemioterapia induttiva seguita da radioterapia (TAX 323)

Classi sistematiche organiche MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% di pazienti	Reazioni avverse comuni ≥ 1 e < 10% di pazienti	Reazioni avverse non comuni ≥ 0,1 e < 1% di pazienti
Esami diagnostici		Aumento di peso	
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	

Classi sistemiche organiche MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% di pazienti	Reazioni avverse comuni ≥ 1 e < 10% di pazienti	Reazioni avverse non comuni ≥ 0,1 e < 1% di pazienti
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia/Parosmia; neuropatia sensoriale periferica (G3/4; 0,6%)	Vertigini	
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione; congiuntivite	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Riduzione della capacità uditiva	
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4; 0,6%); stomatite (G3/4; 4,0%); diarrea (G3/4; 2,9%); vomito (G3/4; 0,6%)	Coprostasi; esofagite/disfagia/odinofagia (G3/4; 0,6%); dolore addominale; dispepsia; emorragia gastrointestinale (G3/4; 0,6%)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia (G3/4; 10,9%)	Eruzione associata a prurito; secchezza cutanea; 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 e infestazioni	Infezioni (G3/4; 6,3%); infezione neutropenica		
Neoplasmi benigni, maligni e non specificati (incluso cisti e polipi)		Dolore da cancro (G3/4; 0,6%)	
Patologie vascolari		Disturbo del sistema 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 di liquidi; edema		
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (non grave)	

- Chemioterapia induttiva seguita da chemioradioterapia (TAX 324)

Classi sistemiche organiche MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% di pazienti	Reazioni avverse comuni ≥ 1 e < 10% di pazienti	Reazioni avverse non comuni ≥ 0,1 e < 1% di pazienti
Esami diagnostici	Riduzione del peso;		Aumento del peso
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4; 2,0%)	Ischemia miocardica
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%)	Vertigini (G3/4; 2,0%); neuropatia motoria periferica (G3/4; 0,4%)	
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione	Congiuntivite
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Riduzione della capacità uditiva (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%); coprostasi (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 associata a prurito	Secchezza cutanea; desquamazione	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia (G3/4; 0,4%)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4; 12,0%)		
Infezioni e infestazioni	Infezioni (G3/4; 3,6%)	Infezione neutropenica	
Neoplasmi benigni, maligni e non specificati (incluso cisti e polipi)		Dolore da cancro (G3/4; 1,2%)	
Patologie vascolari			Disturbi del sistema venoso
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Letargia (G3/4; 4,0%); piressia (G3/4; 3,6%); ritenzione di liquidi (G3/4; 1,2);		

Classi sistemiche organiche MedDRA	Reazioni avverse molto comuni ≥ 10% di pazienti	Reazioni avverse comuni ≥ 1 e < 10% di pazienti	Reazioni avverse non comuni ≥ 0,1 e < 1% di pazienti
	edema (G3/4; 1,2%)		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità

Esperienza post-marketing

Patologie cardiache

Sono stati riportati casi (rari) di infarto del miocardio.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Sono stati riportati casi di soppressione di midollo osseo e altre reazioni avverse di natura ematologica. Sono stati riportati casi di coagulazione intravascolare disseminata (CID), spesso associata a sepsi o insufficienza multiorgano.

Patologie del sistema nervoso

Sono stati riportati casi (rari) di convulsioni o perdita di coscienza transitoria riconducibili alla somministrazione di docetaxel. Talvolta queste reazioni si manifestano durante l'infusione del prodotto medicinale.

Patologie dell'occhio

Sono stati riportati casi (molto rari) di disturbi transitori della vista (bagliori, lampi di luce, scotoma) che si manifestano durante l'infusione del medicinale e sono associati a reazioni di ipersensibilità. Tali eventi sono solitamente reversibili in seguito a interruzione dell'infusione. Sono stati riportati casi di lacrimazione associata o meno a congiuntivite, oltre a casi di ostruzione del dotto lacrimale con conseguente eccessiva lacrimazione.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Sono stati riportati casi rari di ototossicità, riduzione della capacità uditiva e/o perdita dell'udito.

Patologie respiratorie, toraciche mediastiniche

Sono stati riportati casi rari di sindrome da distress respiratorio acuto, polmonite interstiziale e fibrosi polmonare. Sono stati riportati casi rari di polmonite da radiazioni in pazienti trattati contemporaneamente con radioterapia.

Patologie gastrointestinali

Sono stati riportati casi rari di disidratazione conseguente a eventi gastrointestinali, perforazione gastrointestinale, colite ischemica, colite e enterocolite neutropenica. Sono stati riportati casi (rari) di ostruzione dell'ileo e ostruzione intestinale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

In pazienti trattati con docetaxel sono stati riportati casi molto rari di lupus eritematoso cutaneo e eruzioni bollose quali eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica. In alcuni casi i fattori concomitanti possono aver contribuito allo sviluppo di tali effetti. Durante il trattamento con docetaxel, sono state segnalate manifestazioni simili alla sclerodermia di solito precedute da linfo-edema periferico

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

Sono stati riportati casi (molto rari) di leucemia mieloide acuta e sindrome mielodisplastica riconducibili al trattamento con docetaxel associato ad altri agenti chemioterapici e/o a radioterapia.

Patologie vascolari

Sono stati riportati casi (rari) di eventi tromboembolici venosi.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Sono stati riportati raramente fenomeni di «recall» da radiazione.

Laritenzione di liquidi non è stato accompagnato da episodi acuti di oliguria o ipotensione. Sono stati riportati casi rari di disidratazione e edema polmonare.

Disturbi del sistema immunitario

Sono stati riportati alcuni casi di shock anafilattico, talvolta letale.

Patologie epatobiliari

Sono stati riportati casi (molto rari) di eptite talvolta letale, prevalentemente in pazienti con disturbi epatici pregressi.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati pochi casi di sovradosaggio. Non è noto un antidoto specifico per il sovradosaggio da docetaxel. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere ricoverato in un'unità specializzata per il controllo delle funzioni vitali. In caso di sovradosaggio, ci si può aspettare l'esacerbazione degli eventi avversi. Le complicazioni primarie anticipate del sovradosaggio consistono nella soppressione del midollo osseo, neurotossicità periferica e mucosite. I pazienti devono essere sottoposti prima possibile a un trattamento con G-CSF, appena identificato il sovradosaggio. Se necessario, devono essere prese anche altre misure appropriate per il trattamento dei sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Codice ATC: L01CD 02

Dati preclinici

Docetaxel è un agente antineoplastico che agisce promuovendo l'assemblaggio della tubulina in microtubuli stabili e inibendone il disassemblaggio con conseguente notevole riduzione della tubulina libera. Il legame del docetaxel con i microtubuli non altera il numero di protofilamenti.

In vitro è stato dimostrato che il docetaxel distrugge la rete di microtubuli nelle cellule, essenziale per l'interfase e la mitosi, due fasi del ciclo vitale cellulare.

Il docetaxel è risultato citotossico *in vitro* contro diverse linee cellulari tumorali, umane e murine, e contro cellule di tessuto tumorale fresco in saggi clonogenici. Il docetaxel raggiunge elevate concentrazioni intracellulari con un elevato tempo di permanenza nella cellula. Inoltre, il farmaco è risultato attivo su alcune ma non tutte le linee cellulari che sovra-esprimono la p-glicoproteina, codificata dal gene della multifarmaco-resistenza. *In vivo*, il docetaxel è classificato come farmaco indipendente con un ampio spettro di attività antitumorali contro tumori avanzati murini e umani innestati.

Dati clinici

Tumore mammario

Docetaxel Hikma in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide: terapia coadiuvante

I dati raccolti nel corso di una sperimentazione multicentrica, randomizzata, in aperto supportano l'uso del docetaxel per il trattamento coadiuvante di pazienti con tumore mammario operabile, linfonodi positivi e KPS \geq 80%, di età compresa tra 18 e 70 anni. Dopo la stratificazione in base al numero di

linfonodi positivi (1-3, 4+), 1491 le pazienti sono state randomizzate per ricevere il docetaxel 75 mg/m² somministrato 1 ora dopo la doxorubicina 50 mg/m² e la ciclofosfamide 500 mg/m² (braccio di trattamento TAC) oppure la doxorubicina 50 mg/m² seguita da fluorouracile 500 mg/m² e ciclofosfamide 500 mg/m² (braccio di trattamento FAC). Ogni trattamento è stato somministrato una volta ogni 3 settimane per 6 cicli. Il docetaxel è stato somministrato in forma di infusione della durata 1 ora mentre tutti gli altri medicinali sono stati somministrati come bolo endovenoso il giorno 1. Il G-CSF è stato somministrato come profilassi secondaria a pazienti che hanno manifestato episodi di neutropenia complicata (neutropenia febbrile, neutropenia prolungata o infezioni). Le pazienti nel braccio di trattamento TAC hanno ricevuto una profilassi antibiotica con ciprofloxacina orale 500 mg due volte al giorno per 10 giorni a partire dal giorno 5 di ogni ciclo, o un farmaco equivalente. In entrambi i bracci di trattamento, dopo l'ultimo ciclo di chemioterapia le pazienti positive per i recettori dell'estrogeno e/o del progesterone hanno ricevuto tamoxifen 20 mg al giorno, per un massimo di 5 anni. La radioterapia adiuvante è stata prescritta in base alle linee guida in vigore presso le istituzioni partecipanti ed è stata somministrata al 69% di pazienti trattate con TAC e al 72% di pazienti trattate con FAC.

È stata eseguita un'analisi ad interim con un follow-up intermedio a 55 mesi. È stata dimostrata una sopravvivenza libera da malattia significativamente superiore nelle pazienti randomizzate nel braccio di trattamento TAC rispetto alle pazienti randomizzate nel braccio di trattamento FAC. L'incidenza di ricadute a 5 anni si è ridotta in pazienti che hanno ricevuto il trattamento TAC rispetto a quelle che hanno ricevuto il trattamento FAC (25% versus 32%, rispettivamente) cioè una riduzione assoluta del rischio del 7% (p = 0,001). Anche la sopravvivenza globale a 5 anni è risultata significativamente maggiore in pazienti che hanno ricevuto il trattamento TAC rispetto a quelle che hanno ricevuto il trattamento FAC (87% versus 81%, rispettivamente) cioè una riduzione assoluta del rischio di decesso del 6% (p = 0,008). È stato analizzato il sottogruppo di pazienti che hanno ricevuto il trattamento TAC in base ai principali fattori prognostici definiti in prospettiva:

Sottogruppo di pazienti	Numero di pazienti	Sopravvivenza libera da malattia			Sopravvivenza globale		
		Rapporto di rischio*	95% CI	p =	Rapporto di rischio*	95% CI	p =
N. di linfonodi positivi							
Globale	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

*un rapporto di rischio inferiore a 1 indica che il trattamento TAC è associato ad una maggiore sopravvivenza libera da malattia e una maggiore sopravvivenza globale rispetto ai pazienti randomizzati nel braccio di trattamento FAC

L'effetto positivo del trattamento TAC non è stato provato in pazienti con 4 o più linfonodi positivi (37% della popolazione) al momento dell'analisi ad interim. L'effetto appare meno pronunciato in pazienti con 1-3 linfonodi positivi. Il rapporto rischio/beneficio non è stato definito completamente nel caso di pazienti con almeno 4 linfonodi positivi al momento dell'analisi ad interim.

Docetaxel Hikma in monoterapia

Sono stati svolti due studi comparativi randomizzati, di fase III, con docetaxel al dosaggio e regime raccomandato di 100 mg/m² ogni 3 settimane, in cui sono state arruolate in totale 326 pazienti affette da tumore mammario precedentemente trattate senza successo con un agente alchilante o 392 pazienti affette da tumore mammario precedentemente trattate senza successo con antracicline.

Nel caso di pazienti trattate senza successo con agenti alchilanti, il docetaxel è stato messo a confronto con la doxorubicina (75 mg/m² ogni 3 settimane). Pur non influenzando il tempo di sopravvivenza globale (docetaxel 15 mesi vs. doxorubicin 14 mesi, p = 0,38) o il tempo alla progressione (docetaxel 27 settimane vs. doxorubicin 23 settimane, p = 0,54), docetaxel ha indotto un aumento della percentuale di risposta (52% vs. 37%, p = 0,01) e una riduzione del tempo di risposta (12 settimane vs. 23 settimane, p = 0,007). Tre pazienti trattate con docetaxel (2%) hanno interrotto il trattamento a causa di un eccessivo accumulo di liquidi, mentre 15 pazienti trattate con doxorubicina (9%) hanno interrotto il trattamento per l'insorgenza di tossicità cardiaca (tre casi di insufficienza cardiaca congestizia letale).

Nelle pazienti trattate senza successo con antracicline, il docetaxel è stato messo a confronto con una combinazione di mitomicina C e vinblastina (12 mg/m² ogni 6 settimane e 6 mg/m² ogni 3 settimane). Il docetaxel ha indotto un aumento della percentuale di risposta (33% vs. 12%, p < 0,0001), un allungamento del tempo alla progressione (19 settimane vs. 11 settimane, p = 0,0004) e l'allungamento del tempo di sopravvivenza globale (11 mesi vs. 9 mesi, p = 0,01).

Nel corso dei due studi di fase III, il profilo di sicurezza del docetaxel è risultato compatibile con il profilo di sicurezza osservato negli studi di fase II (vedere sezione 4.8).

È stato condotto uno studio multicentrico, in aperto, randomizzato, di fase III per confrontare docetaxel in monoterapia e il paclitaxel nel trattamento del tumore mammario in stadio avanzato in pazienti precedentemente trattate con un'antraciclina. 449 pazienti sono state randomizzate per ricevere alternativamente il docetaxel in monoterapia 100 mg/m² come infusione della durata di 1 ora o il paclitaxel 175 mg/m² come infusione della durata di 3 ore. Entrambi i regimi sono stati somministrati ogni 3 settimane.

Pur non influenzando l'end-point primario e la percentuale di risposta globale (32% vs 25%, p = 0,10), il docetaxel ha indotto un allungamento del tempo alla progressione (24,6 settimane vs. 15,6 settimane, p = < 0,01 – valori mediani) e del tempo di sopravvivenza (15,3 mesi vs. 12,7 mesi, p = 0,03 – valori mediani).

Nelle pazienti trattate con docetaxel in monoterapia è stato osservato un numero maggiore di eventi avversi di grado 3/4 (55,4%) rispetto al paclitaxel (23,0%).

Docetaxel Hikma associato a doxorubicina:

È stato condotto un ampio studio randomizzato, di fase III, a cui hanno partecipato 429 pazienti affette da patologia metastatica, non trattate in precedenza. Nello studio è stato messo a confronto l'effetto della doxorubicina (50 mg/m²) in associazione al docetaxel (75 mg/m²) (braccio di trattamento AT) versus doxorubicina (60 mg/m²) in associazione con ciclofosfamida (600 mg/m²) (braccio di trattamento AC). Entrambi i regimi sono stati somministrati il giorno 1 una volta ogni 3 settimane.

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

Nell'ambito di questa sperimentazione, nel braccio di trattamento AT è stata evidenziata una maggiore incidenza di neutropenia grave (90% versus 68,6%), neutropenia febbrile (33,3% versus 10%), infezioni (8% versus 2,4%), diarrea (7,5% versus 1,4%), astenia (8,5% versus 2,4%) e dolore (2,8% versus 0%) rispetto al braccio di trattamento AC. D'altra parte, nel braccio di trattamento AC è stata riportata una maggiore incidenza di anemia grave (15,8% versus 8,5%) rispetto al braccio di trattamento AT, oltre a una maggiore incidenza di tossicità cardiaca grave (insufficienza cardiaca congestizia [3,8% versus 2,8%], riduzione assoluta del valore LVEF \geq 20% [13,1% versus 6,1%], riduzione assoluta del valore LVEF \geq 30% [6,2% versus 1,1%]). la morte tossica si è verificata in una paziente randomizzata nel braccio di trattamento AT (insufficienza cardiaca congestizia) e in 4 pazienti

randomizzate nel braccio di trattamento AC (1 per shock settico e 3 per insufficienza cardiaca congestizia).

In entrambi i bracci di trattamento, la qualità della vita misurata con il questionario EORTC è risultata simile e stabile sia durante il trattamento che nel periodo di follow-up.

Docetaxel Hikma associato a trastuzumab

Docetaxel in associazione con trastuzumab è studiato per il trattamento di pazienti con tumore mammario in stadio metastatico che sovra-esprimono il gene HER2 e che non sono state precedentemente trattate con la chemioterapia per patologie metastatiche. 186 pazienti sono state randomizzate per ricevere docetaxel (100 mg/m²) con o senza trastuzumab; il 60% delle pazienti aveva ricevuto in precedenza un trattamento con chemioterapia coadiuvante a base di antracicline. Il trattamento con docetaxel più trastuzumab si è rivelato efficace, indipendentemente da un eventuale precedente trattamento coadiuvante con antracicline. Il metodo analitico principale utilizzato in questo studio pilota per stabilire la positività HER2 è stato l'immunoistochimica (IHC). Una minoranza di pazienti è stata analizzata utilizzando la tecnica di ibridizzazione in-situ in fluorescenza (FISH). In questa sperimentazione, l'87% delle pazienti è risultata IHC 3+, e il 95% è risultata IHC 3+ e/o positiva all'analisi FISH. Nella tabella che segue sono riassunti i risultati sull'efficacia del trattamento:

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

TTP = tempo alla progressione; "ne" indica che non è stato possibile stimare il valore o che il valore non è stato ancora raggiunto.

¹Popolazione primaria per l'analisi (analisi intent-to-treat)

²Tempo stimato di sopravvivenza (valore mediano)

Docetaxel Hikma associato a capecitabina

I dati derivanti da uno studio clinico multicentrico, randomizzato, controllato, di fase III supportano l'uso del docetaxel in associazione con capecitabina per il trattamento di pazienti con tumore mammario in stadio localmente avanzato o metastatico, sulle quali è già stata sperimentata senza successo una terapia con farmaci citotossici, comprese le antracicline. In questa sperimentazione, 255 pazienti sono state randomizzate per ricevere il trattamento con docetaxel (75 mg/m² in forma di infusione endovenosa della durata di 1 ora ogni 3 settimane) e capecitabina (1250 mg/m² due volte al giorno per 2 settimane, seguite da un periodo di riposo di 7 giorni). 256 pazienti sono state randomizzate per ricevere il trattamento con docetaxel in monoterapia (100 mg/m² in forma di infusione endovenosa della durata di 1 ora ogni 3 settimane). La sopravvivenza è risultata superiore nel braccio di trattamento docetaxel + capecitabina (p = 0,0126), con un valore mediano di 442 giorni (docetaxel + capecitabina) vs. 352 giorni (docetaxel in monoterapia). Le percentuali di risposta oggettiva totale in tutta la popolazione randomizzata (valutazione dello sperimentatore) sono state del 41,6% (docetaxel + capecitabina) vs. 29,7% (docetaxel in monoterapia); p = 0,0058. Il tempo alla progressione della malattia è risultato superiore nel braccio di trattamento docetaxel + capecitabina (p

< 0,0001), con un valore mediano di 186 giorni (docetaxel + capecitabina) vs. 128 giorni (docetaxel in monoterapia).

Carcinoma del polmone non a piccole cellule

Pazienti precedentemente trattati con chemioterapia associata o meno a radioterapia

In uno studio di fase III, in cui sono stati arruolati pazienti precedentemente trattati, il tempo alla progressione della malattia (12,3 settimane versus 7 settimane) e la sopravvivenza globale sono risultati significativamente maggiori nei pazienti trattati con docetaxel a 75 mg/m² rispetto ai pazienti trattati con la migliore terapia di supporto (MTS). Anche la percentuale di sopravvivenza a 1 anno è risultata superiore nei pazienti trattati con docetaxel (40%) versus MTS (16%).

Inoltre, i pazienti trattati con docetaxel 75 mg/m² hanno utilizzato meno analgesici a base di morfina ($p < 0,01$), analgesici non a base di morfina ($p < 0,01$), altri farmaci correlati alla malattia ($p = 0,06$) e radioterapia ($p < 0,01$) rispetto ai pazienti trattati con MTS.

La percentuale di risposta globale è stata del 6,8% nei pazienti valutabili e il valore mediano della durata della risposta è stato di 26,1 settimane.

Docetaxel Hikma in associazione con gli agenti a base di platino utilizzati in pazienti naive alla chemioterapia

In una sperimentazione di fase III, sono stati arruolati 1218 pazienti affetti da NSCLC non resecabile di stadio IIIB o IV, con KPS pari o superiore al 70%, non trattati in precedenza con chemioterapia per questa patologia. I pazienti sono stati randomizzati nel braccio di trattamento con docetaxel (T) 75 mg/m² (infusione endovenosa della durata di 1 ora) seguito immediatamente da cisplatino (Cis) 75 mg/m² (in 30-60 minuti ogni 3 settimane), con docetaxel 75 mg/m² (infusione da 1 ora) in associazione con carboplatino (AUC 6 mg/ml/min - 30-60 minuti ogni 3 settimane) oppure vinorelbina (V) 25 mg/m² (in 6-10 minuti i giorni 1, 8, 15, 22) seguita da cisplatino 100 mg/m² somministrato il giorno 1 dei cicli ripetuti ogni 4 settimane.

Nella tabella che segue sono riassunti i dati sulla sopravvivenza, il valore mediano del tempo alla progressione e le percentuali di risposta dei due bracci di trattamento:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analisi statistica
Sopravvivenza globale (end-point primario):			
Valore mediano della sopravvivenza (mesi)	11,3	10,1	Rapporto di rischio: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
Sopravvivenza a 1 anno (%)	46	41	Differenza di trattamento: 5,4% 95% CI: -1,1; 12,0]
Sopravvivenza a 2 anni (%)	21	14	Differenza di trattamento: 6,2% 95% CI: 0,2; 12,3]
Valore mediano del tempo alla progressione (settimane):	22,0	23,0	Rapporto di rischio: 1,032 95% CI: 0,876; 1,216]
Percentuale di risposta globale (%):	31,6	24,5	Differenza di trattamento: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

*: Valori corretti per confronti multipli e aggiustati per i fattori di stratificazione (stadio della malattia e area di trattamento), basati sulla popolazione di pazienti valutabili.

Tra gli end-point secondari ricordiamo: modifiche nel dolore, valutazione globale della qualità della vita attraverso l'EuroQoL-5D, scala dei sintomi del tumore al polmone e modifiche nello stato di

prestazione Karnofsky. I risultati di questi end-point hanno confermato i risultati degli end-point primari.

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

Carcinoma prostatico

In uno studio multi centrico, randomizzato, di fase III è stata valutata la sicurezza e l'efficacia di docetaxel associato a prednisone o prednisolone in pazienti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla terapia ormonale. 1006 pazienti con un KPS \geq 60 sono stati randomizzati nei seguenti gruppi di trattamento:

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

I 3 trattamenti sono stati somministrati in associazione con prednisone o prednisolone 5 mg somministrato due volte al giorno, ininterrottamente.

I pazienti trattati con docetaxel ogni 3 settimane hanno evidenziato una sopravvivenza globale significativamente superiore rispetto ai pazienti trattati con mitoxantrone. La maggiore sopravvivenza osservata nel braccio di trattamento settimanale con docetaxel non è risultata statisticamente significativa rispetto al braccio di controllo con mitoxantrone. Nella tabella che segue sono riassunti gli end-point di efficacia per il braccio di trattamento con docetaxel versus il braccio di controllo:

End-point	Docetaxel ogni 3 settimane	Docetaxel ogni settimana	Mitoxantrone ogni 3 settimane
Numero di pazienti	335	334	337
Valore mediano della sopravvivenza (mesi)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Rapporto di rischio	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
valore-p [†] *	0,0094	0,3624	--
Numero di pazienti	291	282	300
Percentuale di risposta (%)	45,4	47,9	31,7
PSA**:			
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
valore-p *	0,0005	<0,0001	--
Numero di pazienti	153	154	157
Percentuale di risposta al dolore (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
valore-p *	0,0107	0,0798	--
Numero di pazienti	141	134	137
Percentuale di risposta al tumore (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
valore-p *	0,1112	0,5853	--

[†]Test dei ranghi logaritmici stratificato

*Soglia di significatività statistica = 0,0175

**PSA: Antigene prostatico-specifico

Considerato che il docetaxel a somministrazione settimanale ha evidenziato un profilo di sicurezza migliore rispetto al docetaxel somministrato ogni 3 settimane, è possibile che alcuni pazienti possano trarne beneficio.

Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i gruppi di trattamento in relazione alla qualità globale della vita.

Adenocarcinoma gastrico

È stato condotto uno studio multicentrico, randomizzato per valutare la sicurezza e l'efficacia di docetaxel nel trattamento di pazienti con adenocarcinoma gastrico metastatico, compreso l'adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, che non sono stati precedentemente sottoposti a chemioterapia per la patologia metastatica. 445 pazienti con un KPS > 70 sono stati trattati con docetaxel (T) (75 mg/m² il giorno 1) più cisplatino (C) (75 mg/m² il giorno 1) e 5-fluorouracile (F) (750 mg/m² al giorno per 5 giorni) oppure con cisplatino (100 mg/m² il giorno 1) e 5-fluorouracile (1000 mg/m² al giorno per 5 giorni). La durata di un ciclo di trattamento è stata di 3 settimane per il braccio TCF e 4 settimane per il braccio CF. Ad ogni paziente sono stati somministrati 6 cicli di trattamento (valore mediano) (intervallo da 1 a 16) per il braccio TCF e 4 cicli (intervallo tra 1 e 12) per il braccio CF. Come end-point primario è stato considerato il tempo alla progressione della malattia (TTP). La riduzione del rischio di progressione è stato del 32,1% ed è risultato associato ad un TTP significativamente più lungo (p = 0,0004) in favore del braccio di trattamento TCF. Anche la sopravvivenza globale è risultata significativamente maggiore (p = 0,0201) in favore del braccio di trattamento TCF con una riduzione del rischio di mortalità del 22,7%. Nella tabella che segue sono riassunti i risultati relativi all'efficacia del trattamento:

Efficacia del docetaxel nel trattamento di pazienti con adenocarcinoma gastrico

End-point	TCF n = 221	CF n = 224
Valore TTP mediano (mesi)	5,6	3,7
95% CI	(4,86-5,91)	(3,45-4,47)
Rapporto di rischio	1,473	
95% CI	(1,189-1,825)	
valore-p *	0,0004	
Valore mediano della sopravvivenza (mesi)	9,2	8,6
95% CI	(8,38-10,58)	(7,16-9,46)
Stima a 2 anni (%)	18,4	8,8
Rapporto di rischio	1,293	
95% CI	(1,041-1,606)	
valore-p *	0,0201	
Percentuale di risposta globale (CR+PR) (%)	36,7	25,4
valore-p	0,0106	
Malattia progressiva come Migliore risposta globale (%)	16,7	25,9

*Test dei ranghi logaritmici non stratificato

Anche l'analisi dei sottogruppi in base a età, sesso, e origine razziale ha favorito il braccio di trattamento TCF rispetto al braccio di trattamento CF.

Un'analisi di aggiornamento sulla sopravvivenza condotta per un periodo di follow-up di 41,6 mesi (valore mediano) non ha più evidenziato una differenza statisticamente significativa sebbene sia sempre in favore del trattamento TCF ed ha evidenziato che il beneficio del trattamento TCF rispetto al trattamento CF è più evidente nel periodo di follow-up compreso tra 18 e 30 mesi.

In generale, anche la qualità di vita (QoL) e i benefici clinici ottenuti hanno indicato un miglioramento in favore del braccio di trattamento TCF. I pazienti trattati con TCF impiegavano più tempo a raggiungere un deterioramento definitivo del 5% dello stato di salute globale sul questionario QLQ-C30 ($p = 0,0121$) e a raggiungere un peggioramento definitivo dello stato di prestazione di Karnofsky ($p = 0,0088$) rispetto ai pazienti trattati con CF.

Tumore della testa e del collo

- Chemioterapia induttiva seguita da radioterapia (TAX323)

In uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, di fase III (TAX323) è stata valutata la sicurezza e l'efficacia di docetaxel nel trattamento induttivo di pazienti affetti da carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (SCCHN). In questo studio, 358 pazienti affetti da SCCHN non operabile, localmente avanzato, con un performance status de l'OMS di 0 o 1, sono stati randomizzati in uno dei due bracci di trattamento. I pazienti nel braccio del docetaxel hanno ricevuto il farmaco (T) 75 mg/m² seguito da cisplatino (P) 75 mg/m² e 5-fluorouracile (F) 750 mg/m² al giorno, in forma di infusione continua per 5 giorni. Questo regime è stato somministrato ogni 3 settimane per 4 cicli, se dopo 2 cicli è stata osservata almeno una risposta minima (riduzione $\geq 25\%$ della grandezza bidimensionale del tumore). Al termine della chemioterapia, con un intervallo compreso tra 4 e 7 settimane, i pazienti la cui malattia non è progredita hanno ricevuto la radioterapia (RT) per 7 settimane, in base alle linee guida istituzionali (TPF/RT). I pazienti nel braccio di confronto hanno ricevuto cisplatino (P) 100 mg/m² seguito da 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m² al giorno, per 5 giorni. Questo regime è stato somministrato ogni 3 settimane per 4 cicli, se dopo 2 cicli è stata osservata almeno una risposta minima (riduzione $\geq 25\%$ della grandezza bidimensionale del tumore). Al termine della chemioterapia, con un intervallo compreso tra 4 e 7 settimane, i pazienti la cui malattia non è progredita hanno ricevuto la radioterapia (RT) per 7 settimane, in base alle linee guida istituzionali (PF/RT). La radioterapia locoregionale è stata somministrata sia con un frazionamento convenzionale (1,8 Gy – 2,0 Gy una volta al giorno, 5 giorni a settimana per una dose totale di 66 - 70 Gy) che con regimi accelerati/iperafrzionati (due volte al giorno, con un intervallo minimo tra le frazioni di 6 ore, 5 giorni a settimana). Nel caso di regimi accelerati è stato raccomandato un dosaggio totale di 70 Gy mentre per gli schemi iperafrzionati è stato raccomandato un dosaggio totale di 74 Gy. Dopo la chemioterapia e prima o dopo la radioterapia è stata permessa la resezione chirurgica. I pazienti nel braccio di trattamento TAC hanno ricevuto una profilassi antibiotica con ciprofloxacina orale 500 mg due volte al giorno per 10 giorni, a partire dal giorno 5 di ogni ciclo, o un farmaco equivalente. L'end-point primario di questo studio, la sopravvivenza libera da progressione (PFS), è risultato significativamente maggiore nel braccio di trattamento TPF rispetto al braccio PF, $p = 0,0042$ (PFS mediano: 11,4 vs. 8,3 mesi rispettivamente) con un periodo globale di follow-up di 33,7 mesi (valore mediano). Anche il valore mediano di sopravvivenza globale è risultato significativamente maggiore nel braccio TPF rispetto al braccio PF (OS mediano: 18,6 vs. 14,5 mesi rispettivamente) con una riduzione del rischio di mortalità ($p = 0,0128$). Nella tabella che segue sono riassunti i risultati relativi all'efficacia del trattamento:

Efficacia del docetaxel nel trattamento induttivo di pazienti con SCCHN non operabile, localmente avanzato (analisi Intent-to-Treat)

End-point	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Valore mediano della sopravvivenza libera da malattia (mesi) 95% CI	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)

Rapporto di rischio aggiustato 95% CI valore-p *	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Valore mediano della sopravvivenza (mesi) 95% CI	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)

End-point	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Rapporto di rischio 95% CI valore-p **	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Migliore risposta globale alla chemioterapia (%) 95% CI valore-p ***	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Migliore risposta globale al trattamento sperimentale [chemioterapia +/- radioterapia] (%) 95% CI valore-p ***	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Valore mediano della durata della risposta alla chemioterapia ± radioterapia (mesi) 95% CI	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Rapporto di rischio 95% CI valore-p **	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Un rapporto di rischio inferiore a 1 favorisce il docetaxel + cisplatino + 5-FU

*Modello di Cox (aggiustamento in base al sito del tumore primario, T e N stadi clinici e PSWHO)

**Test dei ranghi logaritmici

***Test del Chi-quadro

Parametri per stabilire la qualità di vita

I pazienti trattati con TPF hanno evidenziato un deterioramento significativamente inferiore del punteggio di salute globale rispetto ai pazienti trattati con PF (p = 0,01 in base alla scala EORTC QLQ-C30).

Parametri per stabilire i benefici clinici

La scala per stabilire lo stato di prestazione, e nel caso del tumore della testa e del collo (PSS-HN) le sottoscale progettate per misurare la comprensibilità del linguaggio, la capacità di mangiare in pubblico e la normalità della dieta, sono risultate significativamente a favore del trattamento TPF rispetto al trattamento PF.

Il tempo (valore mediano) che intercorre fino al primo deterioramento dello stato di prestazione de l'OMS è risultato significativamente maggiore nel braccio di trattamento TPF rispetto al braccio PF. Il punteggio relativo all'intensità del dolore è migliorato durante il trattamento in entrambi i gruppi indicando un'adeguata gestione del dolore.

- Chemioterapia induttiva seguita da chemioradioterapia (TAX324)

In uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, di fase III (TAX324) è stata valutata la sicurezza e l'efficacia di docetaxel nel trattamento induttivo di pazienti affetti da carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (SCCHN). In questo studio, 501 pazienti affetti da SCCHN localmente avanzato,

con un performance status de l'OMS di 0 o 1, sono stati randomizzati in uno dei due bracci di trattamento. La popolazione interessata dallo studio comprendeva pazienti con tumore tecnicamente non resecabile, pazienti con poche probabilità di subire un intervento chirurgico e pazienti per i quali si mirava alla conservazione dell'organo. La valutazione dell'efficacia e della sicurezza del trattamento ha preso in considerazione unicamente gli end-point di sopravvivenza e non il successo nella conservazione dell'organo. I pazienti randomizzati nel braccio di trattamento con docetaxel hanno ricevuto il farmaco (T) 75 mg/m² il giorno 1 (infusione endovenosa) seguito da cisplatino (P) 100 mg/m² (infusione endovenosa da 30 minuti a 3 ore) e 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m²/giorno dal giorno 1 al giorno 4 (infusione endovenosa continua). I pazienti sono stati sottoposti a 3 cicli di trattamento a intervalli di 3 settimane. Tutti i pazienti in cui non si è manifestata la progressione della malattia sono stati trattati con chemioterapia (CRT) così come indicato nel protocollo (TPF/CRT). I pazienti randomizzati nel braccio di confronto sono stati trattati con cisplatino (P) 100 mg/m² (infusione endovenosa da 30 minuti a 3 ore) il giorno 1 seguito da 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m²/giorno dal giorno 1 al giorno 5 (infusione endovenosa continua). I pazienti sono stati sottoposti a 3 cicli di trattamento a intervalli di 3 settimane. Tutti i pazienti in cui non si è manifestata la progressione della malattia sono stati trattati con CRT così come indicato nel protocollo (PF/CRT). I pazienti di entrambi i bracci di trattamento hanno ricevuto il CRT per 7 settimane dopo la chemioterapia induttiva, con un intervallo minimo di 3 settimane e non superiore a 8 settimane dall'inizio dell'ultimo ciclo (dal giorno 22 al giorno 56 dell'ultimo ciclo). Durante la radioterapia è stato somministrato carboplatino (AUC 1,5) a cadenza settimanale (infusione endovenosa di 1 ora) per un massimo di 7 dosi. La radiazione è stata somministrata con un'apparecchiatura a megavoltaggio utilizzando un frazionamento di una dose giornaliera (2 Gy per giorno, 5 giorni alla settimana per 7 settimane, per un dosaggio totale di 70-72 Gy). Al termine del trattamento CRT può essere valutata l'ipotesi di un intervento chirurgico al sito primario e/o al collo. Tutti i pazienti randomizzati nel braccio di trattamento con docetaxel hanno ricevuto una profilassi antibiotica. L'end-point primario di efficacia di questo studio, la sopravvivenza globale (OS), è risultato significativamente maggiore (test dei ranghi logaritmici, p = 0,0058) nei pazienti trattati con docetaxel rispetto a quelli che hanno ricevuto il trattamento PF (valore mediano di OS: 70,6 versus 30,1 mesi rispettivamente), con una riduzione del rischio di mortalità pari al 30% rispetto al trattamento PF (rapporto di rischio (HR) = 0,70; intervallo di confidenza 95% (CI) = 0,54-0,90) con un periodo di follow-up mediano globale di 41,9 mesi. L'end-point secondario, la sopravvivenza libera da progressione (PFS), ha evidenziato una riduzione del rischio di progressione o mortalità del 29% e un valore mediano di PFS aumentato a 22 mesi (35,5 mesi per TPF e 13,1 per PF). Tali risultati hanno evidenziato anche una buona significatività statistica con un HR di 0,71; 95% CI di 0,56-0,90; test dei ranghi logaritmici p = 0,004. Nella tabella che segue sono riassunti i risultati sull'efficacia del trattamento:

Efficacia del docetaxel nel trattamento induttivo in pazienti con SCCHN localmente avanzato (analisi Intent-to-Treat)

End-point	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Valore mediano della sopravvivenza globale (mesi) 95% CI	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Rapporto di rischio: 95% CI valore-p *	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Valore mediano di PFS (mesi) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 – 20,2)
Rapporto di rischio: (95% CI) valore-p **	0,71 (0,56 – 0,90) 0,004	
Migliore risposta globale (CR + PR) alla chemioterapia (%)	71,8	64,2

(95% CI)	(65,8-77,2)	(57,9-70,2)
valore-p ***	0,070	

End-point	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Migliore risposta globale (CR + PR) al trattamento sperimentale [chemioterapia +/- chemioradioterapia] (%) (95%CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
valore-p ***	0,209	

Un rapporto di rischio inferiore a 1 favorisce il docetaxel + cisplatino + fluorouracil

*Test dei ranghi logaritmici non aggiustato

*Test dei ranghi logaritmici non aggiustato per confronti multipli

***Test del Chi-quadro non aggiustato per confronti multipli

NA: non applicabile

5.2 Proprietà farmacodinamiche

Le farmacocinetiche del docetaxel sono state valutate in pazienti con tumore dopo la somministrazione di 20-115 mg/m² in studi di fase I. Il profilo cinetico del farmaco è indipendente dalla dose e compatibile con un modello farmacocinetico a tre compartimenti, con le emivite per le fasi α , β e γ di 4 min, 36 min e 11,1 ore, rispettivamente. La fase tardiva è dovuta, in parte, ad un efflusso relativamente lento di docetaxel dal compartimento periferico. A seguito della somministrazione di una dose di 100 mg/m² con un'infusione della durata di un'ora, è stato ottenuto un picco del livello plasmatico medio di 3,7 μ g/ml con un AUC corrispondente di 4,6 μ g/ml. I valori medi della clearance totale e del volume di distribuzione allo steady-state sono risultati pari a 21 l/ora/m² e 113 l, rispettivamente. La variazione tra individui della clearance totale è risultata pari al 50% circa. Il docetaxel è fortemente legato alle proteine plasmatiche (> 95%).

In tre pazienti affetti da patologia tumorale è stato condotto uno studio utilizzando il ¹⁴C-docetaxel. Il farmaco è stato eliminato entro 7 giorni sia attraverso le urine che le feci, seguendo il metabolismo ossidativo mediato dal citocromo P450 del gruppo tert-butyl estere. L'escrezione della radioattività somministrata nelle urine e nelle feci è stata, rispettivamente, del 6% e 75%. L'80% circa della radioattività ritrovata nelle feci è escreta nelle prime 48 ore, prevalentemente sotto forma di un unico principale metabolita inattivo e 3 metaboliti inattivi minori, a cui si sommano piccole quantità di medicinale non modificato.

Inoltre è stata condotta un'analisi di farmacocinetica della popolazione su 577 pazienti trattati con docetaxel. I parametri farmacocinetici stimati dal modello sono risultati molto vicini a quelli stimati nell'ambito degli studi di fase I. I profili farmacocinetici del docetaxel non sono risultati influenzati dall'età o dal sesso del paziente. In un numero ridotto di pazienti (n = 23) con dati derivanti da analisi di chimica clinica suggestivi di insufficienza epatica da lieve a moderata (ALT, AST \geq 1,5 volte il limite ULN associati a un valore della fosfatasi alcalina \geq 2,5 volte il limite ULN), la clearance totale è risultata ridotta, in media, del 27% (vedi sezione 4.2). La clearance del docetaxel non è risultata modificata in pazienti con accumulo di liquidi da lieve a moderato e non sono disponibili dati relativi a pazienti con livelli elevati di accumulo di liquidi.

Se usato in associazione con altri farmaci, il docetaxel non influenza la clearance della doxorubicina e i livelli plasmatici del doxorubicinolo (un metabolita della doxorubicina). Le proprietà farmacocinetiche di docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamida non sono state influenzate dalla loro somministrazione.

In uno studio di fase I è stato evidenziato che la capecitabina non esercita alcun effetto sui profili farmacocinetici del docetaxel (C_{max} e AUC) e che il docetaxel non esercita alcun effetto sui profili farmacocinetici di un importante metabolita della capecitabina, il 5'-DFUR.

La clearance del docetaxel somministrato in associazione con cisplatino è risultata simile a quella osservata quando il docetaxel è somministrato in monoterapia. Il profilo farmacocinetico del cisplatino somministrato subito dopo l'infusione di docetaxel è simile a quello osservato con la somministrazione di cisplatino da solo.

La co-somministrazione di docetaxel, cisplatino e 5-fluorouracil in 12 pazienti con tumori solidi non ha modificato i profili farmacocinetici dei singoli medicinali.

In 42 pazienti è stato studiato l'effetto del prednisone sui profili farmacocinetici del docetaxel somministrato insieme a un pre-trattamento standard con desametazone. Non è stato osservato alcun effetto del prednisone sulle proprietà farmacocinetiche del docetaxel.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il potenziale cancerogeno del docetaxel non è ancora stato studiato.

Il farmaco ha evidenziato un'azione mutagena nei test *in vitro* sulle aberrazioni di micronuclei e cromosomi condotti con cellule CHO-K1 e negli esperimenti sui micronuclei condotti *in vivo* nel topo. Tuttavia, il farmaco non ha evidenziato un effetto mutageno nel test di Ames oppure nel saggio di mutazione genica CHO/HGPRT. Questi risultati appaiono compatibili con l'attività farmacologica del docetaxel.

Gli effetti indesiderati sui testicoli osservati in studi di tossicità condotti su roditori, suggeriscono che il docetaxel può ridurre la fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Flaconcino di concentrato:
polisorbato 80
acido citrico anidro (per la correzione del pH).

Flaconcino di solvente:
polietilene glicole 400
acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Il medicinale non deve essere miscelato con medicinali diversi da quelli indicati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Soluzione premiscelata: la soluzione premiscelata contiene 10 mg/ml di docetaxel e deve essere utilizzata immediatamente dopo la preparazione. Tuttavia, è stata dimostrata una stabilità chimica e

fisica della soluzione di 8 ore quando la stessa è conservata a 2°C - 8°C oppure a temperatura ambiente (inferiore a 25°C).

Soluzione per infusione: la soluzione per infusione deve essere utilizzata entro 24 ore se conservata a 2°C - 8°C oppure a temperatura ambiente (inferiore a 25°C)

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare al di sopra di 25°C o al di sotto di 2°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il prodotto dalla luce

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni blister contiene:

- un flaconcino monodose di concentrato e
- un flaconcino monodose di solvente.

Docetaxel Hikma 20 mg concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino in vetro tipo I, trasparente, da 5 ml, con sigillo rosso "flip-off".

Il flaconcino contiene 0,5 ml di una soluzione 40 mg/ml di docetaxel in polisorbato 80 (volume di riempimento: 26 mg/0,65 ml). Il volume di riempimento è stato stabilito nel corso dello sviluppo del Docetaxel Hikma per compensare la perdita di liquido durante la preparazione della soluzione premiscelata dovuta alla formazione di schiuma, all'adesione del liquido alle pareti del flaconcino e al "volume morto". Il sovrariempimento assicura che dopo aver diluito il farmaco contenuto nel flaconcino di docetaxel con l'intero contenuto del flaconcino di solvente, sia presente un volume minimo estraibile di soluzione premiscelata di 2 ml contenente 10 mg/ml di docetaxel che corrispondono alla concentrazione riportata in etichetta (20 mg per flaconcino).

Flaconcino di solvente

Flaconcino in vetro tipo I, trasparente, da 5 ml, con sigillo rosso trasparente "flip-off".

Ogni flaconcino di solvente contiene 1,5 ml di una soluzione al 13% p/v di polietilenglicole 400 in acqua per preparazioni iniettabili (volume di riempimento: 2,10 ml). L'aggiunta dell'intero contenuto del flaconcino di solvente (circa 1,95 ml quando è prelevato l'intero contenuto di solvente in base a uno studio sul volume estraibile) al contenuto del flaconcino di concentrato Docetaxel Hikma 20 mg per soluzione per infusione (volume di riempimento: 0,65 ml) assicura un volume totale di 2,6 ml contenente 26 mg di docetaxel a una concentrazione di 10 mg/ml.

Flaconcino di Docetaxel Hikma 80 mg concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino in vetro tipo I, trasparente, da 15 ml, con sigillo rosso "flip-off".

Il flaconcino contiene 2 ml di una soluzione 40 mg/ml di docetaxel in polisorbato 80 (volume di riempimento: 96 mg/2,40 ml). Il volume di riempimento è stato stabilito nel corso dello sviluppo del Docetaxel Hikma per compensare la perdita di liquido durante la preparazione della soluzione premiscelata dovuta alla formazione di schiuma, all'adesione del liquido alle pareti del flaconcino e al "volume morto". Il sovrariempimento assicura che dopo aver diluito il farmaco contenuto nel flaconcino di Docetaxel con l'intero contenuto del flaconcino di solvente, sia presente un volume minimo estraibile di soluzione premiscelata di 8 ml contenente 10 mg/ml di docetaxel che corrispondono alla concentrazione riportata in etichetta (80 mg per flaconcino).

Flaconcino di solvente

Flaconcino in vetro tipo I, trasparente, da 15 ml, con sigillo rosso trasparente "flip-off".

Ogni flaconcino di solvente contiene 6 ml di una soluzione al 13% p/v di polietilenglicole 400 in acqua per preparazioni iniettabili (volume di riempimento: 7,40 ml). L'aggiunta dell'intero contenuto del flaconcino di solvente (circa 7,2 ml quando è prelevato l'intero contenuto di solvente in base a uno studio sul volume estraibile) al contenuto del flaconcino di concentrato Docetaxel Hikma 80 mg per

soluzione per infusione (volume di riempimento: 2,40 ml) assicura un volume totale di 9,6 ml contenente 96 mg di docetaxel a una concentrazione di 10 mg/ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Docetaxel Hikma è un agente antineoplastico e, così come per altri composti potenzialmente tossici, è necessario fare particolare attenzione durante la manipolazione e la preparazione delle soluzioni Docetaxel Hikma. Si consiglia l'uso di guanti.

Se docetaxel concentrato, la soluzione premiscelata o la soluzione per infusione vengono a contatto con la pelle, lavare immediatamente e abbondantemente con acqua e sapone. Se Docetaxel concentrato, la soluzione premiscelata o la soluzione per infusione vengono a contatto con membrane mucose, lavare immediatamente e abbondantemente con acqua.

Preparazione per la somministrazione endovenosa

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

Togliere dalla confezione il flacone del prodotto e il flacone del diluente. La loro temperatura dovrebbe essere di circa 25 °C quando si inizia la ricostituzione.

Utilizzando una siringa dotata di ago da 20 G, prelevare asepticamente l'intero contenuto del flaconcino di solvente per Docetaxel Hikma capovolgendo parzialmente il flaconcino. Assicurarsi che sia prelevato tutto il contenuto del flacone del solvente.

Iniettare delicatamente tutto il contenuto della siringa nel flacone corrispondente di Docetaxel Hikma, prestando attenzione a creare poca schiuma. Il solvente deve essere aggiunto lentamente, sull'intera superficie del prodotto (non versarlo in un unico punto). Il contenuto deve essere aggiunto lentamente facendo ruotare il flacone del prodotto in modo che esso entri completamente in contatto con il solvente.

Rimuovere la siringa e l'ago. Tenere il flacone in posizione orizzontale e agitarlo delicatamente in modo che si formi poca schiuma; non agitare con forza in quanto si formerebbe troppa schiuma che potrebbe interferire con il processo di miscelazione. La miscelazione deve durare almeno 45 secondi, ma può essere proseguita se la soluzione non risultasse trasparente.

Lasciar riposare il flaconcino con la soluzione premiscelata per 5 minuti a temperatura ambiente (inferiore a 25°C) e controllare che la soluzione sia omogenea e trasparente (la presenza di schiuma è normale anche dopo 5 minuti per la presenza di polisorbato 80 nella formulazione).

Aspirare la soluzione con un ago da 20 G. La soluzione premiscelata contiene 10 mg/ml di docetaxel e deve essere utilizzata immediatamente dopo la preparazione. Tuttavia, è stata dimostrata una stabilità chimica e fisica della soluzione di 8 ore quando la stessa è conservata a 2°C - 8°C oppure a temperatura ambiente (inferiore a 25°C).

b) Preparazione della soluzione per infusione

Per ottenere la dose richiesta per il paziente possono essere necessari più flaconcini contenenti la soluzione premiscelata. In base alla dose richiesta per il paziente, espressa in mg, prelevare asepticamente dai flaconcini di soluzione premiscelata il volume adeguato di soluzione contenente 10 mg/ml di docetaxel, utilizzando una siringa graduata dotata di ago. Ad esempio, per prelevare una dose di 140 mg di docetaxel saranno necessari 14 ml di soluzione premiscelata .

Iniettare il volume richiesto di soluzione premiscelata in una busta o in una bottiglia per infusione da 250 ml contenente una soluzione di glucosio al 5% oppure una soluzione di cloruro di sodio 0,9% .

Se è necessaria una quantità di docetaxel superiore a 200 mg, utilizzare un volume maggiore di veicolo di infusione in modo da non superare una concentrazione di docetaxel di 0,74 mg/ml.

Miscelare la busta o la bottiglia per l'infusione manualmente con un movimento oscillatorio e rotatorio.

La soluzione per infusione di Docetaxel deve essere usata entro 24 ore se conservata tra 2 e 25 °C in normali condizioni di illuminazione. La durata della somministrazione in condizioni asettiche della soluzione per infusione di Docetaxel deve essere di 1 ora.

Come per tutti i prodotti di partenza, la soluzione premiscelata e la soluzione per infusione di docetaxel devono essere controllate visivamente prima dell'uso, eliminando eventuali soluzioni contenenti precipitati.

I rifiuti devono essere distrutti in conformità alle procedure ospedaliere standard applicabili ai farmaci citotossici attenendosi alle leggi in vigore relative allo smaltimento dei rifiuti pericolosi

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó, nº 8, 8A – 8B
Fervença
2705 – 906 Terrugem SNT
Portogallo

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n° 040560017: Docetaxel Hikma 20 mg concentrato e solvente per soluzione per infusione
AIC n° 040560029: Docetaxel Hikma 80 mg concentrato e solvente per soluzione per infusione

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

{GG/MM/AAAA}

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}