

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Docefrez 20 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino monodose di polvere contiene 20 mg di docetaxel (anidro).  
Dopo la ricostituzione, 1 ml di concentrato contiene 24 mg di docetaxel.

Eccipienti: il solvente contiene il 35,4% (p/p) di etanolo.

Per un elenco completo degli eccipienti, cfr. il paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere bianca liofilizzata.

Il solvente è una soluzione viscosa, limpida e incolore.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

#### Tumore della Mammella

Docefrez in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti con:

- tumore della mammella operabile linfonodo positivo
- tumore della mammella operabile linfonodo negativo

Nei pazienti con tumore della mammella operabile linfonodo negativo, il trattamento adiuvante deve essere limitato ai pazienti candidati alla chemioterapia secondo i criteri internazionali per il trattamento primario del tumore della mammella nelle fasi iniziali (vedere paragrafo 5.1).

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

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

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

Docefrez in associazione con capecitabina è indicato per il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico dopo fallimento di una chemioterapia citotossica. La precedente chemioterapia dovrebbe aver compreso una antraciclina.

### Tumore non a piccole cellule del polmone

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

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

### Carcinoma prostatico

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

### Adenocarcinoma gastrico

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

### Tumore della testa e del collo

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

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

### Dose raccomandata:

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

Per il carcinoma della prostata, dato l'utilizzo contemporaneo di prednisone o prednisolone, la premedicazione raccomandata è desametasone 8 mg per via orale 12 ore, 3 ore e 1 ora prima dell'infusione di docetaxel (vedere paragrafo 4.4).

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

### Tumore della mammella

Per la terapia adiuvante del tumore della mammella operabile linfonodo positivo e linfonodo negativo, la dose di docetaxel raccomandata è di 75 mg/m<sup>2</sup> somministrata 1 ora dopo doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane per 6 cicli ( regime TAC) (vedere anche Adattamento della dose durante il trattamento).

Per il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico la dose raccomandata di docetaxel in monoterapia è 100 mg/m<sup>2</sup>. Nel trattamento di prima linea, docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> è somministrato in associazione con doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>).

In associazione con trastuzumab la dose raccomandata di docetaxel è 100 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane, con trastuzumab somministrato settimanalmente. Nello studio registrativo l'infusione iniziale di docetaxel è stata iniziata il giorno dopo la prima somministrazione di trastuzumab. Le successive dosi di docetaxel sono state somministrate immediatamente dopo l'infusione di trastuzumab, se la

precedente dose di trastuzumab era stata ben tollerata. Per la dose e la somministrazione di trastuzumab vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del trastuzumab.

In associazione con capecitabina il dosaggio raccomandato di docetaxel è di 75 mg/m<sup>2</sup> ogni tre settimane, in associazione con capecitabina alla dose di 1250 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno (entro 30 minuti dopo il pasto) per 2 settimane seguite da un intervallo di 1 settimana. Per il calcolo della dose di capecitabina secondo la superficie corporea, vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di capecitabina.

#### Tumore del polmone non a piccole cellule

In pazienti che non hanno mai ricevuto chemioterapia per il carcinoma del polmone non a piccole cellule, la dose raccomandata è docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> seguita immediatamente da cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> in 30-60 minuti. Per il trattamento dopo fallimento di precedente chemioterapia contenente platino la dose raccomandata è di 75 mg/m<sup>2</sup> in monoterapia.

#### Carcinoma prostatico

La dose raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m<sup>2</sup>. Prednisone o prednisolone 5 mg per via orale due volte al giorno viene somministrato per tutta la durata del trattamento (vedere paragrafo 5.1).

#### Adenocarcinoma gastrico

La dose raccomandata di docetaxel è 75 mg/m<sup>2</sup> in infusione della durata di 1 ora, seguita da cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup>, in infusione della durata di 1 - 3 ore (entrambe solo il giorno 1), seguita da 5-fluorouracile 750 mg/m<sup>2</sup> al giorno somministrato in infusione continua di 24 ore per 5 giorni, a partire dalla fine dell'infusione di cisplatino. Il trattamento è ripetuto ogni tre settimane. I pazienti devono ricevere una premedicazione con antiemetici ed un'adeguata idratazione per la somministrazione del cisplatino. Deve essere fatta la profilassi con G-CSF in modo tale da attenuare il rischio di tossicità ematologiche (vedere inoltre Adattamento della dose durante il trattamento).

Tumore della testa e del collo. I pazienti devono ricevere antiemetici come premedicazione ed un'idratazione adeguata (prima e dopo la somministrazione del cisplatino). La profilassi con G-CSF può essere fatta in modo tale da attenuare il rischio di tossicità ematologiche. Tutti i pazienti trattati con docetaxel degli studi TAX 323 e TAX 324 hanno ricevuto una profilassi antibiotica.

- Chemioterapia di induzione seguita da radioterapia (TAX 323)  
Per il trattamento di induzione dei pazienti con carcinoma a cellule squamose localmente avanzato e non operabile della testa e del collo (SCCHN), la dose consigliata di docetaxel è di 75 mg/m<sup>2</sup> come infusione di 1 ora seguita dal cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> per oltre 1 ora, il giorno 1, seguito da 5-fluorouracile 750 mg/m<sup>2</sup> al giorno somministrato in infusione continua di 24 ore per 5 giorni. Questo schema posologico viene somministrato ogni 3 settimane per 4 cicli. A seguito della chemioterapia, i pazienti dovrebbero ricevere la radioterapia.
- Chemioterapia di induzione seguita da chemioradioterapia (TAX 324)  
Per il trattamento di induzione dei pazienti con carcinoma localmente avanzato della testa e del collo a cellule squamose (SCCHN) (tecnicamente inoperabile, con una bassa probabilità di riuscita chirurgica, e nell'ottica di una conservazione dell'organo) la dose raccomandata di docetaxel è 75 mg/m<sup>2</sup> in infusione della durata di 1 ora, il giorno 1, seguito dal cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> somministrato in infusione della durata di 30 minuti fino a tre ore, seguito da 5-fluorouracile 1000 mg/m<sup>2</sup> al giorno, somministrato in infusione continua di 1 - 4 giorni. Questo schema posologico viene somministrato ogni tre settimane per tre cicli. Dopo la chemioterapia, i pazienti dovrebbero ricevere la chemio-radioterapia.

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

### Adattamento della posologia durante il trattamento:

#### Generale

Il docetaxel deve essere somministrato quando la conta dei neutrofili è  $\geq 1500$  cellule/mm<sup>3</sup>.

In pazienti che abbiano manifestato, durante la terapia con docetaxel, neutropenia febbrile, conta dei neutrofili  $< 500$  cellule/mm<sup>3</sup> per più di una settimana, reazioni cutanee gravi o cumulative, o neuropatia periferica grave, la dose di docetaxel deve essere ridotta da 100 mg/m<sup>2</sup> a 75 mg/m<sup>2</sup> e/o da 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. Se a 60 mg/m<sup>2</sup> il paziente continua a manifestare queste reazioni, il trattamento deve essere interrotto.

#### Terapia adiuvante per il tumore della mammella

Una profilassi primaria con G-CSF deve essere considerata per i pazienti che ricevono una terapia adiuvante con docetaxel, doxorubicina, e ciclofosfamide (TAC) per il tumore della mammella. Nei pazienti che presentano neutropenia febbrile e/o infezione neutropenia la dose di docetaxel deve essere ridotta a 60 mg/m<sup>2</sup> in tutti i cicli successivi (vedere sezioni 4.4 e 4.8). Nei pazienti che manifestano una stomatite di Grado 3 o 4 la dose deve essere ridotta a 60 mg/m<sup>2</sup>.

#### In associazione con cisplatino:

Per i pazienti trattati inizialmente con docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in associazione con cisplatino ed il cui nadir della conta piastrinica nel precedente ciclo di terapia è stato  $< 25000$  cellule/mm<sup>3</sup>, o in pazienti che manifestano neutropenia febbrile, o in pazienti con grave tossicità non ematologica, la dose di docetaxel nei cicli successivi deve essere ridotto a 65 mg/m<sup>2</sup>. Per gli aggiustamenti della dose di cisplatino, vedere il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

#### In associazione con capecitabina:

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

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

#### In associazione con cisplatino e 5-fluorouracile:

Se si verifica un episodio di neutropenia febbrile, neutropenia prolungata o infezione neutropenica malgrado l'uso di G-CSF, la dose di docetaxel deve essere ridotta da 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. Se si verificano ulteriori episodi di neutropenia complicata la dose di docetaxel deve essere ridotta da 60 a 45 mg/m<sup>2</sup>. Nel caso di trombocitopenia di Grado 4 la dose di docetaxel deve essere ridotta da 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. I pazienti non devono essere ritrattati con altri cicli di docetaxel fino a che i neutrofili non ritornino ad un livello  $> 1.500$  cellule/mm<sup>3</sup> e le piastrine non ritornino ad un livello  $> 100.000$  cellule/mm<sup>3</sup>. Interrompere il trattamento se queste tossicità persistono (vedere paragrafo 4.4).

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

<b>Tossicità</b>	<b>Aggiustamento della dose</b>
Diarrea di grado 3	Primo episodio: ridurre la dose del 5-FU del 20%. Secondo episodio: ridurre la dose di docetaxel del 20%.
Diarrea di grado 4	Primo episodio: ridurre le dosi del docetaxel e del 5-FU del 20%. Secondo episodio: interrompere il trattamento.
Stomatiti di grado 3/mucositi	Primo episodio: ridurre la dose del 5-FU del 20%. Secondo episodio: interrompere il solo 5-FU, in tutti i cicli successivi. Terzo episodio: ridurre la dose del docetaxel del 20%.
Stomatiti di grado 4/mucositi	Primo episodio: interrompere il solo 5-FU, in tutti i cicli successivi. Secondo episodio: ridurre la dose di docetaxel del 20%.

Per le modifiche della dose del cisplatino e del 5-fluorouracile, vedere gli specifici Riassunti delle Caratteristiche dei Prodotti.

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

#### Popolazioni particolari:

##### Pazienti con insufficienza epatica:

Sulla base dei dati di farmacocinetica con docetaxel a 100 mg/m<sup>2</sup> somministrato come unico trattamento, nei pazienti con aumento delle transaminasi (ALT e/o AST) maggiori di 1,5 volte il limite superiore normale e fosfatasi alcalina maggiore di 2,5 volte il limite superiore normale, la dose di docetaxel raccomandata è 75 mg/m<sup>2</sup> (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Per i pazienti con bilirubina sierica oltre il limite superiore normale e/o ALT e AST > 3,5 volte il limite superiore normale associati con fosfatasi alcalina maggiore di 6 volte il limite superiore normale, non può essere raccomandata alcuna riduzione della dose e docetaxel non deve essere somministrato se non nei casi in cui sia strettamente indicato.

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

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di docetaxel nel carcinoma nasofaringeo nei bambini di età da 1 mese a meno di 18 anni non sono state stabilite.

Non vi sono dati sull'uso di docetaxel nella popolazione pediatrica nelle indicazioni del tumore della mammella, tumore del polmone non a piccole cellule, carcinoma prostatico, carcinoma gastrico e tumore della testa e del collo, escludendo il carcinoma nasofaringeo tipo II e II meno differenziato.

##### Anziani

Con riferimento alla farmacocinetica di popolazione, non vi sono speciali istruzioni per l'uso negli anziani.

In associazione con capecitabina per i pazienti di età di 60 anni e oltre, si raccomanda una riduzione della dose iniziale al 75% (vedere il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto di capecitabina).

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Il docetaxel non deve essere usato nei pazienti con una conta iniziale di neutrofili  $< 1.500$  cellule/mm<sup>3</sup>.

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

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

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

#### Ematologia

La neutropenia è la più frequente delle reazioni avverse osservate con docetaxel. I nadir dei neutrofili sono comparsi dopo 7 giorni (valore mediano) ma nei pazienti pesantemente pretrattati questo intervallo può essere abbreviato. In tutti i pazienti in trattamento con docetaxel deve essere eseguito frequentemente un controllo dell'emocromo completo. I pazienti non devono essere trattati di nuovo con docetaxel finché il valore dei neutrofili non ritorni a  $\geq 1.500$  cellule/mm<sup>3</sup> (vedere paragrafo 4.2).

Nel caso di neutropenia grave ( $< 500$  cellule/mm<sup>3</sup> per sette o più giorni) durante il trattamento con docetaxel si raccomanda una riduzione della dose nei cicli successivi di terapia o l'uso di appropriate misure sintomatiche (vedere paragrafo 4.2).

In pazienti trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (TCF), la neutropenia febbrile e l'infezione neutropenica si sono verificate con un'incidenza più bassa quando i pazienti hanno ricevuto G-CSF in profilassi. I pazienti trattati con TCF dovrebbero ricevere il G-CSF come profilassi per attenuare il rischio di neutropenia complicata (neutropenia febbrile, neutropenia prolungata o infezione neutropenica). I pazienti che ricevono TCF devono essere monitorati molto attentamente (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Nei pazienti trattati con docetaxel in combinazione con doxorubicina e ciclofosfamide (regime TAC), neutropenia febbrile e/o infezione neutropenica si sono verificate con un'incidenza più bassa quando i pazienti hanno ricevuto profilassi primaria con G-CSF. La profilassi primaria con G-CSF deve essere considerata nei pazienti che ricevono terapia adiuvante con TAC per il tumore della mammella per attenuare il rischio di neutropenia complicata (neutropenia febbrile, neutropenia prolungata o infezione neutropenica). I pazienti che ricevono TAC devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

#### Reazioni di ipersensibilità

I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per la possibile comparsa di reazioni di ipersensibilità, specialmente durante la prima e la seconda infusione. Entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel possono verificarsi reazioni di ipersensibilità perciò devono essere tenuti a

disposizione mezzi per il trattamento della ipotensione e del broncospasmo. Se si verificano reazioni di ipersensibilità con sintomi minori come vampate o reazioni cutanee localizzate non è necessario interrompere la terapia. Tuttavia reazioni gravi, come ipotensione grave, broncospasmo o eruzione/eritema generalizzati richiedono l'immediata sospensione dell'infusione di docetaxel ed un trattamento appropriato. I pazienti in cui comparissero gravi reazioni di ipersensibilità non devono più assumere docetaxel.

#### Reazioni cutanee

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

#### Ritenzione di liquidi

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

#### Pazienti con disfunzioni epatiche

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

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

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

#### Pazienti con alterazioni della funzionalità renale

Non vi sono dati disponibili nei pazienti con gravi alterazioni della funzionalità renale sottoposti a terapia con docetaxel.

#### Sistema nervoso

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

#### Tossicità cardiaca

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

Quando le pazienti sono candidate al trattamento di docetaxel in associazione con trastuzumab devono essere sottoposte ad una valutazione cardiaca di base. La funzione cardiaca deve essere



ulteriormente monitorata durante il trattamento (es. ogni tre mesi) per identificare le pazienti che potrebbero sviluppare alterazioni cardiache. Per maggiori dettagli vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di trastuzumab.

#### Altro

Devono essere adottate misure contraccettive da uomini e donne durante il trattamento e dagli uomini per almeno 6 mesi dopo la sua sospensione (vedere paragrafo 4.6).

#### Ulteriori precauzioni per il trattamento adiuvante del tumore della mammella

##### Neutropenia complicata

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

##### Eventi avversi gastrointestinali

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

##### Insufficienza cardiaca congestizia

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

##### Leucemia

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

##### Pazienti con 4 o più linfonodi positivi

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

##### Anziani

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

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

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

#### Etanolo

Questo medicinale contiene piccole quantità di etanolo (alcol), meno di a 100 mg per dose.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

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

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

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

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

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

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

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

#### Donne in età fertile/contraccezione:

Le donne in età fertile in trattamento con docetaxel devono essere avvertite di evitare il rischio di una gravidanza e di avvisare immediatamente il medico curante nel caso in cui ciò avvenga.

Durante il trattamento, usare un efficace metodo contraccettivo.

In studi non clinici, docetaxel ha effetti genotossici e può alterare la fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).Pertanto, agli uomini in trattamento con docetaxel si raccomanda di non procreare

durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento e di informarsi sulla conservazione dello sperma prima del trattamento.

#### Allattamento:

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

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

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti sulla capacità di guidare o di utilizzare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

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

- 1312 e 121 pazienti che hanno ricevuto 100 mg/m<sup>2</sup> e 75 mg/m<sup>2</sup> di docetaxel rispettivamente come monoterapia,
- 258 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con doxorubicina,
- 406 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con cisplatino,
- 92 pazienti trattati con docetaxel in associazione con trastuzumab,
- 255 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con capecitabina,
- 332 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con prednisone o prednisolone (vengono presentati gli effetti indesiderati correlati al trattamento clinicamente rilevanti).
- 1276 pazienti (744 e 532 rispettivamente in TAX 316 e GEICAM 9805) che hanno ricevuto docetaxel in associazione con doxorubicina e ciclofosfamida (vengono presentati gli effetti indesiderati correlati al trattamento clinicamente rilevanti).
- 300 pazienti con adenocarcinoma gastrico (221 nello studio di fase III e 79 nello studio di fase II) trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (si sono verificati degli effetti indesiderati clinicamente importanti legati al trattamento).
- 174 e 251 pazienti con tumore della testa e del collo trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (si sono verificati degli effetti indesiderati clinicamente importanti legati al trattamento).

Tali reazioni sono state descritte con i criteri NCI Common Toxicity Criteria (grado 3 = G3; grado 3-4 = G3/4; grado 4 = G4) e con i termini COSTART e MedDRA. Le frequenze sono definite come: molto comuni ( $\geq 1/10$ ); comuni (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comuni (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rari (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto rari ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere stimata in base ai dati disponibili).

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

Le reazioni avverse riportate più di frequente durante l'uso del solo docetaxel sono: neutropenia (reversibile e non cumulativa; il giorno medio al nadir era il giorno 7 e la durata media della neutropenia grave ( $< 500$  cellule/mm<sup>3</sup>) era di 7 giorni), anemia, alopecia, nausea, vomito, stomatiti, diarrea ed astenia. La gravità degli eventi avversi di docetaxel può essere aumentata quando docetaxel è somministrato in associazione con altri agenti chemioterapici.

Per l'associazione con trastuzumab sono stati riportati gli eventi avversi (tutti i gradi) in percentuale  $\geq 10\%$ . Vi è stato un aumento dell'incidenza di eventi avversi seri (40% vs 31%) e di eventi avversi di

grado 4 (34% vs 23%) nel gruppo trattato in associazione con trastuzumab rispetto alla monoterapia con docetaxel.

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

Con docetaxel sono state osservate frequentemente le seguenti reazioni avverse:

#### Patologie del sistema immunitario

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

#### Patologie del sistema nervoso

Lo sviluppo di neurotossicità periferica grave richiede la riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Segni neurosensoriali di grado da lieve a moderato sono caratterizzati da parestesia, disestesia o dolore incluso bruciore. Eventi neuromotori sono caratterizzati principalmente da debolezza.

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Le reazioni nel sito di infusione sono state generalmente lievi ed erano caratterizzate da iperpigmentazione, infiammazione, arrossamento e secchezza della pelle, flebite o stravaso, «aumento della permeabilità» della vena.

Ritenzione di liquidi che comprende casi di edema periferico e meno frequentemente casi di versamento pleurico, pericardico, ascite e aumento di peso. L'edema periferico di solito si manifesta iniziando alle estremità inferiori e può divenire generalizzato con un aumento di peso di 3 o più kg. La ritenzione idrica è cumulativa per incidenza e intensità (vedere paragrafo 4.4).

#### Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> in monoterapia

<b>Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA</b>	<b>Effetti indesiderati molto comuni</b>	<b>Effetti indesiderati comuni</b>	<b>Effetti indesiderati non comuni</b>
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 5.7%) comprese sepsi e polmonite, fatale	Infezione associata a neutropenia G4 (G3/4:4,6%)	

	nell' 1,7%)		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 76,4%); Anemia (G3/4: 8,9%); Neutropenia febbrile	Trombocitopenia (G4: 0,2%)	
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (G3/4:5,3%)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia		
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3: 4,1%); Neuropatia motoria periferica (G3/4: 4%); Disgeusia (grave 0,07%)		
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4:0,7%)	Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari		Ipotensione; Ipertensione; Emorragia	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea (grave 2,7%)		
Patologie gastrointestinali	Stomatiti (G3/4): 5,3%; Diarrea (G3/4:4%); Nausea (G3/4:4%); Vomito (G3/4:3%)	Costipazione (grave: 0,2%); Dolore addominale (grave: 1%); Emorragia gastrointestinale (grave: 0,3%)	Esofagite (grave 0,4%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Reazioni cutanee (G3/4: 5,9%); Alterazioni ungueali (gravi: 2,6%)		
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (grave:1,4%)	Artralgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Ritenzione di liquidi (grave:6,5%); Astenia (grave:11,2%); Dolore	Reazioni al sito di infusione; Dolore al petto di tipo non cardiaco (grave 0,4%)	
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (< 5%); aumento della fosfatasi alcalina ematica G3/4 (< 4%); Aumento di AST G3/4 AST (< 3%); aumento di ALT G3/4 (< 2%)	

### Patologie del sistema emolinfopoietico

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

### Patologie del sistema nervoso

Dati di reversibilità sono disponibili nel 35,3% dei pazienti che hanno sviluppato neurotossicità dopo trattamento con docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> in monoterapia. Gli eventi sono stati reversibili in maniera spontanea entro i 3 mesi.

### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

La dose cumulativa media alla sospensione del trattamento è stata di più di 1.000 mg/m<sup>2</sup> e il tempo mediano di reversibilità della ritenzione idrica è stato di 16,4 settimane (range da 0 a 42 settimane). La comparsa di ritenzione di grado da moderato a grave (dose cumulativa media: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) è ritardata nei pazienti che hanno ricevuto la premedicazione rispetto ai pazienti senza premedicazione (dose media cumulativa: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); tuttavia, in alcuni pazienti, è stata riportata durante i primi cicli di terapia.

### Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in monoterapia

<b>Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA</b>	<b>Effetti indesiderati molto comuni</b>	<b>Effetti indesiderati comuni</b>
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4:5%);	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 54,2%); anemia (G3/4: 10,8%); Trombocitopenia (G4:1,7%)	Neutropenia febbrile
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (non grave)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3/4:0,8%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4:2,5%)
Patologie cardiache		Aritmia (non grave)
Patologie vascolari		Ipotensione
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4:3,3%); Stomatiti (G3/4): 1,7%; Vomito (G3/4:0,8%) Diarrea (G3/4:1,7%);	Stipsi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; rReazioni cutanee (G3/4: 0,8%)	Alterazioni ungueali (grave 0,8%)
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (grave 12,4%); Ritenzione di liquidi (grave 0,8%); Dolore	
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica

		G3/4 (< 2%)
--	--	-------------

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in associazione a doxorubicina

<b>Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA</b>	<b>Effetti indesiderati molto comuni</b>	<b>Effetti indesiderati comuni</b>	<b>Effetti indesiderati non comuni</b>
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4;7,8%);		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 91,7%); Anemia (G3/4: 9,4%); Neutropenia febbrile; Trombocitopenia (G4:0,8%)		
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (G3/4:1,2%)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3: 0,4%);	Neuropatia motoria periferica (G3/4: 0,4%)	
Patologie cardiache		Insufficienza cardiaca; aritmia (non grave)	
Patologie vascolari			Ipotensione
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4:5%); Stomatiti (G3/4): 7,8%; Diarrea (G3/4:6,2%); Vomito (G3/4:5%); Stipsi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Alterazioni ungueali (grave: 0,4%); Reazioni cutanee (non grave)		
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (grave:8,1%); Ritenzione di liquidi (grave:1,2%); Dolore	Reazione al sito di infusione	
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (< 2,5%); Aumento della fosfatasi alcalina ematica G3/4 (< 2,5%)	Aumento di AST G3/4 (< 1%); Aumento di ALT G3/4 (< 1%)

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in associazione a cisplatino

<b>Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA</b>	<b>Effetti indesiderati molto comuni</b>	<b>Effetti indesiderati comuni</b>	<b>Effetti indesiderati non comuni</b>
---	--	------------------------------------	--

Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4;5,7%);		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 51,5%); Anemia (G3/4: 6,9%); Trombocitopenia (G4:0,5%)	Neutropenia febbrile	
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (G3/4:2,5%)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia		
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3: 3,7%); Neuropatia motoria periferica (G3/4: 2%)		
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4;0,7%)	Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari		Ipotensione (G3/4;0,7)	
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4:9,6%); Vomito (G3/4:7,6%); Diarrea (G3/4:6,4%); Stomatiti (G3/4): 2%	Costipazione	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Alterazioni ungueali (gravi: 0,7%); Reazioni cutanee (G3/4:0,2%)		
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (grave 0,5%)		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (grave:9,9%); ritenzione di liquidi (grave:0,7%); Febbre (G3/4: 1,2%)	Reazione nel sito di infusione; Dolore	
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (< 2,1%); Aumento di ALT G3/4 (< 1,3%)	Aumento di AST G3/4 (< 0,5%); Aumento della fosfatasi alcalina ematica G3/4 (< 0,3%)

Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> in associazione a trastuzumab

<b>Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA</b>	<b>Effetti indesiderati molto comuni</b>	<b>Effetti indesiderati comuni</b>	<b>Effetti indesiderati non comuni</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 32%); neutropenia febbrile (che include neutropenia associata a febbre e uso di antibiotico) o sepsi neutropenica		
Disturbi del metabolismo e della	Anoressia		



nutrizione			
Disturbi psichiatrici	Insonnia		
Patologie del sistema nervoso	Parestesia; Cefalea; Disgeusia; Ipoestesia		
Patologie dell'occhio	Aumento della lacrimazione; congiuntivite		
Patologie cardiache			Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari	Linfoedema		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi; Dolore faringolaringeo; Rinofaringite; Dispnea; Tosse; Rinorrea		
Patologie gastrointestinali	Nausea; Diarrea; Vomito; Stipsi; Stomatiti; Dispepsia; Dolore addominale		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Eritema; Rash; Alterazioni ungueali		
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia; Artralgia; Dolore alle estremità; Dolore osseo; Dolore alla schiena		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia; Edema periferico; Piressia; Fatica; Infiammazione delle mucose; Dolore; Sindrome parainfluenzale; Dolore al petto; Brividi	Letargia	
Esami diagnostici	Aumento di peso		

#### Patologie cardiache

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

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: la tossicità ematologica era aumentata nei pazienti trattati con trastuzumab e docetaxel rispetto a quelli trattati con il solo docetaxel (neutropenia di grado 3/4 32% verso 22%, secondo i criteri NCI-CTC). Si noti che questo è probabilmente una sottovalutazione poiché è risaputo che docetaxel, da solo, ad una dose di 100 mg/m<sup>2</sup> porta a neutropenia nel 97% dei pazienti, di grado 4 nel 76%, basato sul nadir della conta dei neutrofili. L'incidenza della neutropenia febbrile/sepsi neutropenica era anche aumentata nei pazienti trattati con Herceptin e docetaxel (23% verso 17% dei pazienti trattati con solo docetaxel).

#### Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in associazione a capecitabina

<b>Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA</b>	<b>Effetti indesiderati molto comuni</b>	<b>Effetti indesiderati comuni</b>
Infezioni e infestazioni		Candidiasi orale (G3/4:1%)

Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 63%); Anemia (G3/4:10%)	Trombocitopenia (G3/4:3%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4:1%); Diminuzione dell'appetito	Disidratazione (G3/4:2%)
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: <1%); Parestesia (G3/4: <1%)	Capogiri; Cefalea (G3/4: <1%); Neuropatia periferica
Patologie dell'occhio	Aumento della lacrimazione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore faringolaringeo (G3/4:2%);	Dispnea (G3/4:1%); Tosse (G3/4: <1%); Epistassi (G3/4: <1%)
Patologie gastrointestinali	Stomatite (G3/4:18%); Diarrea (G3/4:14%); Nausea (G3/4:6%); Vomito (G3/4:4%); Stipsi (G3/4:1%) Dolore addominale (G3/4: 2%); Dispepsia	Dolore addome superiore; Secchezza delle fauci
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Sindrome mano-piede (G3/4: 24%); Alopecia (G3/4:6%); Alterazioni ungueali (G3/4:2%)	Dermatite; Rash eritematoso (G3/4: < 1%); Scolorimento delle unghie; Onicolisi (G3/4: 1%)
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (G3/4:2%); Artralgia (G3/4:1%);	Dolore alle estremità (G3/4:<1%); Dolore alla schiena (G3/4:1%)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (G3/4:3%); Piressia (G3/4: 1%); Fatica/debolezza (G3/4:5%); Edema periferico (G3/4: 1%)	Letargia; Dolore
Esami diagnostici		Riduzione del peso; Aumento della bilirubina ematica G3/4 (9%)

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in associazione a prednisone o prednisolone

<b>Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA</b>	<b>Effetti indesiderati molto comuni</b>	<b>Effetti indesiderati comuni</b>
Infezioni e infestazioni	Infezioni (G3/4:3,3%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 32%); Anemia (G3/4:4,9%)	Trombocitopenia (G3/4:0,6%); Neutropenia febbrile
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (G3/4:0,6%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4:0,6%)	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3/4:1,2%); Disgeusia (G3/4:0%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4:0%)
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione (G3/4:0,6%)
Patologie cardiache		Diminuzione della funzionalità cardiaca ventricolare sinistra (G3/4:0,3%)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Epistassi (G3/4:0%); Dispnea (G3/4:0,6%); tosse (G3/4:0%);
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4:2,4%); Diarrea (G3/4:1,2%); Stomatiti/faringiti (G3/4:0,9%); Vomito (G3/4:1,2%)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Disturbi ungueali (non grave)	Rash esfoliativo (G3/4:0,3%)
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia (G3/4:0,3%); mialgia (G3/4:0,3%);
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Fatica (G3/4:3,9%); Ritenzione di liquidi (grave 0,6%)	

Terapia adiuvante con Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in associazione a doxorubicina e ciclofosfamide nei pazienti con tumore della mammella linfonodo positivo (TAX 316) e linfonodo negativo (GEICAM 9805) – dati cumulativi: \_

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Effetti indesiderati molto comuni</b>	<b>Effetti indesiderati comuni</b>	<b>Effetti indesiderati non comuni</b>
Infezioni e infestazioni	Infezione (G3/4:2,4%); infezione neutropenica (G3/A: 2,7%).		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Trombocitopenia (G3/4:1,6%); Neutropenia febbrile (G3/4: NA)		
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (G3/4:0,6%)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4:1,5%)		
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia (G3/4:0,6%); Neuropatia sensoriale periferica (G3/4:0,1%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4:0%);	Sincope (G3/4:0%); Neurotossicità (G3/4:0%); Sonnolenza (G3/4:0%)
Patologie dell'occhio	Congiuntivite (G3/4:< 0,1%)	Aumento della lacrimazione (G3/4: < 0,1%);	
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4:0,2%)	
Patologie vascolari	Vampate (G3/4:0,5%)	Ipotensione (G3/4:0%); Flebite (G3/4:0%);	linfoedema (G3/4:0%)
Patologie respiratorie,		Tosse (G3/4:0%)	

toraciche e mediastiniche			
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4:5,0%); Stomatiti (G3/4:6,0%); Vomito (G3/4:4,2%); Diarrea (G3/4:3,4%); Stipsi (G3/4:0,5%)	Dolore addominale (G3/4:0,5%)	Colite/enterite/perforazione dell'intestino crasso
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia (G3/4:<0,1%); Alterazioni cutanea (G3/4:0,6%); alterazioni ungueali (G3/4:0,4%)		
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (G3/4:0,7%); Artralgia (G3/4:0,2%)		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Amenorrea (G3/4:NA)		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (G3/4:10,0%); Piressia (G3/4:nA); Edema periferico (G3/4:0,2%)		
Esami diagnostici		Aumento ponderale (G3/4:0%) Calo ponderale (G3/4:0,2%)	

#### Patologie del sistema nervoso

Durante il follow-up, 12 degli 83 pazienti che avevano manifestato neuropatia sensoriale periferica alla fine della chemioterapia presentavano ancora i sintomi di neuropatia sensoriale periferica.

#### Patologie cardiache

E' stata riportata insufficienza cardiaca congestizia (CHF) in 18 su 1276 pazienti durante il periodo di follow-up. Nello studio su pazienti linfonodo positive (TAX316) una paziente in ciascun gruppo di trattamento è deceduta per insufficienza cardiaca.

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Durante il follow-up, 25 dei 736 pazienti che avevano manifestato alopecia alla fine della chemioterapia, presentavano ancora alopecia.

#### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Durante il follow-up 140 delle 251 pazienti che avevano manifestato amenorrea alla fine della chemioterapia, presentavano ancora i sintomi di amenorrea.

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Durante il follow-up, 18 dei 112 pazienti che avevano manifestato edema periferico alla fine della chemioterapia nello studio TAX 316 presentavano ancora i sintomi di edema periferico, mentre 4 dei 5 pazienti che avevano manifestato linfoedema alla fine della chemioterapia nello studio GEICAM 9805 presentavano ancora sintomi di linfoedema.

Leucemia acuta / Sindrome mielodisplastica.

Ad un follow-up medio di 77 mesi, si è verificata leucemia acuta in 1 dei 532 (0,2%) pazienti che avevano ricevuto docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamide nello studio GEICAM 9805. Nessun caso è stato riportato nei pazienti che avevano ricevuto fluorouracile, doxorubicina e ciclofosfamide. In nessuno dei gruppi di trattamento sono stati diagnosticati casi di sindrome mielodisplastica.

La tabella sottostante mostra che l'incidenza di neutropenia, neutropenia febbrile e infezione neutropenica di Grado 4 sono risultate ridotte nei pazienti che hanno ricevuto profilassi primaria con G-CSF dopo che questa è diventata obbligatoria nel braccio di trattamento TAC – studio GEICAM.

Complicanze neutropeniche nei pazienti che hanno ricevuto TAC con o senza profilassi primaria con

<u>G-CSF (GEICAM 9805)</u>	<b>Senza profilassi primaria con G-CSF (n = 111) n (%)</b>	<b>Con profilassi primaria con G-CSF (n = 421) n (%)</b>
Neutropenia (Grado 4)	104 (93.7)	135 (32.1)
Neutropenia febbrile	28 (25.2)	23 (5.5)
Infezione neutropenica	14 (12.6)	21 (5.0)
Infezione neutropenica (Grado 3-4)	2 (1.8)	5 (1.2)

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in associazione a cisplatino e 5-fluorouracile per l'adenocarcinoma gastrico

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Effetti indesiderati molto comuni</b>	<b>Effetti indesiderati comuni</b>
Infezioni e infestazioni	Infezione neutropeniche; infezione (G3/4:11,7%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia (G3/4:20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Trombocitopenia (G3/4:8,8%); Neutropenia febbrile	
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (G3/4;1,7%)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4:11,7%)	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3/4:8,7%)	Capogiri (G3/4: 2,3%); Neuropatia motoria periferica (G3/4:1,3%)
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione (G3/4:0%)
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Alterazione dell'udito (G3/4:0%)
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4:1,0%)
Patologie gastrointestinali	Diarrea (G3/4:19,7%); Nausea (G3/4:16%); Stomatite (G3/4:23,7%); Vomito (G3/4:14,3%).	Stipsi (G3/4:1,0%); Dolore gastrointestinale (G3/4:1,0%); Esofagite/disfagia/odinofagia (G3/4:0,7%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia (G3/4:4,0%)	Rash prurito (G3/4:0,7%); Alterazioni ungueali (G3/4:0,7%); Esfoliazione cutanea (G3/4: 0%)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Letargia (G3/4:19,0%); Febbre (G3/4:2,3%); Ritenzione di liquidi (grave/pericolo di vita : 1%)	
--	--	--

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile per tumori della testa e del collo

- Chemioterapia di induzione seguita da radioterapia ( TAX 323)

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Effetti indesiderati molto comuni</b>	<b>Effetti indesiderati comuni</b>	<b>Effetti indesiderati non comuni</b>
Infezioni e infestazioni	Infezione (G3/4:6,3%); Infezione neutropenica		
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Dolore dovuto al tumore (G3/4:0,6%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4:76,3%); Anemia (G3/4:9,2%); Trombocitopenia (G3/4:5,2%)	Neutropenia febbrile	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (non grave)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4:0,6%)		
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia/parosmia; Neuropatia sensoriale periferica (G3/4:0,6%)	Capogiri	
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione; Congiuntivite	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Alterazione dell'udito	
Patologie cardiache		Ischemia miocardica (G3/4:1,7%)	Aritmia (G3/4:0,6%)
Patologie vascolari		Alterazioni alle vene (G3/4:0,6%)	
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4:0,6%); Stomatiti (G3/4:4,0%); Diarrea (G3/4:2,9%); Vomito (G3/4:0,6%);	Stipsi; 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%)	Rash eritematoso; Pelle secca; Esfoliazione della pelle (G3/4:0,6%)	
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia (G3/4:0,6%)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Letargia (G3/4:3,4%); Piressia (G3/4:0,6%); Ritenzione di fluidi ; Edema		
Esami diagnostici		Aumento di peso	

- Chemioterapia di induzione seguita da chemioterapia (TAX 324)

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Effetti indesiderati molto comuni</b>	<b>Effetti indesiderati comuni</b>	<b>Effetti indesiderati non comuni</b>
Infezioni e infestazioni	Infezione (G3/4:6,3%)	Infezione neutropenica	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Dolore dovuto al tumore (G3/4:1,2%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4:83,5%); Anemia (G3/4:12,4%); Trombocitopenia (G3/4:4%); Neutropenia febbrile		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4:12,0%)		
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia /parosmia (G3/4:0,4%); Neuropatia sensoriale periferica (G3/4:1,2%)	Capogiri (G3/4:2,0%); Neuropatia motoria periferica (G3/4:0,4%)	
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione	Congiuntivite
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Alterazione dell'udito (G3/4:1,2%)		
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4:2,0%)	Ischemia del miocardio
Patologie vascolari			Alterazioni alle vene
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4:13,9%); Stomatiti (G3/4:20,7%); Vomito (G3/4:8,4%); Diarrea (G3/4:6,8%);	Dispepsia (G3/4:0,8%); Dolore gastrointestinale (G3/4:1,2%); Emorragia	

	Esofagite/disfagia/ Odinofagia G3/4:12,0%); Stipsi (G3/4:0,4%)	gastrointestinale (G3/4:0,4%)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia (G3/4:4,0%); Rash eritematoso	Pelle secca; Esfoliazione della pelle	
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia (G3/4:0,4%)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Letargia (G3/4:4,0%); Piressia (G3/4:3,6%); Ritenzione di fluidi (G3/4:1,2%); Edema (G3/4:1,2%)		
Esami diagnostici	Diminuzione di peso		Aumento di peso

Esperienza post-marketing:

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

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie dell'occhio

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

Patologie dell'orecchio e del labirinto

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

Patologie cardiache

Sono stati riportati casi rari di infarto del miocardio.

Patologie vascolari

Sono stati segnalati raramente eventi tromboembolici venosi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche



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

#### Patologie gastrointestinali

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

#### Patologie epatobiliari

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

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raramente sono stati riportati con docetaxel casi di *lupus eritematosus* cutaneo e di eruzioni bollose come eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica. In alcuni casi altri fattori concomitanti potrebbero aver contribuito allo sviluppo di tali effetti. Durante il trattamento con docetaxel, sono state segnalate manifestazioni simili alla sclerodermia di solito precedute da linfo-edema periferico.

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di iniezione

Raramente sono stati riportati fenomeni di «recall» da radiazione.

La ritenzione di liquidi non era associata a episodi acuti di oliguria o ipotensione. Raramente sono stati riportati disidratazione ed edema polmonare.

### **4.9 Sovradosaggio**

Sono stati riportati alcuni casi di sovradosaggio. Non esiste antidoto noto per il sovradosaggio da docetaxel. In caso di sovradosaggio, il paziente dovrebbe essere tenuto in un'unità specializzata e le funzioni vitali strettamente monitorate. In caso di sovradosaggio, ci si può aspettare un'esacerbazione degli eventi avversi. Le complicazioni principali che si aspettano in caso di sovradosaggio consistono in soppressione del midollo osseo, neurotossicità periferica e mucosite. I pazienti devono ricevere G-CSF terapeutico al più presto dopo evidenza di sovradosaggio. Devono essere intraprese altre misure sintomatiche appropriate, secondo necessità.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: taxani, codice ATC: L01CD 02

#### Dati preclinici

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

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

Il docetaxel *in vitro* è citotossico nei confronti di varie linee tumorali murine ed umane e di tumori umani asportati recentemente nelle prove clonogeniche effettuate. Docetaxel raggiunge

concentrazioni intra-cellulari elevate e durature. Inoltre docetaxel è attivo su alcune delle linee cellulari (ma non tutte) che esprimono un eccesso di glicoproteina-p, codificata dal gene di multiresistenza ai farmaci. *In vivo*, docetaxel ha sperimentalmente un ampio spettro di azione nei confronti di tumori murini in stadio avanzato, e tumori umani innestati, indipendentemente dallo schema posologico.

## Dati clinici

### Tumore della mammella

*Docetaxel in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide: trattamento adiuvante.*

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

I dati di uno studio multicentrico randomizzato in aperto sostengono l'impiego di docetaxel come trattamento adiuvante di pazienti con tumore della mammella linfonodo positivo operabile e KPS 80% in età compresa tra 18 e 70 anni. In seguito alla stratificazione in base al numero di linfonodi positivi (1-3, più di 4), 1491 pazienti sono state randomizzate a ricevere docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> somministrato 1 ora dopo doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup> (gruppo TAC) o doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> seguita da fluorouracile 500 mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup> (gruppo FAC). Entrambi i regimi sono stati somministrati una volta ogni 3 settimane per 6 cicli. Docetaxel veniva somministrato mediante infusione di 1 ora, tutti gli altri medicinali venivano somministrati in bolus endovenoso al giorno 1. G-CSF veniva somministrato come profilassi secondaria alle pazienti che presentavano neutropenia complicata (neutropenia febbrile, neutropenia prolungata o infezione). Le pazienti del gruppo TAC ricevevano una profilassi antibiotica con ciprofloxacina 500 mg per os o antibiotici equivalenti due volte al giorno per 10 giorni partendo dal giorno 5 di ciascun ciclo. In entrambi i gruppi, dopo l'ultimo ciclo di chemioterapia, le pazienti positive per i recettori estrogenici e/o progestinici ricevevano tamoxifene 20 mg/die per 5 anni. Terapia radiante adiuvante veniva prescritta in accordo alle linee guida valide in ciascun centro partecipante ed è stata somministrata al 69% delle pazienti che hanno ricevuto TAC ed al 72% delle pazienti che hanno ricevuto FAC. È stata condotta un'analisi ad interim ad un follow-up mediano di 55 mesi. La sopravvivenza libera da malattia è risultata significativamente aumentata nel gruppo TAC rispetto al gruppo FAC. L'incidenza di recidiva a 5 anni è risultata ridotta nelle pazienti che avevano ricevuto TAC rispetto a quelle che avevano ricevuto FAC (25% vs 32% rispettivamente) i.e. una riduzione del rischio assoluto del 7% (p = 0,001). La sopravvivenza globale a 5 anni è risultata anch'essa significativamente aumentata con TAC rispetto a FAC (87% vs 81% rispettivamente) i.e. una riduzione del rischio di morte assoluto del 6% (p = 0,008). I sottogruppi di pazienti trattati con TAC in accordo con i principali fattori prognostici definiti a priori sono stati analizzati:

Sottogruppi di pazienti	di	Numero di pazienti	Sopravvivenza libera da malattia			Sopravvivenza globale		
			Rapporto di rischio*	95% CI	p=	Rapporto di rischio*	95% CI	p=
<b>N. di linfonodi positivi</b>								
Globali		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
Più di 4		278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

\*Hazard ratio inferiore ad 1 indica che TAC è associato ad una sopravvivenza libera da malattia e ad una sopravvivenza globale superiori rispetto a FAC

All'analisi ad interim il vantaggio terapeutico di TAC nelle pazienti con 4 o più linfonodi (37% della popolazione) non è stato dimostrato. Il vantaggio terapeutico di TAC sembra essere meno evidente rispetto a quello osservato nelle pazienti con 1-3 linfonodi positivi. Il rapporto rischio/beneficio, dunque, nelle pazienti con 4 o più linfonodi positivi non è stato completamente definito a questo stadio di analisi.

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

I dati di uno studio multicentrico, aperto, randomizzato supportano l'utilizzo di docetaxel per la terapia adiuvante in pazienti con tumore della mammella operabile linfonodo negativo candidati alla chemioterapia. Sono stati randomizzati 1060 pazienti a ricevere docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> somministrato 1 ora dopo doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup> (539 pazienti nel braccio TAC), oppure doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> seguita da fluorouracile 500 mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup> (521 pazienti nel braccio FAC) come terapia adiuvante nel tumore della mammella operabile linfonodo negativo ad elevato rischio di ricaduta secondo i criteri 1998 St. Gallen (dimensione tumorale >2 cm e/o ER e PR negativo e/o elevato grado istologico/nucleare (grado 2 a 3) e/o età <35 anni). Entrambi i 27 trattamenti sono stati somministrati una volta ogni 3 settimane per 6 cicli. docetaxel è stato somministrato come infusione di 1 ora, tutti gli altri farmaci sono stati somministrati per via e.v. al giorno 1 ogni tre settimane. Una profilassi primaria con G-CSF è stata resa obbligatoria nel braccio TAC dopo la randomizzazione di 230 pazienti. L'incidenza di neutropenia, neutropenia febbrile ed infezione neutropenica di Grado 4 è risultata ridotta nei pazienti che hanno ricevuto una profilassi primaria con G-CSF (vedere paragrafo 4.8). In entrambi i gruppi di trattamento, dopo l'ultimo ciclo di chemioterapia, i pazienti con tumori ER+ e/o PgR+ hanno ricevuto tamoxifene 20 mg una volta al giorno per un periodo fino a 5 anni. La terapia radiante adiuvante è stata somministrata come previsto dalle linee guida in vigore nei centri partecipanti ed è stata somministrata al 57,3% dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento TAC e al 51,2% dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento FAC.

La durata mediana del follow-up è stata di 77 mesi. E' stato dimostrato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da malattia per il braccio TAC rispetto al braccio FAC. I pazienti trattati con TAC hanno avuto una riduzione del 32% nel rischio di ricaduta rispetto a quelli trattati con FAC (hazard ratio = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), p = 0,01). Anche la sopravvivenza globale (OS) è risultata più lunga nel braccio TAC con una riduzione del 24% del rischio di morte per i pazienti trattati con TAC rispetto a FAC (hazard ratio = 0,76, 95% CI (0,46-1,26, p = 0,29). Tuttavia, la distribuzione della sopravvivenza globale non si è rivelata significativamente diversa tra i due gruppi.

Sono stati analizzati sottogruppi di pazienti trattati con TAC suddivisi secondo fattori prognostici maggiori definiti in modo prospettico (vedere tabella sottostante):

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

Sottogruppo di pazienti	Numero di pazienti nel gruppo TAC	Sopravvivenza libera da malattia	
		Hazard ratio*	95% CI
<b>Globale</b>	539	0.68	0.49-0.93
<b>Età categoria 1</b>			
<50 anni	260	0.67	0.43-1.05
≥50 anni	279	0.67	0.43-1.05
<b>Età categoria 1</b>			
<35 anni	42	0.31	0.11-0.89
≥35 anni	497	0.73	0.52-1.01
<b>Stato dei recettori</b>			

<b>ormonali</b>			
Negativo	195	0.7	0.45-1.1
Positivo	344	0.62	0.4-0.97
<b>Dimensioni tumorali</b>			
≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
<b>Grado istologico</b>			
Grado1 (compreso il grado non valutato)	64	0.79	0.24-2.6
Grado 2	216	0.77	0.46-1.3
Grado 3	259	0.59	0.39-0.9
<b>Stato Menopausale</b>			
Pre-Menopausa	285	0.64	0.40-1
Post-Menopausa	254	0.72	0.47-1.12

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

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

	<b>TAC</b>	<b>FAC</b>	<b>Hazard ratio (TAC/FAC)</b>	
<b>Sottogruppi</b>	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	<b>valore p</b>
Rispondenti alle indicazioni per la chemioterapia <sup>a</sup>				
No	18/214 (8.4%)	26/227 (11.5%)	0.796 (0.434 - 1.459)	0.4593
Si	48/325 (14.8%)	69/294 (23.5%)	0.606 (0.42 - 0.877)	0.0072

TAC = docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamide

FAC = 5-fluorouracile, doxorubicina e ciclofosfamide

CI = intervallo di confidenza; ER = recettore degli estrogeni

PR = recettore del progesterone

<sup>a</sup> ER/PR-negativo o Grado 3 o dimensione tumorale >5 cm

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

#### *Docetaxel come unico trattamento*

Sono stati condotti due studi comparativi randomizzati di fase III con docetaxel alle dosi raccomandate e con un regime di 100 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane, su pazienti con tumore metastatico della mammella, di cui 326 dopo fallimento di un trattamento con alchilanti e 392 dopo fallimento di un trattamento con antracicline.

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

Nelle pazienti nelle quali il trattamento con antracicline era risultato inefficace, docetaxel è stato confrontato con la associazione di mitomicina C e vinblastina (12 mg/m<sup>2</sup> ogni 6 settimane e 6 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane). Docetaxel ha aumentato la percentuale di risposta (33% verso 12%, p < 0,0001), ha aumentato il tempo di progressione della malattia (19 settimane verso 11 settimane, p = 0,0004) ed ha aumentato il tempo di sopravvivenza (11 mesi verso 9 mesi, p = 0,01).

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

È stato condotto uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico di fase III di confronto tra docetaxel in monoterapia e paclitaxel nel trattamento del carcinoma della mammella avanzato in pazienti nelle quali la terapia precedente aveva già compreso un'antraciclina. Sono state randomizzate complessivamente 449 pazienti a ricevere o docetaxel in monoterapia 100 mg/m<sup>2</sup> in infusione di 1 ora oppure paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> in infusione di 3 ore. I due trattamenti sono stati somministrati ogni 3 settimane.

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

#### *Docetaxel in associazione con doxorubicina*

È stato condotto uno studio randomizzato di fase III su 429 pazienti con tumore metastatico, non pretrattate, che confrontava doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>) in associazione con docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) (braccio AT) a doxorubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) in associazione con ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>) (braccio AC). Entrambi i regimi sono stati somministrati il giorno 1 ogni tre settimane.

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

In questo studio, il braccio AT ha evidenziato una maggiore incidenza, rispetto al braccio AC, di neutropenia grave (90% contro 68,6%), di neutropenia febbrile (33,3% contro 10%), di infezioni (8% contro 2,4%), di diarrea (7,5% contro 1,4%), di astenia (8,5% contro 2,4%), e di dolore (2,8% contro 0%). D'altra parte, il braccio AC ha mostrato una maggiore incidenza di anemia grave rispetto al braccio AT (15,8% contro 8,5%) e una maggiore incidenza di tossicità cardiaca: insufficienza cardiaca congestizia (3,8% contro 2,8%), diminuzione assoluta del LVEF<sub>≥</sub> 20% (13,1% contro 6,1%), diminuzione assoluta del LVEF<sub>≥</sub> 30% (6,2% contro 1,1%). La morte tossica si è verificata in 1 paziente del braccio AT (insufficienza cardiaca congestizia) e in 4 pazienti del braccio AC (1 dovuta a shock settico e 3 dovute a insufficienza cardiaca congestizia).

In entrambi i bracci la qualità della vita, misurata con il questionario dell'EORTC, è risultata paragonabile e stabile durante il trattamento e il follow-up.

*Docetaxel in associazione con trastuzumab*

Docetaxel in associazione con trastuzumab è stato valutato nel trattamento di pazienti con tumore della mammella metastatico con iperespressione di HER2 e che non hanno ricevuto precedenti trattamenti chemioterapici per malattia metastatica. Sono state randomizzate 186 pazienti a ricevere docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) con o senza trastuzumab; il 60% delle pazienti hanno ricevuto in precedenza una chemioterapia adiuvante con antracicline. Docetaxel con trastuzumab era efficace nelle pazienti che avevano o non avevano ricevuto precedentemente terapia adiuvante con antracicline. Il test maggiormente utilizzato per determinare la positività di HER2 in questo studio registrativo è stato la immunoistochimica (IHC). Per un numero minore di pazienti è stato utilizzato il test della fluorescenza in situ (FISH). In questo studio l'87% delle pazienti presentava una malattia che era IHC 3+ e il 95% delle pazienti arruolate aveva una malattia IHC 3+ e/o FISH positivo. I risultati di efficacia sono riepilogati nella tabella seguente:

Parametri	Docetaxel più trastuzumab <sup>1</sup> n = 92	Docetaxel <sup>1</sup> n = 94
Percentuale di risposta (95% CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durata della risposta mediana (in mesi) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Tempo alla progressione TTP (in mesi) mediano (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Sopravvivenza (in mesi) mediana (95% CI)	30,5 <sup>2</sup> (26,8-ne)	22,1 <sup>2</sup> (17,6-28,9)

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

<sup>1</sup> Popolazione intent-to-treat

<sup>2</sup> Sopravvivenza mediana stimata

*Docetaxel in associazione con capecitabina*

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

### Tumore del polmone non a piccole cellule

#### *Pazienti precedentemente trattati con chemioterapici con o senza radioterapia*

In uno studio clinico di fase III, in pazienti pre-trattati, il tempo di progressione (12,3 settimane contro 7 settimane) e la sopravvivenza sono significativamente aumentati con docetaxel a 75 mg/m<sup>2</sup> rispetto al Migliore Trattamento di Supporto (MTS).

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

In pazienti trattati con docetaxel a 75 mg/m<sup>2</sup> è stato fatto minore uso di morfina (p < 0,01), di analgesici non a base di morfina (p < 0,01), di altri trattamenti (p = 0,06) e radioterapia (p < 0,01) rispetto a quelli trattati con MTS.

Nei pazienti valutabili, la percentuale di risposta globale è stata del 6,8%, e la durata media della risposta è stata di 26,1 settimane.

#### *Docetaxel in associazione con platino-derivati in pazienti mai trattati con chemioterapia*

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

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analisi statistica
Sopravvivenza globale (Obiettivo primario):			
Sopravvivenza media (mesi)	11,3	10,1	
Sopravvivenza a 1 anno (%)	46	41	Rapporto di rischio: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
Sopravvivenza a 2 anni (%)	21	14	Differenza tra i trattamenti 5,4% [95% CI: -1,1;12,0] Differenza tra i trattamenti: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Tempo medio alla progressione (settimane)	22,0	23,0	Rapporto di rischio: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,2161]
Tasso globale di risposta (%)	31,6	24,5	Differenza tra i trattamenti: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

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

Gli obiettivi secondari comprendevano variazione nel dolore, valutazione globale della qualità della vita tramite EuroQoL-5D, scala dei sintomi del tumore polmonare (LCSS: Lung Cancer Symptom Scale) e cambiamento nel Karnofsky performance status. I risultati di questi obiettivi hanno confermato i risultati degli obiettivi primari.

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

### Carcinoma della prostata

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

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane per 10 cicli.
- Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> somministrato ogni settimana per le prime 5 settimane di un ciclo di 6 settimane per un totale di 5 cicli.
- Mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane per 10 cicli.

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

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

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

†Stratified Log-rank test

\*Limite per la significatività statistica = 0,0175

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

Dato che docetaxel ogni settimana ha presentato un profilo di tollerabilità leggermente migliore rispetto a docetaxel ogni 3 settimane, è possibile che alcuni pazienti possano beneficiare dalla terapia settimanale con docetaxel.



Non è stata osservata una differenza statisticamente significativa per la Qualità della Vita Globale tra i gruppi di trattamento.

Adenocarcinoma gastrico

Uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto è stato condotto per valutare la sicurezza e l'efficacia di docetaxel nel trattamento dei pazienti con adenocarcinoma gastrico metastatico, compreso l'adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, che in precedenza non avevano ricevuto chemioterapia per la malattia metastatica. Un totale di 445 pazienti con KPS > 70 sono stati trattati con docetaxel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> il giorno 1) in associazione con cisplatino (C) (75 mg/m<sup>2</sup> il giorno 1) e 5-fluorouracile (F) (750 mg/m<sup>2</sup> al giorno per 5 giorni) oppure con cisplatino (100 mg/m<sup>2</sup> il giorno 1) e 5-fluorouracile (1000 mg/m<sup>2</sup> al giorno per 5 giorni). La durata di un ciclo di trattamento è stata di 3 settimane per il braccio TCF e 4 settimane per il braccio CF. Il numero medio di cicli somministrati per paziente è stato di 6 (con un intervallo di 1-16) per il braccio TCF e di 4 (con un intervallo di 1-12) per il braccio CF. Il tempo alla progressione (TTP) era l'endpoint primario. La riduzione di rischio di progressione è stata del 32,1% ed è stata associata con un TTP significativamente più lungo (p = 0,0004) per il braccio TCF. La sopravvivenza globale è stata inoltre significativamente più lunga (p = 0,0201) per il braccio TCF con una riduzione di rischio di mortalità del 22,7%. I risultati di efficacia sono riassunti nella seguente tabella:

Efficacia di docetaxel nel trattamento di pazienti con adenocarcinoma gastrico

<b>Endpoint</b>	<b>TCF</b> n = 221	<b>CF</b> n = 224
Tempo medio alla progressione TTP (mesi) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Rapporto di rischio (95% CI) Valore di p*	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Sopravvivenza media (mesi) (95% CI) Valutazione a 2 anni(%)	9,2 (8,38-10,58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
Rapporto di rischio (95% CI) Valore di p*	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Tasso globale di risposta (CR+PR) (%) Valore di p	36,7	25,4
Progressione come migliore risposta globale (%)	16,7	25,9

\* *Unstratified logrank test*

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

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

In generale, la qualità della vita (QoL) ed i risultati clinici sui benefici hanno costantemente indicato un miglioramento in favore del braccio TCF. I pazienti trattati con TCF hanno avuto un tempo più

lungo all'aggravamento dello stato della salute del 5% sul questionario QLQ-C30 ( $p = 0,0121$ ) ed un tempo più lungo al peggioramento definitivo del Karnofsky performance status ( $p = 0,0088$ ) a confronto con i pazienti trattati con CF.

### Tumore della testa e del collo

- Chemioterapia di induzione seguita da radioterapia (TAX 323)

La sicurezza e l'efficacia di docetaxel nel trattamento di induzione dei pazienti con carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (SCCHN) sono state valutate in uno studio randomizzato in aperto, multicentrico di fase III (TAX323). In questo studio, 358-pazienti con SCCHN localmente avanzato inoperabile con WHO performance status 0 - 1, sono stati randomizzati da uno a due bracci di trattamento. I pazienti nel braccio di doxetacel hanno ricevuto docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  seguito da cisplatino (P)  $75 \text{ mg/m}^2$  seguito da 5-fluorouracile (F)  $750 \text{ mg/m}^2$  al giorno come infusione continua per 5-giorni. Questo schema posologico viene somministrato ogni tre settimane per 4 cicli. Dopo 2 cicli è stata osservata una risposta minima  $\geq 25\%$  riduzione del tumore misurato bidimensionalmente). Alla fine della chemioterapia, con un intervallo minimo di 4 settimane e massimo di sette settimane, i pazienti per i quali non si è osservata progressione della patologia, hanno ricevuto la radioterapia (RT) per 7 settimane (TPF/RT) in accordo con le linee guida istituzionali. I pazienti nel braccio di comparazione hanno ricevuto cisplatino (P)  $100 \text{ mg/m}^2$  seguito da 5-fluorouracile (F)  $1000 \text{ mg/m}^2$  al giorno per 5 giorni. Questo schema posologico è stato somministrato ogni tre settimane per 4 cicli se veniva osservata almeno una risposta  $\geq 25\%$  riduzione del formato bidimensionale misurato del tumore) dopo 2 cicli. Alla conclusione della chemioterapia, con un intervallo minimo di 4 settimane e un intervallo massimo di 7 settimane, i pazienti nei quali la malattia non era progredita hanno ricevuto la radioterapia (RT) per 7 settimane (PF/RT) secondo le linee guida di riferimento.

La terapia locoregionale con radiazioni è stata applicata ad una frazione convenzionale (1,8 Gy-2,0 Gy una volta al giorno, 5 giorni per settimana per una dose totale da 66 a 70 Gy) o a regimi accelerati/iperfrazionati della radioterapia (due volte al giorno, con un intervallo minimo di frazioni di 6 ore, di 5 giorni per settimana). Un totale di 70 Gy è stato suggerito per i regimi accelerati e 74 Gy per gli schemi iperfrazionati. La resezione chirurgica è permessa dopo la chemioterapia, prima o dopo la radioterapia. I pazienti del braccio TPF hanno ricevuto per os come profilassi antibiotica ciprofloxacina 500 mg due volte al giorno per 10 giorni iniziando il giorno 5 di ogni ciclo, o equivalente. L'endpoint primario in questo studio, la sopravvivenza libera alla progressione (PFS), era significativamente superiore nel braccio TPF che nel braccio PF,  $p = 0,0042$  (PFS mediano: 11,4 vs 8,3 mesi rispettivamente) con un tempo mediano di 33,7 mesi. La sopravvivenza mediana era inoltre significativamente maggiore per il braccio TPF rispetto al PF (OS mediano: 18,6 vs 14,5 mesi rispettivamente) con una riduzione del rischio di mortalità del 28%,  $p = 0,0128$ . I risultati di efficacia sono presentati nella tabella qui sotto:

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

<b>ENDPOINT</b>	<b>Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177</b>	<b>Cis + 5-FU n = 181</b>
Progressione mediana della sopravvivenza (mesi) - (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Rapporto di rischio modificato (95% CI) *p-value	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Sopravvivenza mediana (mesi) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)

Rapporto di rischio (95% CI) **p-value	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Migliore risposta globale alla chemioterapia (%) (95% CI) ***p-value	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Migliore risposta globale al trattamento di studio [chemioterapia +/- radioterapia] (%) (95% CI) ***p-value	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Durata mediana della risposta alla chemioterapia ± radioterapia (mesi) (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4- 24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Rapporto di rischio (95% CI) **p-value	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Hazard ratio inferiore ad 1 a favore della associazione docetaxel + cisplatino + 5-FU

\*Modello Cox (aggiustamento per sito del tumore primario, stadiazione su T e N e PS-WHO)

\*\*Logrank test

\*\*\*Chi-square Test

#### Parametri per definire la qualità della vita.

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

#### Parametri per definire i benefici clinici

La scala della performance per testa e collo (PSS-HN), che intende misurare la comprensione della parola, la possibilità di mangiare in pubblico e la normalità della dieta, è risultata significativamente a favore del braccio TPF rispetto al braccio PF. Il tempo mediano al primo deterioramento della condizione delle prestazioni del WHO era significativamente superiore nel braccio TPF in confronto al braccio PF. La scala di intensità del dolore segna un miglioramento durante il trattamento in entrambi i gruppi, questo sta ad indicare che la gestione del dolore è adeguata.

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

La sicurezza e l'efficacia del docetaxel nel trattamento di induzione dei pazienti con carcinoma della testa e del collo a cellule squamose (SCCHN) localmente avanzato sono state valutate in uno studio clinico multicentrico randomizzato in aperto, di fase III (TAX 324). In questo studio 501 pazienti, con SCCHN localmente avanzato con WHO performance status 0 o 1 sono stati randomizzati ad uno dei due bracci. La popolazione in studio ha compreso anche pazienti tecnicamente inoperabili, pazienti con una bassa probabilità di riuscita della resezione chirurgica e pazienti che ambivano ad una conservazione dell'organo. La valutazione del profilo di sicurezza e di efficacia ha considerato solamente gli endpoint di sopravvivenza, mentre la riuscita nella conservazione dell'organo non è stata formalmente considerata.

I pazienti trattati con docetaxel hanno ricevuto 75 mg/m<sup>2</sup> di docetaxel (T) in infusione endovenosa il giorno 1 seguito dal cisplatino (P) 100 mg/m<sup>2</sup> somministrato in infusione endovenosa di durata da 30 minuti a tre ore, seguita da infusione endovenosa continua di 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/die dal giorno 1 al giorno 4. I cicli sono stati ripetuti ogni tre settimane per 3 cicli. Tutti i pazienti che non avevano progressione di malattia dovevano ricevere la chemioradioterapia (CRT) come da protocollo (TPF/CRT). I pazienti nel braccio di confronto hanno ricevuto cisplatino (P) 100 mg/m<sup>2</sup> somministrato in infusione di durata da 30 minuti a tre ore il giorno 1, seguito da 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/die dal giorno 1 al giorno 5. I cicli sono stati ripetuti ogni tre settimane per 3 cicli. Tutti i pazienti che non avevano progressione di malattia dovevano ricevere (CRT) come da protocollo (PF/CRT).

I pazienti, in entrambi i bracci di trattamento, hanno ricevuto 7 giorni di CRT dopo la chemioterapia di induzione con un intervallo minimo di 3 settimane e non più lungo di 8 settimane dopo l'inizio dell'ultimo ciclo (dal giorno 22 al giorno 56 dell'ultimo ciclo). Durante la radioterapia il carboplatino (AUC 1,5) è stato somministrato in infusione endovenosa di un'ora per un massimo di 7 dosi. La radiazione è stata somministrata con uno strumento ad alto voltaggio utilizzando il frazionamento giornaliero (2Gy per giorno, 5 giorni a settimana per 7 settimane, per una dose complessiva di 70-72 Gy). La chirurgia nel sito primario del tumore e/o del collo poteva essere presa in considerazione in qualsiasi momento dopo il completamento della CRT. Tutti i pazienti in studio nel braccio con docetaxel hanno ricevuto una profilassi antibiotica. L'endpoint primario di efficacia di questo studio, la sopravvivenza (OS), è stata significativamente maggiore (log-rank test  $p = 0,0058$ ) con il regime contenente docetaxel rispetto al PF (mediana OS: 70,6 vs 30,1 mesi rispettivamente), con un 30% di riduzione del rischio di morte rispetto al PF (rapporto di rischio (HR) = 0,70; 95% intervallo di confidenza (CI) = 0,54-0,90) ad un follow-up mediano di 41,9 mesi. L'endpoint secondario, PFS, ha dimostrato una riduzione del rischio di progressione o morte del 29% ed un miglioramento del PFS mediano di 22 mesi (35,5 mesi per TPF e 13,1 per PF). Questo è stato anche statisticamente significativo con un HR di 0,71; 95% CI 0,56 - 0,90; log-rank test  $p = 0,004$ . I risultati sull'efficacia sono presentati nella tabella seguente:

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

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

Hazard ratio inferiore ad 1 a favore dell'associazione docetaxel + cisplatino + 5-fluorouracile

\*aggiustamento logrank test

\*\*aggiustamento logrank test, nessun aggiustamento per comparazioni multiple

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

NA – not applicable

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di docetaxel è stata studiata in pazienti con tumore dopo somministrazione di 20-115 mg/m<sup>2</sup> in studi di fase I. Il profilo cinetico di docetaxel non è dose-dipendente ed è consistente con un modello farmacocinetico a tre compartimenti, con emivite per le fasi  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  rispettivamente

di 4 min., 36 min. e 11,1 ore. La fase tardiva è in parte dovuta al ritorno relativamente lento di docetaxel dal compartimento periferico. Dopo la somministrazione di 100 mg/m<sup>2</sup> per infusione di un'ora è stato ottenuto un livello medio di picco plasmatico di 3,7 µg/ml, con una corrispondente AUC di 4,6 h.µg/ml. Valori medi di clearance totale e volume di distribuzione allo steady state erano rispettivamente 21 l/h/m<sup>2</sup> e 113 l. Le variazioni interindividuali della clearance totale sono state di circa il 50%. Il docetaxel si lega alle proteine plasmatiche per oltre il 95%.

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

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

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

Uno studio di fase I sulla valutazione degli effetti di capecitabina sulla farmacocinetica di docetaxel e viceversa ha dimostrato che non vi è alcun effetto di capecitabina sulla farmacocinetica di docetaxel (C<sub>max</sub> e AUC) e che non vi è alcun effetto di docetaxel sulla farmacocinetica di un metabolita rilevante di capecitabina, 5'-DFUR.

La clearance di docetaxel nella terapia in associazione con cisplatino è stata simile a quella osservata durante la monoterapia. Il profilo farmacocinetico di cisplatino somministrato poco dopo l'infusione di docetaxel è simile a quello osservato con cisplatino da solo.

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

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La potenzialità cancerogena di docetaxel non è stata studiata.

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

Effetti indesiderati sugli organi genitali maschili, osservate nel corso di studi di tossicità nei roditori, suggeriscono che docetaxel può danneggiare la fertilità maschile.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Solvente

Etanolo anidro  
Polisorbato 80

### **6.2 Incompatibilità**

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

**Non utilizzare strumentazione o dispositivi in PVC. Docefrez non è compatibile con dispositivi o strumentazione in PVC.**

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaconcino

24 mesi

#### Soluzione ricostituita

La soluzione ricostituita contiene 24 mg/ml di docetaxel e deve essere utilizzata subito dopo la preparazione.

La stabilità chimico-fisica durante l'uso della soluzione ricostituita è stata dimostrata per un periodo di 8 ore se conservata ad una temperatura compresa tra 2 e 8°C o ad una temperatura non superiore ai 25°C e per un periodo di 4 ore ad una temperatura non superiore ai 25°C per la soluzione finale per infusione.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi di conservazione durante l'uso e delle condizioni prima dell'uso che, normalmente, non sono superiori alle 24 ore ad una temperatura compresa tra 2 e 8°C, a meno che la ricostituzione e l'ulteriore diluizione non siano state effettuate in condizioni asettiche controllate e validate.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio estemo per riparo proteggere il medicinale dalla luce.

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

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Docefrez 20 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

### Flaconcino di polvere

flaconcino in vetro incolore di tipo 1 da 5 ml, con tappo in gomma di bromobutile grigio ricoperto da un sigillo in alluminio a strappo di colore verde scuro.

### Flaconcino di solvente

flaconcino in vetro incolore di tipo 1 da 1 ml, con tappo in gomma di bromobutile grigio ricoperto da un sigillo in alluminio a strappo di colore blu scuro.

Ciascuna confezione contiene:

- un flaconcino di polvere monodose contenente 20 mg di docetaxel (oltre ad un sovrariempimento del 22%: 24,4 mg) e
- un flaconcino di solvente monodose contenente 1 ml di solvente per Docefrez

I sovrariempimenti in questione assicurano che, dopo la diluizione con l'intero contenuto del flaconcino di solvente accluso, il volume minimo estraibile di concentrato ricostituito contenente rispettivamente 20 o 80 mg di docetaxel possa essere aspirato dal flaconcino.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Docetaxel è un farmaco antineoplastico e, come con altri composti potenzialmente citotossici, va maneggiato con cautela durante la preparazione di soluzioni. Si raccomanda di ricorrere ad un metodo asettico appropriato durante tutte le fasi.

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

Sia il concentrato ricostituito che la soluzione per infusione devono essere ispezionate visivamente prima dell'uso. Le soluzioni contenenti precipitati devono essere eliminate.

**Non utilizzare strumentazione o dispositivi in PVC. Docefrez non è compatibile con dispositivi o strumentazione in PVC.**

**Docefrez polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione è esclusivamente monouso.**

### Istruzioni per la ricostituzione

Per ottenere la dose necessaria per il paziente può essere necessario più di un flaconcino. Ad esempio, una dose di docetaxel da 140 mg richiederebbe una confezione da 80 mg e tre confezioni da 20 mg. Lasciare che il numero necessario di flaconcini di polvere Docefrez raggiunga la temperatura ambiente (compresa tra 15 e 25 °C) per 5 minuti.

Utilizzando una siringa munita di ago, aspirare l'intero contenuto del flaconcino corretto di solvente per Docefrez ed iniettarlo nei rispettivi flaconcini di Docefrez polvere.

Agitare bene fino alla completa solubilizzazione della polvere (che dovrà dissolversi in meno di 90 secondi).

La soluzione ricostituita contiene all'incirca 24 mg/ml di docetaxel e deve essere utilizzata subito dopo la preparazione.

### Preparazione della soluzione per infusione

Dopo la ricostituzione, ogni flaconcino contiene un volume estraibile di 0,84 ml di concentrato, che corrisponde a circa 20 mg di docetaxel.

Prelevare il volume di concentrato (24,4 mg/ml di docetaxel) corrispondente alla dose necessaria (in mg) per il paziente (da un numero appropriato di flaconcini) utilizzando siringhe graduate con ago.

Iniettare questo volume di concentrato in una sacca per infusione da 250 ml o un flacone contenente una soluzione glucosata da 50 mg/ml (5%) oppure una soluzione di cloruro di sodio da 9 mg/ml (0,9%) per infusione.

Qualora fosse necessaria una dose di docetaxel superiore a 200 mg, utilizzare un volume maggiore di soluzione da infusione in modo che la concentrazione di docetaxel non superi 0,74 mg/ml nella soluzione finale per l'infusione.

Miscelare manualmente la soluzione presente nella sacca per infusione o nel flacone con movimento rotatorio.

#### Metodo di somministrazione

La soluzione per infusione di docetaxel deve essere utilizzata entro 4 ore e deve essere somministrata sotto forma di infusione della durata di 1 ora, in asepsi, a temperatura ambiente ed in normali condizioni di luce.

#### Smaltimento

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Paesi Bassi  
tel: +31-23-5685501  
fax: +31-23-5685505

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/10/630/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 10 Maggio 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni dettagliate su questo prodotto sono disponibili sul sito Internet dell'Agenzia Europea per i Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>



## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Docefrez 80 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino monodose di polvere contiene 80 mg di docetaxel (anidro).  
Dopo la ricostituzione, 1 ml di concentrato contiene 24 mg di docetaxel.

Eccipienti: il solvente contiene il 35,4% (p/p) di etanolo.

Per un elenco completo degli eccipienti, cfr. il paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere bianca liofilizzata.

Il solvente è una soluzione viscosa, limpida e incolore.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

#### Tumore della Mammella

Docefrez in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti con :

- tumore della mammella operabile linfonodo positivo
- tumore della mammella operabile linfonodo negativo

Nei pazienti con tumore della mammella operabile linfonodo negativo, il trattamento adiuvante deve essere limitato ai pazienti candidati alla chemioterapia secondo i criteri internazionali per il trattamento primario del tumore della mammella nelle fasi iniziali (vedere paragrafo 5.1).

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

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

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

Docefrez in associazione con capecitabina è indicato per il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di una chemioterapia citotossica. La precedente chemioterapia dovrebbe aver compreso una antraciclina.

#### Tumore non a piccole cellule del polmone

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

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

#### Carcinoma prostatico

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

#### Adenocarcinoma gastrico

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

#### Tumore della testa e del collo

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

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

#### Dose raccomandata:

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

Per il carcinoma della prostata, dato l'utilizzo contemporaneo di prednisone o prednisolone, la premedicazione raccomandata è desametasone 8 mg per via orale 12 ore, 3 ore e 1 ora prima dell'infusione di docetaxel (vedere paragrafo 4.4).

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

#### Tumore della mammella

Per la terapia adiuvante del tumore della mammella operabile linfonodo positivo e linfonodo negativo la dose di docetaxel raccomandata è di 75 mg/m<sup>2</sup> somministrata 1 ora dopo doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane per 6 cicli (regime TAC) (vedere anche Adattamento della dose durante il trattamento). Per il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico la dose raccomandata di docetaxel in monoterapia è 100 mg/m<sup>2</sup>. Nel trattamento di prima linea, docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> è somministrato in associazione con doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>).

In associazione con trastuzumab la dose raccomandata di docetaxel è 100 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane, con trastuzumab somministrato settimanalmente. Nello studio registrativo l'infusione iniziale di docetaxel è stata iniziata il giorno dopo la prima somministrazione di trastuzumab. Le successive dosi di docetaxel sono state somministrate immediatamente dopo l'infusione di trastuzumab se la precedente dose di trastuzumab era stata ben tollerata. Per la dose e la somministrazione di trastuzumab vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto del trastuzumab.

In associazione con capecitabina il dosaggio raccomandato di docetaxel è di 75 mg/m<sup>2</sup> ogni tre settimane, in associazione con capecitabina alla dose di 1250 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno (entro 30

minuti dopo il pasto) per 2 settimane seguite da un intervallo di 1 settimana. Per il calcolo della dose di capecitabina secondo la superficie corporea, vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di capecitabina.

#### Tumore del polmone non a piccole cellule

In pazienti che non hanno mai ricevuto chemioterapia per il carcinoma del polmone non a piccole cellule, la dose raccomandata è docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> seguita immediatamente da cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> in 30-60 minuti. Per il trattamento dopo fallimento di precedente chemioterapia contenente platino la dose raccomandata è di 75 mg/m<sup>2</sup> in monoterapia.

#### Carcinoma prostatico

La dose raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m<sup>2</sup>. Prednisone o prednisolone 5 mg per via orale due volte al giorno viene somministrato per tutta la durata del trattamento (vedere paragrafo 5.1).

#### Adenocarcinoma gastrico

La dose raccomandata di docetaxel è 75 mg/m<sup>2</sup> in infusione della durata di 1 ora, seguita da cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup>, in infusione della durata di 1 - 3 ore (entrambe solo il giorno 1), seguita da 5-fluorouracile 750 mg/m<sup>2</sup> al giorno somministrato in infusione continua di 24 ore per 5 giorni, a partire dalla fine dell'infusione di cisplatino. Il trattamento è ripetuto ogni tre settimane. I pazienti devono ricevere una premedicazione con antiemetici ed un'adeguata idratazione per la somministrazione del cisplatino. Deve essere fatta la profilassi con G-CSF in modo tale da attenuare il rischio di tossicità ematologiche (vedere inoltre Adattamento della dose durante il trattamento).

#### Tumore della testa e del collo.

I pazienti devono ricevere antiemetici come premedicazione ed un'idratazione adeguata (prima e dopo la somministrazione del cisplatino). La profilassi con G-CSF può essere fatta in modo tale da attenuare il rischio di tossicità ematologiche. Tutti i pazienti trattati con docetaxel degli studi TAX 323 e TAX 324 hanno ricevuto una profilassi antibiotica.

- Chemioterapia di induzione seguita da radioterapia (TAX 323).  
Per il trattamento di induzione dei pazienti con carcinoma a cellule squamose localmente avanzato e non operabile della testa e del collo (SCCHN), la dose consigliata di docetaxel è di 75 mg/m<sup>2</sup> come infusione di 1 ora seguita dal cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> per oltre 1 ora, il giorno 1, seguito da 5-fluorouracile 750 mg/m<sup>2</sup> al giorno somministrato in infusione continua di 24 ore per 5 giorni. Questo schema posologico viene somministrato ogni 3 settimane per 4 cicli. A seguito della chemioterapia, i pazienti dovrebbero ricevere la radioterapia.
- Chemioterapia di induzione seguita da chemioradioterapia (TAX 324)  
Per il trattamento di induzione dei pazienti con carcinoma localmente avanzato della testa e del collo a cellule squamose (SCCHN) (tecnicamente inoperabile, con una bassa probabilità di riuscita chirurgica, e nell'ottica di una conservazione dell'organo) la dose raccomandata di docetaxel è 75 mg/m<sup>2</sup> in infusione della durata di 1 ora, il giorno 1, seguito dal cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> somministrato in infusione della durata di 30 minuti fino a tre ore, seguito da 5-fluorouracile 1000 mg/m<sup>2</sup> al giorno, somministrato in infusione continua di 1 - 4 giorni. Questo schema posologico viene somministrato ogni tre settimane per tre cicli. Dopo la chemioterapia, i pazienti dovrebbero ricevere la chemio-radioterapia.

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

#### Adattamento della posologia durante il trattamento:

##### Generale

Il docetaxel deve essere somministrato quando la conta dei neutrofili è  $\geq 1500$  cellule/mm<sup>3</sup>. In pazienti che abbiano manifestato, durante la terapia con docetaxel, neutropenia febbrile, conta dei neutrofili  $< 500$  cellule/mm<sup>3</sup> per più di una settimana, reazioni cutanee gravi o cumulative, o

neuropatia periferica grave, la dose di docetaxel deve essere ridotta da 100 mg/m<sup>2</sup> a 75 mg/m<sup>2</sup> e/o da 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. Se a 60 mg/m<sup>2</sup> il paziente continua a manifestare queste reazioni, il trattamento deve essere interrotto.

#### Terapia adiuvante per il tumore della mammella

Una profilassi primaria con G-CSF deve essere considerata per i pazienti che ricevono una terapia adiuvante con docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamide (TAC) per il tumore della mammella. Nei pazienti che presentano neutropenia febbrile e/o infezione neutropenica la dose di docetaxel deve essere ridotta a 60 mg/m<sup>2</sup> in tutti i cicli successivi (vedere sezioni 4.4 e 4.8). Nei pazienti che manifestano una stomatite di Grado 3 o 4 la dose deve essere ridotta a 60 mg/m<sup>2</sup>

#### In associazione con cisplatino:

Per i pazienti trattati inizialmente con docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in associazione con cisplatino ed il cui nadir della conta piastrinica nel precedente ciclo di terapia è stato < 25000 cellule/mm<sup>3</sup>, o in pazienti che manifestano neutropenia febbrile, o in pazienti con grave tossicità non ematologica, la dose di docetaxel nei cicli successivi deve essere ridotto a 65 mg/m<sup>2</sup>. Per gli aggiustamenti della dose di cisplatino, vedere il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

#### In associazione con capecitabina:

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

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

#### In associazione con cisplatino e 5-fluorouracile:

Se si verifica un episodio di neutropenia febbrile, neutropenia prolungata o infezione neutropenica malgrado l'uso di G-CSF, la dose di docetaxel deve essere ridotta da 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. Se si verificano ulteriori episodi di neutropenia complicata la dose di docetaxel deve essere ridotta da 60 a 45 mg/m<sup>2</sup>. Nel caso di trombocitopenia di Grado 4 la dose di docetaxel deve essere ridotta da 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. I pazienti non devono essere ritrattati con altri cicli di docetaxel fino a che i neutrofili non ritornino ad un livello > 1.500 cellule/mm<sup>3</sup> e le piastrine non ritornino ad un livello > 100.000 cellule/mm<sup>3</sup>. Interrompere il trattamento se queste tossicità persistono (vedere paragrafo 4.4).

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

<b>Tossicità</b>	<b>Aggiustamento della dose</b>
Diarrea di grado 3	Primo episodio: ridurre la dose del 5-FU del 20%. Secondo episodio: ridurre la dose di docetaxel del 20%.
Diarrea di grado 4	Primo episodio: ridurre le dosi del docetaxel e del 5-FU del 20%. Secondo episodio: interrompere il trattamento.
Stomatiti di grado	Primo episodio: ridurre la dose del 5-FU del 20%. Secondo

3/mucositi	episodio: interrompere il solo 5-FU, in tutti i cicli successivi. Terzo episodio: ridurre la dose del docetaxel del 20%.
Stomatiti di grado 4/mucositi	Primo episodio: interrompere il solo 5-FU, in tutti i cicli successivi. Secondo episodio: ridurre la dose di docetaxel del 20%.

Per le modifiche della dose del cisplatino e del 5-fluorouracile, vedere gli specifici Riassunti delle Caratteristiche dei Prodotti.

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

#### Popolazioni particolari

##### Pazienti con insufficienza epatica

Sulla base dei dati di farmacocinetica con docetaxel a 100 mg/m<sup>2</sup> somministrato come unico trattamento, nei pazienti con aumento delle transaminasi (ALT e/o AST) maggiori di 1,5 volte il limite superiore normale e fosfatasi alcalina maggiore di 2,5 volte il limite superiore normale, la dose di docetaxel raccomandata è 75 mg/m<sup>2</sup> (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Per i pazienti con bilirubina sierica oltre il limite superiore normale e/o ALT e AST > 3,5 volte il limite superiore normale associati con fosfatasi alcalina maggiore di 6 volte il limite superiore normale, non può essere raccomandata alcuna riduzione della dose e docetaxel non deve essere somministrato se non nei casi in cui sia strettamente indicato.

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

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di docetaxel nel carcinoma nasofaringeo nei bambini di età da 1 mese a meno di 18 anni non sono state stabilite.

Non vi sono dati sull'uso di docetaxel nella popolazione pediatrica nelle indicazioni del tumore della mammella, tumore del polmone non a piccole cellule, carcinoma prostatico, carcinoma gastrico e tumore della testa e del collo, escludendo il carcinoma nasofaringeo tipo II e II meno differenziato.

##### Anziani

Con riferimento alla farmacocinetica di popolazione, non vi sono speciali istruzioni per l'uso negli anziani.

In associazione con capecitabina per i pazienti di età di 60 anni e oltre, si raccomanda una riduzione della dose iniziale al 75% (vedere il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto di capecitabina).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Il docetaxel non deve essere usato nei pazienti con una conta iniziale di neutrofili < 1.500 cellule/mm<sup>3</sup>.

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

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

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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

##### Ematologia

La neutropenia è la più frequente delle reazioni avverse osservate con docetaxel. I nadir dei neutrofili sono comparsi dopo 7 giorni (valore mediano) ma nei pazienti pesantemente pretrattati questo intervallo può essere abbreviato. In tutti i pazienti in trattamento con docetaxel deve essere eseguito frequentemente un controllo dell'emocromo completo. I pazienti non devono essere trattati di nuovo con docetaxel finché il valore dei neutrofili non ritorni a  $\geq 1.500$  cellule/mm<sup>3</sup> (vedere paragrafo 4.2).

Nel caso di neutropenia grave ( $< 500$  cellule /mm<sup>3</sup> per sette o più giorni) durante il trattamento con docetaxel si raccomanda una riduzione della dose nei cicli successivi di terapia o l'uso di appropriate misure sintomatiche (vedere paragrafo 4.2).

In pazienti trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (TCF), la neutropenia febbrile e l'infezione neutropenica si sono verificate con un'incidenza più bassa quando i pazienti hanno ricevuto G-CSF in profilassi. I pazienti trattati con TCF dovrebbero ricevere il G-CSF come profilassi per attenuare il rischio di neutropenia complicata (neutropenia febbrile, neutropenia prolungata o infezione neutropenica). I pazienti che ricevono TCF devono essere monitorati molto attentamente (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Nei pazienti trattati con docetaxel in combinazione con doxorubicina e ciclofosfamide (regime TAC), neutropenia febbrile e/o infezione neutropenica si sono verificate con un'incidenza più bassa quando i pazienti hanno ricevuto profilassi primaria con G-CSF. La profilassi primaria con G-CSF deve essere considerata nei pazienti che ricevono terapia adiuvante con TAC per il tumore della mammella per attenuare il rischio di neutropenia complicata (neutropenia febbrile, neutropenia prolungata o infezione neutropenica). I pazienti che ricevono TAC devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

##### Reazioni di ipersensibilità

I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per la possibile comparsa di reazioni di ipersensibilità, specialmente durante la prima e la seconda infusione. Entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel possono verificarsi reazioni di ipersensibilità perciò devono essere tenuti a disposizione mezzi per il trattamento della ipotensione e del broncospasmo. Se si verificano reazioni di ipersensibilità con sintomi minori come vampate o reazioni cutanee localizzate non è necessario interrompere la terapia. Tuttavia reazioni gravi, come ipotensione grave, broncospasmo o eruzione/eritema generalizzati richiedono l'immediata sospensione dell'infusione di docetaxel ed un trattamento appropriato. I pazienti in cui comparissero gravi reazioni di ipersensibilità non devono più assumere docetaxel.

##### Reazioni cutanee

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

### Ritenzione di liquidi

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

### Pazienti con disfunzioni epatiche

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

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

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

### Pazienti con alterazioni della funzionalità renale

Non vi sono dati disponibili nei pazienti con gravi alterazioni della funzionalità renale sottoposti a terapia con docetaxel.

### Sistema nervoso

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

### Tossicità cardiaca

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

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

### Altro

Devono essere adottate misure contraccettive da uomini e donne durante il trattamento e dagli uomini per almeno 6 mesi dopo la sua sospensione (vedere paragrafo 4.6).

### Ulteriori precauzioni per il trattamento adiuvante del tumore della mammella

#### Neutropenia complicata

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

#### Eventi avversi gastrointestinali

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

#### Insufficienza cardiaca congestizia

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

#### Leucemia

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

#### Pazienti con 4 o più linfonodi positivi

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

#### Anziani

Sono disponibili i dati limitati su pazienti di età superiore a 70 anni trattate con docetaxel in associazione a doxorubicina e ciclofosfamide.

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

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

#### Etanolo

Questo medicinale contiene piccole quantità di etanolo (alcool), meno di 100 mg per dose.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

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

Il docetaxel è altamente legato alle proteine (> del 95%). Anche se non è stata studiata specificatamente la possibile interazione *in vivo* tra docetaxel e medicinali concomitanti, le interazioni *in vitro* tra farmaci strettamente legati alle proteine quali eritromicina, difenidramina,



propranololo, propafenone, fenitoina, salicilati, sulfametoxazolo e sodio valproato non hanno evidenziato influenze sul legame di docetaxel alle proteine. Inoltre il desametasone non modifica il legame proteico di docetaxel. Il docetaxel non influenza il legame della digitossina.

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

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

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

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

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

##### Donne in età fertile / contraccezione:

Le donne in età fertile in trattamento con docetaxel devono essere avvertite di evitare il rischio di una gravidanza e di avvisare immediatamente il medico nel caso in cui ciò avvenga.

Durante il trattamento deve essere usato un efficace metodo contraccettivo. In studi non clinici, docetaxel ha effetti genotossici e può alterare la fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, agli uomini in trattamento con docetaxel si raccomanda di non procreare durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento e di informarsi sulla conservazione dello sperma prima del trattamento.

##### Allattamento:

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

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

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti sulla capacità di guidare o di utilizzare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

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

- 1312 e 121 pazienti che hanno ricevuto 100 mg/m<sup>2</sup> e 75 mg/m<sup>2</sup> di docetaxel rispettivamente come monoterapia,
- 258 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con doxorubicina,
- 406 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con cisplatino,
- 92 pazienti trattati con docetaxel in associazione con trastuzumab,
- 255 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con capecitabina,
- 332 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con prednisone o prednisolone (vengono presentati gli effetti indesiderati correlati al trattamento clinicamente rilevanti),
- 1276 pazienti (744 e 532 rispettivamente in TAX 316 e GEICAM 9805) che hanno ricevuto docetaxel in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide (vengono presentati gli effetti indesiderati correlati al trattamento clinicamente rilevanti).
- 300 pazienti con adenocarcinoma gastrico (221 nello studio di fase III e 79 nello studio di fase II) trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (si sono verificati degli effetti indesiderati clinicamente importanti legati al trattamento).
- 174 e 251 pazienti con tumore della testa e del collo trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (si sono verificati degli effetti indesiderati clinicamente importanti legati al trattamento)

Tali reazioni sono state descritte con i criteri NCI Common Toxicity Criteria (grado 3 = G3; grado 3-4 = G3/4; grado 4 = G4) e con i termini COSTART e MedDRA. Le frequenze sono definite come: molto comuni ( $\geq 1/10$ ); comuni (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comuni (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rari (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto rari ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Le reazioni avverse riportate più di frequente durante l'uso del solo docetaxel sono: neutropenia (reversibile e non cumulativa; il giorno medio al nadir era il giorno 7 e la durata media della neutropenia grave ( $< 500$  cellule/mm<sup>3</sup>) era di 7 giorni), anemia, alopecia, nausea, vomito, stomatiti, diarrea ed astenia. La gravità degli eventi avversi di docetaxel può essere aumentata quando docetaxel è somministrato in associazione con altri agenti chemioterapici.

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

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

Con docetaxel sono state osservate frequentemente le seguenti reazioni avverse:

#### Patologie del sistema immunitario

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

### Patologie del sistema nervoso

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

### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Le reazioni nel sito di infusione sono state generalmente lievi ed erano caratterizzate da iperpigmentazione, infiammazione, arrossamento e secchezza della pelle, flebite o stravaso, «aumento della permeabilità» della vena.

Ritenzione di liquidi che comprende casi di edema periferico e meno frequentemente casi di versamento pleurico, pericardico, ascite e aumento di peso. L'edema periferico di solito si manifesta iniziando alle estremità inferiori e può divenire generalizzato con un aumento di peso di 3 o più kg. La ritenzione idrica è cumulativa per incidenza e intensità (vedere paragrafo 4.4).

### Docetaxal 100 mg/m<sup>2</sup> in monoterapia

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Effetti indesiderati molto comuni</b>	<b>Effetti indesiderati comuni</b>	<b>Effetti indesiderati non comuni</b>
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4:5,7%); comprese sepsi e polmoniti fatali nell'1,7%)	Infezione associata a neutropenia G4 (G3/4:4,6%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 76,4%); Anemia (G3/4: 8,9%); Neutropenia febbrile	Trombocitopenia (G4: 0,2%)	
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (G3/4:5,3%)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia		
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3: 4,1%); Neuropatia motoria periferica (G3/4: 4%); Disgeusia (grave 0,07%)		
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4:0,7%)	Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari		Ipotensione; Ipertensione; Emorragia	
Patologie respiratorie,	Dispnea (grave 2,7%)		

toraciche mediastiniche	e		
Patologie gastrointestinali	Stomatiti (G3/4): 5,3%; Diarrea (G3/4:4%); Nausea (G3/4:4%); Vomito (G3/4:3%)	Costipazione (grave: 0,2%); Dolore addominale (grave: 1%); Emorragia gastrointestinale (grave: 0,3%)	Esofagite grave (0,4%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Reazioni cutanee (G3/4: 5,9%); Alterazioni ungueali (gravi: 2,6%)		
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (grave:1,4%)	Artralgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Ritenzione di liquidi (grave:6,5%); Astenia (grave:11,2%); dolore	Reazioni al sito di infusione; Dolore al petto di tipo non cardiaco (grave 0,4%)	
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (< 5%); Aumento della fosfatasi alcalina ematica G3/4 (< 4%); Aumento di AST G3/4 AST (< 3%); Aumento di ALT G3/4 (< 2%)	

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

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

#### Patologie del sistema nervoso

Dati di reversibilità sono disponibili nel 35,3% dei pazienti che hanno sviluppato neurotossicità dopo trattamento con docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> in monoterapia. Gli eventi sono stati reversibili in maniera spontanea entro i 3 mesi.

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

La dose cumulativa media alla sospensione del trattamento è stata di più di 1.000 mg/m<sup>2</sup> e il tempo mediano di reversibilità della ritenzione idrica è stato di 16,4 settimane (range da 0 a 42 settimane). La comparsa di ritenzione di grado da moderato a grave (dose cumulativa media: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) è ritardata nei pazienti che hanno ricevuto la premedicazione rispetto ai pazienti senza premedicazione (dose media cumulativa: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); tuttavia, in alcuni pazienti, è stata riportata durante i primi cicli di terapia.

#### Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in monoterapia

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Effetti indesiderati molto comuni</b>	<b>Effetti indesiderati comuni</b>
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4;5%);	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 54,2%); anemia (G3/4: 10,8%); Trombocitopenia (G4:1,7%)	Neutropenia febbrile
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (non grave)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3/4:0,8%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4:2,5%)
Patologie cardiache		Aritmia (non grave)
Patologie vascolari		Ipotensione
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4:3,3%); Stomatiti (G3/4: 1,7%); Vomito (G3/4:0,8%); Diarrea (G3/4:1,7%)	Stipsi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Reazioni cutanee (G3/4: 0,8%)	Alterazioni ungueali (grave 0,8%)
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (grave 12,4%); Ritenzione di liquidi (grave 0,8%); Dolore	
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (< 2%);

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in associazione a doxorubicina

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Effetti indesiderati molto comuni</b>	<b>Effetti indesiderati comuni</b>	<b>Effetti indesiderati non comuni</b>
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4;7,8%);		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 91,7%); Anemia (G3/4: 9,4%); Neutropenia febbrile; Trombocitopenia (G4:0,8%)		
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (G3/4:1,2%)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3: 0,4%);	Neuropatia motoria periferica (G3/4: 0,4%)	
Patologie cardiache		Insufficienza cardiaca; Aritmia (non grave)	

Patologie vascolari			Ipotensione
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4:5%); Stomatiti (G3/4): 7,8%; Diarrea (G3/4:6,2%); Vomito (G3/4:5%); Stipsi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Alterazioni ungueali (gravi: 0,4%); Reazioni cutanee (non grave)		
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (grave:8,1%); Ritenzione di liquidi (grave:1,2%); Dolore	Reazione al sito di infusione	
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (< 2,5%); Aumento della fosfatasi alcalina ematica G3/4 (< 2,5%);	Aumento di AST G3/4 (< 1%); Aumento di ALT G3/4 (< 1%)

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in associazione a cisplatino

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Effetti indesiderati molto comuni</b>	<b>Effetti indesiderati comuni</b>	<b>Effetti indesiderati non comuni</b>
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4:5,7%);		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 51,5%); Anemia (G3/4: 6,9%); Trombocitopenia (G4:0,5%)	Neutropenia febbrile	
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (G3/4:2,5%)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia		
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3: 3,7%); Neuropatia motoria periferica (G3/4: 2%)		
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4:0,7%)	Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari		Ipotensione (G3/4:0,7)	
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4:9,6%); Vomito (G3/4:7,6%); Diarrea (G3/4:6,4%); Stomatiti (G3/4): 2%	Costipazione	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Alterazioni ungueali (gravi: 0,7%);		

	Reazioni cutanee (G3/4:0,2%)		
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (grave 0,5%)		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (grave:9,9%); ritenzione di liquidi (grave:0,7%); Febbre (G3/4: 1,2%)	Reazione nel sito di infusione; dolore	
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (< 2,1%); Aumento di ALT G3/4 (< 1,3%)	Aumento di AST G3/4 (< 0,5%); Aumento della fosfatasi alcalina ematica G3/4 (< 0,3%)

Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> in associazione a trastuzumab

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Effetti indesiderati molto comuni</b>	<b>Effetti indesiderati comuni</b>	<b>Effetti indesiderati non comuni</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4: 32%); Neutropenia febbrile (che include neutropenia associata a febbre e uso di antibiotico) o sepsi neutropenica		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia		
Disturbi psichiatrici	Insonnia		
Patologie del sistema nervoso	Parestesia; Cefalea; Disgeusia; Ipoestesia		
Patologie dell'occhio	Aumento della lacrimazione; Congiuntivite		
Patologie cardiache			Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari	Linfoedema		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi; Dolore faringolaringeo; Rinofaringite; Dispnea; Tosse; Rinorrea		
Patologie gastrointestinali	Nausea; Diarrea; Vomito; sStipsi; Stomatiti; Dispepsia; Dolore addominale		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Eritema; Rash; Alterazioni ungueali		
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia; Artralgia; Dolore alle estremità; Dolore osseo; Dolore alla schiena		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla	Astenia; Edema periferico; Piressia; Fatica;	Letargia	

sede di somministrazione	Infiemmazione delle mucose; Dolore; Sindrome parainfluenzale; Dolore al petto; Brividi		
Esami diagnostici	Aumento di peso		

### Patologie cardiache

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

### Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: la tossicità ematologica era aumentata nei pazienti trattati con trastuzumab e docetaxel rispetto a quelli trattati con il solo docetaxel (neutropenia di grado 3/4 32% verso 22%, secondo i criteri NCI-CTC). Si noti che questo è probabilmente una sottovalutazione poiché è risaputo che docetaxel, da solo, ad una dose di 100 mg/m<sup>2</sup> porta a neutropenia nel 97% dei pazienti, di grado 4 nel 76%, basato sul nadir della conta dei neutrofili. L'incidenza della neutropenia febbrile/sepsi neutropenica era anche aumentata nei pazienti trattati con Herceptin e docetaxel (23% verso 17% dei pazienti trattati con solo docetaxel).

### Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in associazione a capecitabina

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Effetti indesiderati molto comuni</b>	<b>Effetti indesiderati comuni</b>
Infezioni e infestazioni		Candidiasi orale (G3/4:1%)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 63%); Anemia (G3/4:10%)	Trombocitopenia (G3/4:3%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4:1%); Diminuzione dell'appetito	Disidratazione (G3/4:2%)
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia (G3/4:1%); Parestesia (G3/4:1%)	Capogiri; Cefalea (G3/4:1%); Neuropatia periferica
Patologie dell'occhio	Aumento della lacrimazione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore faringolaringeo (G3/4:2%);	Dispnea (G3/4:1%); Tosse (G3/4: <1%); Epistassi (G3/4: <1%)
Patologie gastrointestinali	Stomatite (G3/4:18%); Diarrea (G3/4:14%); Nausea (G3/4:6%); Vomito (G3/4:4%); Stipsi (G3/4:1%); Dolore addominale (G3/4: 2%); Dispepsia	Dolore addome superiore; Secchezza delle fauci
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Sindrome mano-piede (G3/4: 24%); Alopecia (G3/4:6%); Alterazioni ungueali (G3/4:2%)	Dermatite; rash eritematoso (G3/4: < 1%); Scolorimento delle unghie; Onicolisi (G3/4: 1%)
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (G3/4:2%); Artralgia (G3/4:1%);	Dolore alle estremità (G3/4:<1%); Dolore alla schiena (G3/4:1%)
Patologie sistemiche e	Astenia (G3/4:3%); Piressia (G3/4:	Letargia;



condizioni relative alla sede di somministrazione	1%); Fatica/debolezza (G3/4:5%); Edema periferico (G3/4: 1%)	Dolore
Esami diagnostici		Riduzione del peso: aumento della bilirubina ematica G3/4 (9%)

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in associazione a prednisone o prednisolone

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Effetti indesiderati molto comuni</b>	<b>Effetti indesiderati comuni</b>
Infezioni e infestazioni	Infezioni (G3/4:3,3%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 32%); Anemia (G3/4:4,9%)	Trombocitopenia (G3/4:0,6%); Neutropenia febbrile
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (G3/4:0,6%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4:0,6%)	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3/4:1,2%); Disgeusia (G3/4:0%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4:0%)
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione (G3/4:0,6%)
Patologie cardiache		Diminuzione della funzionalità cardiaca ventricolare sinistra (G3/4:0,3%)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Epistassi (G3/4:0%); Dispnea (G3/4:0,6%); Tosse (G3/4:0%);
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4:2,4%); Diarrea (G3/4:1,2%); Stomatiti/faringiti (G3/4:0,9%); Vomito (G3/4:1,2%)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Disturbi ungueali (non grave)	Rash esfoliativo (G3/4:0,3%)
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia (G3/4:0,3%); Mialgia (G3/4:0,3%);
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Fatica (G3/4:3,9%); Ritenzione di liquidi (grave 0,6%)	

Terapia adiuvante con Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in associazione a doxorubicina e ciclofosfamida nei pazienti con tumore della mammella linfonodo positivo (TAX 316) e linfonodo negativo (GEICAM 9805) – dati cumulativi:

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Effetti indesiderati molto comuni</b>	<b>Effetti indesiderati comuni</b>	<b>Effetti indesiderati non comuni</b>
Infezioni e infestazioni	Infezione (G3/4:2,4%); Infezione neutropenica. (G3/4:2,7%).		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%);		

	Trombocitopenia (G3/4:1,6%); Neutropenia febbrile(G3/4:NA)		
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (G3/4:0,6%)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4:1,5%)		
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia (G3/4:0,6%); Neuropatia sensoriale periferica (G3/4:0,1%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4:0%);	Sincope (G3/4:0%); Neurotossicità (G3/4:0%); Sonnolenza (G3/4:0%);
Patologie dell'occhio	Congiuntivite (G3/4:<0,1%);	Aumento della lacrimazione (G3/4:<0,1%);	
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4:0,2%)	
Patologie vascolari	Vampate (G3/4:0,5%)	Ipotensione (G3/4:0%); Flebite (G3/4:0%)	Linfoedema (G3/4:0%)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse (G3/4:0%)	
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4:5,0%); Stomatiti (G3/4:6,0%); Vomito (G3/4:4,2%); Diarrea (G3/4:3,4%); Stipsi (G3/4:0,5%)	Dolore addominale (G3/4:0,4%)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia(G3/4:<0,1%); Alterazioni cutanee (G3/4:0,6%); alterzioni ungueali (G3/4:0,4%)		
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (G3/4:0,7%); Artralgia (G3/4:0,2%)		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Amenorrea (G3/4:NA)		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (G3/4:10%); Piressia (G3/4:NA); Edema periferico (G3/4:0,2%)		
Esami diagnostici		Aumento ponderale (G3/4:0%); Calo ponderale (G3/4:0,2%)	

#### Patologie del sistema nervoso

Durante il follow-up, 12 degli 83 pazienti che avevano manifestato neuropatia sensoriale periferica alla fine della chemioterapia presentavano ancora i sintomi di neuropatia sensoriale periferica.

#### Patologie cardiache

E' stata riportata insufficienza cardiaca congestizia (CHF) in 18 su 1276 pazienti durante il periodo di follow-up. Nello studio su pazienti linfonodo positive (TAX316) una paziente in ciascun gruppo di trattamento è deceduta per insufficienza cardiaca.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Durante il follow-up, 25 dei 736 pazienti che avevano manifestato alopecia alla fine della chemioterapia presentavano ancora i sintomi di alopecia.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Durante il follow-up, 140 delle 251 pazienti che avevano manifestato amenorrea alla fine della chemioterapia presentavano ancora i sintomi di amenorrea.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Durante il follow-up, 18 dei 112 pazienti che avevano manifestato edema periferico alla fine della chemioterapia nello studio TAX 316 presentavano ancora i sintomi di edema periferico, mentre 4 dei 5 pazienti che avevano manifestato linfoedema alla fine della chemioterapia nello studio GEICAM 9805 presentavano ancora sintomi di linfoedema.

Leucemia acuta / Sindrome mielodisplastica.

Ad un follow-up medio di 77 mesi, si è verificata leucemia acuta in 1 dei 532 (0,2%) pazienti che avevano ricevuto docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamide nello studio GEICAM 9805. Nessun caso è stato riportato nei pazienti che avevano ricevuto fluorouracile, doxorubicina e ciclofosfamide. In nessuno dei gruppi di trattamento sono stati diagnosticati casi di sindrome mielodisplastica.

La tabella sottostante mostra che l'incidenza di neutropenia, neutropenia febbrile e infezione neutropenica di Grado 4 sono risultate ridotte nei pazienti che hanno ricevuto profilassi primaria con G-CSF dopo che questa è diventata obbligatoria nel braccio di trattamento TAC – studio GEICAM.

Complicanze neutropeniche nei pazienti che hanno ricevuto TAC con o senza profilassi primaria con

<u>G-CSF (GEICAM 9805)</u>	<b>Senza profilassi primaria con G-CSF (n = 111) n (%)</b>	<b>Con profilassi primaria con G-CSF (n = 421) n (%)</b>
Neutropenia (Grado 4)	104 (93.7)	135 (32.1)
Neutropenia febbrile	28 (25.2)	23 (5.5)
Infezione neutropenica	14 (12.6)	21 (5.0)
Infezione neutropenica (Grado 3-4)	2 (1.8)	5 (1.2)

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in associazione a cisplatino e 5-fluorouracile per l'adenocarcinoma gastrico

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Effetti indesiderati molto comuni</b>	<b>Effetti indesiderati comuni</b>
Infezioni e infestazioni	Infezione neutropeniche; infezione (G3/4:11,7%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia (G3/4:20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Trombocitopenia (G3/4:8,8%); Neutropenia febbrile	
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (G3/4;1,7%)	

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4:11,7%)	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3/4:8,7%)	Capogiri (G3/4:2,3%); Neuropatia motoria periferica (G3/4:1,3%)
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione (G3/4:0%)
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Alterazione dell'udito(G3/4:0%)
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4:1,0%)
Patologie gastrointestinali	Diarrea (G3/4:19,7%); Nausea (G3/4:16%); Stomatite (G3/4:23,7%); Vomito (G3/4:14,3%)	Stipsi (G3/4:1,0%); Dolore gastrointestinale (G3/4:1,0%); Esofagite/disfagia/odinofagia (G3/4:0,7%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia (G3/4:4,0%)	Rash prurito (G3/4:0,7%); Alterazioni ungueali (G3/4:0,7%); Esfoliazione cutanea (G3/4: 0%)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Letargia (G3/4:19,0%); Febbre (G3/4:2,3%); Ritenzione di liquidi (grave/pericolo di vita: 1%)	

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

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

#### Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile per tumori della testa e del collo

- Chemioterapia di induzione seguita da radioterapia (TAX 323)

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Effetti indesiderati molto comuni</b>	<b>Effetti indesiderati comuni</b>	<b>Effetti indesiderati non comuni</b>
Infezioni e infestazioni	Infezione (G3/4:6,3%); Infezione neutropenica		
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Dolore dovuto al tumore (G3/4:0,6%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G4:76,3%); Anemia (G3/4:9,2%); Trombocitopenia (G3/4:5,2%)	Neutropenia febbrile	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (non grave)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4:0,6%)		
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia /parosmia; Neuropatia sensoriale	Capogiri	

	periferica (G3/4:0,6%)		
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione; Congiuntivite	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Alterazioni dell'udito	
Patologie cardiache		Ischemia miocardica (G3/4:1,7%)	Aritmia (G3/4:0,6%)
Patologie vascolari		Alterazioni alle vene (G3/4:0,6%)	
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4:0,6%); Stomatiti (G3/4:4,0%); Diarrea (G3/4:2,9%); Vomito (G3/4:0,6%)	Stipsi; 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%)	Rash eritematoso; Pelle secca; Esfoliazione della pelle (G3/4:0,6%)	
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia (G3/4:0,6%)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Letargia (G3/4:3,4%); Piressia (G3/4:0,6%); Ritenzione di fluidi ; edema		
Esami diagnostici		Aumento di peso	

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

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Effetti indesiderati molto comuni</b>	<b>Effetti indesiderati comuni</b>	<b>Effetti indesiderati non comuni</b>
Infezioni e infestazioni	Infezione (G3/4:6,3%)	Infezione neutropenica	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Dolore dovuto al tumore (G3/4:1,2%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4:83,5%); Anemia (G3/4:12,4%); Trombocitopenia (G3/4:4%); Neutropenia febbrile		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4:12,0%)		
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia /parosmia (G3/4:0,4%);	Capogiri (G3/4:2,0%); Neuropatia motoria	

	Neuropatia sensoriale periferica (G3/4:1,2%)	periferica (G3/4:0,4%)	
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione	Congiuntivite
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Alterazione dell'udito (G3/4:1,2%)		
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4:2,0%)	Ischemia del miocardio
Patologie vascolari			Alterazioni alle vene
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4:13,9%); Stomatiti (G3/4:20,7%); Vomito (G3/4:8,4%); Diarrea (G3/4:6,8%); Esofagite/disfagia/Odinofagia (G3/4:12,0%); Stipsi (G3/4:0,4%)	Dispepsia (G3/4:0,8%); Dolore gastrointestinale (G3/4:1,2%); Emorragia gastrointestinale (G3/4:0,4%)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia (G3/4:4,0%); Rash eritematoso	Pelle secca; Esfoliazione della pelle	
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia (G3/4:0,4%)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Letargia (G3/4:4,0%); Piressia (G3/4:3,6%); Ritenzione di fluidi (G3/4:1,2%); Edema (G3/4:1,2%)		
Esami diagnostici	Diminuzione di peso		Aumento di peso

#### Esperienza post-marketing

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

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

##### *Patologie del sistema emolinfopoietico*

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

##### *Disturbi del sistema immunitario*

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

##### *Patologie del sistema nervoso*

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

##### *Patologie dell'occhio*

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

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto

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

#### Patologie cardiache

Sono stati riportati casi rari di infarto del miocardio.

#### Patologie vascolari

Sono stati segnalati raramente eventi tromboembolici venosi.

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

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

#### Patologie gastrointestinali

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

#### Patologie epatobiliari

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

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raramente sono stati riportati con docetaxel casi di *lupus eritematosus* cutaneo e di eruzioni bollose come eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica. In alcuni casi altri fattori concomitanti potrebbero aver contribuito allo sviluppo di tali effetti. Durante il trattamento con docetaxel, sono state segnalate manifestazioni simili alla sclerodermia di solito precedute da linfo-edema periferico.

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di iniezione

Raramente sono stati riportati fenomeni di «recall» da radiazione.

La ritenzione di liquidi non era associata a episodi acuti di oliguria o ipotensione. Raramente sono stati riportati disidratazione ed edema polmonare.

### **4.9 Sovradosaggio**

Sono stati riportati alcuni casi di sovradosaggio. Non esiste antidoto noto per il sovradosaggio da docetaxel. In caso di sovradosaggio, il paziente dovrebbe essere tenuto in un'unità specializzata e le funzioni vitali strettamente monitorate. In caso di sovradosaggio, ci si può aspettare un'esacerbazione degli eventi avversi. Le complicazioni principali che si aspettano in caso di sovradosaggio consistono in soppressione del midollo osseo, neurotossicità periferica e mucosite.

I pazienti devono ricevere G-CSF terapeutico al più presto dopo evidenza di sovradosaggio. Devono essere intraprese altre misure sintomatiche appropriate, secondo necessità.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: taxani, codice ATC: L01CD-02

#### Dati preclinici

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

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

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

### Dati clinici

#### Tumore della mammella

##### *Docetaxel in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide: trattamento adiuvante*

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

I dati di uno studio multicentrico randomizzato in aperto sostengono l'impiego di docetaxel come trattamento adiuvante di pazienti con tumore della mammella linfonodo positivo operabile e KPS  $\geq$  80% in età compresa tra 18 e 70 anni. In seguito alla stratificazione in base al numero di linfonodi positivi (1-3, più di 4), 1491 pazienti sono state randomizzate a ricevere, docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> somministrato 1 ora dopo doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup> (gruppo TAC) o doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> seguita da fluorouracile 500 mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup> (gruppo FAC). Entrambi i regimi sono stati somministrati una volta ogni 3 settimane per 6 cicli: docetaxel veniva somministrato mediante infusione di 1 ora, tutti gli altri medicinali venivano somministrati in bolus endovenoso al giorno 1. G-CSF veniva somministrato come profilassi secondaria alle pazienti che presentavano neutropenia complicata (neutropenia febbrile, neutropenia prolungata o infezione). Le pazienti del gruppo TAC ricevevano una profilassi antibiotica con ciprofloxacina 500 mg per os o antibiotici equivalenti due volte al giorno per 10 giorni partendo dal giorno 5 di ciascun ciclo. In entrambi i gruppi, dopo l'ultimo ciclo di chemioterapia, le pazienti positive per i recettori estrogenici e/o progestinici ricevevano tamoxifene 20 mg/die per 5 anni. Terapia radiante adiuvante veniva prescritta in accordo alle linee guida valide in ciascun centro partecipante ed è stata somministrata al 69% delle pazienti che hanno ricevuto TAC ed al 72% delle pazienti che hanno ricevuto FAC. È stata condotta un'analisi ad interim ad un follow-up mediano di 55 mesi. La sopravvivenza libera da malattia è risultata significativamente aumentata nel gruppo TAC rispetto al gruppo FAC. L'incidenza di recidiva a 5 anni è risultata ridotta nelle pazienti che avevano ricevuto TAC rispetto a quelle che avevano ricevuto FAC (25% vs 32% rispettivamente) i.e. una riduzione del rischio assoluto del 7% (p = 0,001). La sopravvivenza globale a 5 anni è risultata anch'essa significativamente aumentata con TAC rispetto a FAC (87% vs 81% rispettivamente) i.e. una riduzione del rischio di morte assoluto del 6% (p = 0,008). I sottogruppi di pazienti trattati con TAC in accordo con i principali fattori prognostici definiti a priori sono stati analizzati:

Sottogruppi di pazienti	Numero di pazienti	Sopravvivenza libera da malattia			Sopravvivenza globale		
		Rapporto di rischio*	95% CI	p =	Rapporto di rischio*	95% CI	p =
<b>N. di linfonodi positivi</b>							
Globali	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
Più di 4	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72



\*hazard ratio inferiore ad 1 indica che TAC è associato ad una sopravvivenza libera da malattia e ad una sopravvivenza globale superiori rispetto a FAC

All'analisi ad interim il vantaggio terapeutico di TAC nelle pazienti con 4 o più linfonodi (37% della popolazione) non è stato dimostrato. Il vantaggio terapeutico di TAC sembra essere meno evidente rispetto a quello osservato nelle pazienti con 1-3 linfonodi positivi. Il rapporto rischio/beneficio, dunque, nelle pazienti con 4 o più linfonodi positivi non è stato completamente definito a questo stadio di analisi.

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

I dati di uno studio multicentrico, aperto, randomizzato supportano l'utilizzo di docetaxel per la terapia adiuvante in pazienti con tumore della mammella operabile linfonodo negativo candidati alla chemioterapia. Sono stati randomizzati 1060 pazienti a ricevere docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> somministrato 1 ora dopo doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup> (539 pazienti nel braccio TAC), oppure doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> seguita da fluorouracile 500 mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup> (521 pazienti nel braccio FAC) come terapia adiuvante nel tumore della mammella operabile linfonodo negativo ad elevato rischio di ricaduta secondo i criteri 1998 St. Gallen (dimensione tumorale >2 cm e/o ER e PR negativo e/o elevato grado istologico/nucleare (grado 2 a 3) e/o età <35 anni). Entrambi i 27 trattamenti sono stati somministrati una volta ogni 3 settimane per 6 cicli. docetaxel è stato somministrato come infusione di 1 ora, tutti gli altri farmaci sono stati somministrati per via e.v. al giorno 1 ogni tre settimane. Una profilassi primaria con G-CSF è stata resa obbligatoria nel braccio TAC dopo la randomizzazione di 230 pazienti. L'incidenza di neutropenia, neutropenia febbrile ed infezione neutropenica di Grado 4 è risultata ridotta nei pazienti che hanno ricevuto una profilassi primaria con G-CSF (vedere paragrafo 4.8). In entrambi i gruppi di trattamento, dopo l'ultimo ciclo di chemioterapia, i pazienti con tumori ER+ e/o PgR+ hanno ricevuto tamoxifene 20 mg una volta al giorno per un periodo fino a 5 anni. La terapia radiante adiuvante è stata somministrata come previsto dalle linee guida in vigore nei centri partecipanti ed è stata somministrata al 57,3% dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento TAC e al 51,2% dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento FAC.

La durata mediana del follow-up è stata di 77 mesi. E' stato dimostrato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da malattia per il braccio TAC rispetto al braccio FAC. I pazienti trattati con TAC hanno avuto una riduzione del 32% nel rischio di ricaduta rispetto a quelli trattati con FAC (hazard ratio = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), p = 0,01). Anche la sopravvivenza globale (OS) è risultata più lunga nel braccio TAC con una riduzione del 24% del rischio di morte per i pazienti trattati con TAC rispetto a FAC (hazard ratio = 0,76, 95% CI (0,46-1,26, p = 0,29). Tuttavia, la distribuzione della sopravvivenza globale non si è rivelata significativamente diversa tra i due gruppi.

Sono stati analizzati sottogruppi di pazienti trattati con TAC suddivisi secondo fattori prognostici maggiori definiti in modo prospettico (vedere tabella sottostante):

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

Sottogruppo di pazienti	Numero di pazienti nel gruppo TAC	Sopravvivenza libera da malattia	
		Hazard ratio*	95% CI
<b>Globale</b>	539	0.68	0.49-0.93
<b>Età categoria 1</b>			
<50 anni	260	0.67	0.43-1.05
≥50 anni	279	0.67	0.43-1.05
<b>Età categoria 1</b>			
<35 anni	42	0.31	0.11-0.89

≥35 anni	497	0.73	0.52-1.01
<b>Stato dei recettori ormonali</b>			
Negativo	195	0.7	0.45-1.1
Positivo	344	0.62	0.4-0.97
<b>Dimensioni tumorali</b>			
≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
<b>Grado istologico</b>			
Grado 1 (compreso il grado non valutato)	64	0.79	0.24-2.6
Grado 2	216	0.77	0.46-1.3
Grado 3	259	0.59	0.39-0.9
<b>Stato Menopausale</b>			
Pre-Menopausa	285	0.64	0.40-1
Post-Menopausa	254	0.72	0.47-1.12

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

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

	<b>TAC</b>	<b>FAC</b>	<b>Hazard ratio (TAC/FAC)</b>	
<b>Sottogruppi</b>	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	<b>valore p</b>
Rispondenti alle indicazioni per la chemioterapia <sup>a</sup>				
No	18/214 (8.4%)	26/227 (11.5%)	0.796 (0.434 - 1.459)	0.4593
Si	48/325 (14.8%)	69/294 (23.5%)	0.606 (0.42 - 0.877)	0.0072

TAC = docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamide

FAC = 5-fluorouracile, doxorubicina e ciclofosfamide

CI = intervallo di confidenza; ER = recettore degli estrogeni

PR = recettore del progesterone

<sup>a</sup>ER/PR-negativo o Grado 3 o dimensione tumorale >5 cm

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

#### *Docetaxel come unico trattamento*

Sono stati condotti due studi comparativi randomizzati di fase III con docetaxel alle dosi raccomandate e con un regime di 100 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane, su pazienti con tumore metastatico della mammella, di cui 326 dopo fallimento di un trattamento con alchilanti e 392 dopo fallimento di un trattamento con antracicline.

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

Nelle pazienti nelle quali il trattamento con antracicline era risultato inefficace, docetaxel è stato confrontato con la associazione di mitomicina C e vinblastina (12 mg/m<sup>2</sup> ogni 6 settimane e 6 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane). Docetaxel ha aumentato la percentuale di risposta (33% verso 12%, p < 0,0001), ha aumentato il tempo di progressione della malattia (19 settimane verso 11 settimane, p = 0,0004) ed ha aumentato il tempo di sopravvivenza (11 mesi verso 9 mesi, p = 0,01).

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

È stato condotto uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico di fase III di confronto tra docetaxel in monoterapia e paclitaxel nel trattamento del carcinoma della mammella avanzato in pazienti nelle quali la terapia precedente aveva già compreso un'antraciclina. Sono state randomizzate complessivamente 449 pazienti a ricevere o docetaxel in monoterapia 100 mg/m<sup>2</sup> in infusione di 1 ora oppure paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> in infusione di 3 ore. I due trattamenti sono stati somministrati ogni 3 settimane.

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

#### *Docetaxel in associazione con doxorubicina*

È stato condotto uno studio randomizzato di fase III su 429 pazienti con tumore metastatico, non pretrattate, che confrontava doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>) in associazione con docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) (braccio AT) a doxorubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) in associazione con ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>) (braccio AC). Entrambi i regimi sono stati somministrati il giorno 1 ogni tre settimane.

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

In questo studio, il braccio AT ha evidenziato una maggiore incidenza, rispetto al braccio AC, di neutropenia grave (90% contro 68,6%), di neutropenia febbrile (33,3% contro 10%), di infezioni (8% contro 2,4%), di diarrea (7,5% contro 1,4%), di astenia (8,5% contro 2,4%), e di dolore (2,8% contro 0%). D'altra parte, il braccio AC ha mostrato una maggiore incidenza di anemia grave rispetto al braccio AT (15,8% contro 8,5%) e una maggiore incidenza di tossicità cardiaca: insufficienza cardiaca congestizia (3,8% contro 2,8%), diminuzione assoluta del LVEF < 20% (13,1% contro 6,1%), diminuzione assoluta del LVEF ≥ 30% (6,2% contro 1,1%). La morte tossica si è verificata in 1 paziente del braccio AT (insufficienza cardiaca congestizia) e in 4 pazienti del braccio AC (1 dovuta a shock settico e 3 dovute a insufficienza cardiaca congestizia).

In entrambi i bracci la qualità della vita, misurata con il questionario dell'EORTC, è risultata paragonabile e stabile durante il trattamento e il follow-up.

### *Docetaxel in associazione con trastuzumab*

Docetaxel in associazione con trastuzumab è stato valutato nel trattamento di pazienti con tumore della mammella metastatico con iperespressione di HER2 e che non hanno ricevuto precedenti trattamenti chemioterapici per malattia metastatica. Sono state randomizzate 186 pazienti a ricevere docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) con o senza trastuzumab; il 60% delle pazienti hanno ricevuto in precedenza una chemioterapia adiuvante con antracicline. Docetaxel con trastuzumab era efficace nelle pazienti che avevano o non avevano ricevuto precedentemente terapia adiuvante con antracicline. Il test maggiormente utilizzato per determinare la positività di HER2 in questo studio registrativo è stato la immunoistochimica (IHC). Per un numero minore di pazienti è stato utilizzato il test della fluorescenza in situ (FISH). In questo studio l'87% delle pazienti presentava una malattia che era IHC 3+ e il 95% delle pazienti arruolate aveva una malattia IHC 3+ e/o FISH positivo. I risultati di efficacia sono riepilogati nella tabella seguente:

Parametri	Docetaxel più trastuzumab <sup>1</sup> n = 92	Docetaxel <sup>1</sup> n = 94
Percentuale di risposta (95% CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durata della risposta mediana (in mesi) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Tempo alla progressione TTP (in mesi) mediano (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Sopravvivenza (in mesi) mediana (95% CI)	30,5 <sup>2</sup> (26,8-ne)	22,1 <sup>2</sup> (17,6-28,9)

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

<sup>1</sup> Popolazione intent-to-treat

<sup>2</sup> Sopravvivenza mediana stimata

### *Docetaxel in associazione con capecitabina*

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

### *Tumore del polmone non a piccole cellule*

#### *Pazienti precedentemente trattati con chemioterapici con o senza radioterapia*

In uno studio clinico di fase III, in pazienti pre-trattati, il tempo di progressione (12,3 settimane contro 7 settimane) e la sopravvivenza sono significativamente aumentati con docetaxel a 75 mg/m<sup>2</sup> rispetto al Migliore Trattamento di Supporto (MTS). La percentuale di sopravvivenza ad 1 anno è

risultata significativamente superiore con docetaxel (40%) rispetto a MTS (16%). In pazienti trattati con docetaxel a 75 mg/m<sup>2</sup> è stato fatto minore uso di morfina (p < 0,01), di analgesici non a base di morfina (p < 0,01), di altri trattamenti (p = 0,06) e radioterapia (p < 0,01) rispetto a quelli trattati con MTS.

Nei pazienti valutabili, la percentuale di risposta globale è stata del 6,8%, e la durata media della risposta è stata di 26,1 settimane.

#### *Docetaxel in associazione con platino-derivati in pazienti mai trattati con chemioterapia*

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

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analisi statistica
Sopravvivenza globale (Obiettivo primario):			
Sopravvivenza media (mesi)	11,3	10,1	Rapporto di rischio: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
Sopravvivenza a 1 anno (%)	46	41	Differenza tra i trattamenti 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
Sopravvivenza a 2 anni (%)	21	14	Differenza tra i trattamenti: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Tempo medio alla progressione (settimane)	22,0	23,0	Rapporto di rischio: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,2161]
Tasso globale di risposta (%)	31,6	24,5	Differenza tra i trattamenti: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

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

Gli obiettivi secondari comprendevano variazione nel dolore, valutazione globale della qualità della vita tramite EuroQoL-5D, scala dei sintomi del tumore polmonare (LCSS: Lung Cancer Symptom Scale) e cambiamento nel Karnofsky performance status. I risultati di questi obiettivi hanno confermato i risultati degli obiettivi primari.

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

#### Carcinoma della prostata

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

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane per 10 cicli.
- Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> somministrato ogni settimana per le prime 5 settimane di un ciclo di 6 settimane per un totale di 5 cicli.
- Mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane per 10 cicli.

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

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

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

†Log-rank test stratificato

\*Limite per la significatività statistica = 0,0175

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

Dato che docetaxel ogni settimana ha presentato un profilo di tollerabilità leggermente migliore rispetto a docetaxel ogni 3 settimane, è possibile che alcuni pazienti possano beneficiare dalla terapia settimanale con docetaxel.

Non è stata osservata una differenza statisticamente significativa per la Qualità della Vita Globale tra i gruppi di trattamento.

#### Adenocarcinoma gastrico

Uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto è stato condotto per valutare la sicurezza e l'efficacia di docetaxel nel trattamento dei pazienti con adenocarcinoma gastrico metastatico, compreso l'adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, che in precedenza non avevano ricevuto chemioterapia per la malattia metastatica. Un totale di 445 pazienti con KPS > 70 sono stati trattati con docetaxel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> il giorno 1) in associazione con cisplatino (C) (75 mg/m<sup>2</sup> il giorno 1) e 5-fluorouracile (F) (750 mg/m<sup>2</sup> al giorno per 5 giorni) oppure con cisplatino (100 mg/m<sup>2</sup> il giorno 1) e 5-fluorouracile (1000 mg/m<sup>2</sup> al giorno per 5 giorni). La durata di un ciclo di trattamento è stata di 3 settimane per il braccio TCF e 4 settimane per il braccio CF. Il numero medio di cicli somministrati per paziente è stato di 6 (con un intervallo di 1-16) per il braccio TCF e di 4 (con un intervallo di 1-12) per il braccio CF. Il tempo alla progressione (TTP) era l'endpoint primario. La riduzione di rischio di progressione è stata del 32,1% ed è stata associata con un TTP significativamente più lungo (p = 0,0004) per il braccio TCF. La sopravvivenza globale è stata inoltre significativamente più lunga (p = 0,0201) per il braccio TCF con una riduzione di rischio di mortalità del 22,7%. I risultati di efficacia sono riassunti nella seguente tabella:

Efficacia di docetaxel nel trattamento di pazienti con adenocarcinoma gastrico

<b>Endpoint</b>	<b>TCF</b> n = 221	<b>CF</b> n = 224
Tempo medio alla progressione TTP (mesi) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Rapporto di rischio (95% CI) Valore di p*	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Sopravvivenza media (mesi) (95% CI) Valutazione a 2 anni(%)	9,2 (8,38-10,58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
Rapporto di rischio (95% CI) Valore di p*	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Tasso globale di risposta (CR+PR) (%)	36,7	25,4
Valore di p	0,0106	
Progressione come migliore risposta globale (%)	16,7	25,9

\*Unstratified logrank test

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

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

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

Tumore della testa e del collo

- Chemioterapia di induzione seguita da radioterapia (TAX 323)

La sicurezza e l'efficacia di docetaxel nel trattamento di induzione dei pazienti con carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (SCCHN) sono state valutate in uno studio randomizzato in aperto, multicentrico di fase III (TAX323). In questo studio 358 pazienti con SCCHN localmente avanzato inoperabile con WHO performance status 0 - 1, sono stati randomizzati da uno a due bracci di trattamento. I pazienti nel braccio di doxetacel hanno ricevuto docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> seguito da cisplatino (P) 75 mg/m<sup>2</sup> seguito da 5-fluorouracile (F) 750 mg/m<sup>2</sup> al giorno come infusione continua per 5 giorni. Questo schema posologico è stato somministrato ogni tre settimane per 4 cicli. Dopo 2 cicli è stata osservata una risposta  $\geq 25\%$  (riduzione del tumore misurato bidimensionalmente). Alla fine della chemioterapia con un intervallo minimo di 4 settimane e massimo di 7 settimane i pazienti per i quali non si è osservata progressione della patologia, hanno ricevuto la radioterapia (RT) per 7 settimane (TPF/RT) in accordo con le linee guida istituzionali. I pazienti nel braccio di comparazione hanno ricevuto cisplatino (P) 100 mg/m<sup>2</sup> seguito da 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> al giorno per 5 giorni. Questo schema posologico è stato somministrato ogni tre settimane per 4 cicli se veniva osservata almeno una risposta  $\leq 25\%$  (riduzione del formato bidimensionale misurato del tumore) dopo 2 cicli. Alla conclusione della chemioterapia, con un intervallo minimo di 4 settimane e un intervallo massimo di 7 settimane, i pazienti nei quali la

malattia non era progredita hanno ricevuto la radioterapia (RT) per 7 settimane (PF/RT) secondo le linee guida di riferimento.

La terapia locoregionale con radiazioni è stata applicata ad una frazione convenzionale (1,8 Gy-2,0 Gy una volta al giorno, 5 giorni per settimana per una dose totale da 66 a 70 Gy) o a regimi accelerati/iperfrazionati della radioterapia (due volte al giorno, con un intervallo minimo di frazioni di 6 ore, di 5 giorni per settimana). Un totale di 70 Gy è stato suggerito per i regimi accelerati e 74 Gy per gli schemi iperfrazionati. La resezione chirurgica è permessa dopo la chemioterapia, prima o dopo la radioterapia. I pazienti del braccio TPF hanno ricevuto per os come profilassi antibiotica ciprofloxacina 500 mg due volte al giorno per 10 giorni iniziando il giorno 5 di ogni ciclo, o equivalente. L'endpoint primario in questo studio, la sopravvivenza libera alla progressione (PFS), era significativamente superiore nel braccio TPF che nel braccio PF,  $p = 0,0042$  (PFS mediano: 11,4 vs 8,3 mesi rispettivamente) con un tempo mediano di 33,7 mesi. La sopravvivenza mediana era inoltre significativamente maggiore per il braccio TPF rispetto al PF (OS mediano: 18,6 vs 14,5 mesi rispettivamente) con una riduzione del rischio di mortalità del 28%,  $p = 0,0128$ .

I risultati di efficacia sono presentati nella tabella qui sotto:

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

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

Hazard ratio inferiore ad 1 a favore della associazione docetaxel + cisplatino + 5-FU

\*Modello Cox (aggiustamento per sito del tumore primario, stadiazione su T e N e PS-WHO)

\*\*Logrank test

\*\*\*Chi-square test

Parametri per definire la qualità della vita.

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



Parametri per definire i benefici clinici

La scala della performance per testa e collo (PSS-HN), che intende misurare la comprensione della parola, la possibilità di mangiare in pubblico e la normalità della dieta, è risultata significativamente a favore del braccio TPF rispetto al braccio PF. Il tempo mediano al primo deterioramento della condizione delle prestazioni del WHO era significativamente superiore nel braccio TPF in confronto al braccio PF. La scala di intensità del dolore segna un miglioramento durante il trattamento in entrambi i gruppi, questo sta ad indicare che la gestione del dolore è adeguata.

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

La sicurezza e l'efficacia del docetaxel nel trattamento di induzione dei pazienti con carcinoma della testa e del collo a cellule squamose (SCCHN) localmente avanzato sono state valutate in uno studio clinico multicentrico randomizzato in aperto, di fase III (TAX 324). In questo studio 501 pazienti, con SCCHN localmente avanzato con WHO performance status 0 o 1 sono stati randomizzati ad uno dei due bracci. La popolazione in studio ha compreso anche pazienti tecnicamente inoperabili, pazienti con una bassa probabilità di riuscita della resezione chirurgica e pazienti che ambivano ad una conservazione dell'organo. La valutazione del profilo di sicurezza e di efficacia ha considerato solamente gli endpoint di sopravvivenza, mentre la riuscita nella conservazione dell'organo non è stata formalmente considerata.

I pazienti trattati con docetaxel hanno ricevuto 75 mg/m<sup>2</sup> di docetaxel (T) in infusione endovenosa il giorno 1 seguito dal cisplatino (P) 100 mg/m<sup>2</sup> somministrato in infusione endovenosa di durata da 30 minuti a tre ore, seguita da infusione endovenosa continua di 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/die dal giorno 1 al giorno 4. I cicli sono stati ripetuti ogni tre settimane per 3 cicli. Tutti i pazienti che non avevano progressione di malattia dovevano ricevere la chemioradioterapia (CRT) come da protocollo (TPF/CRT). I pazienti nel braccio di confronto hanno ricevuto cisplatino (P) 100 mg/m<sup>2</sup> somministrato in infusione di durata da 30 minuti a tre ore il giorno 1, seguito da 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/die dal giorno 1 al giorno 5. I cicli sono stati ripetuti ogni tre settimane per 3 cicli. Tutti i pazienti che non avevano progressione di malattia dovevano ricevere (CRT) come da protocollo (PF/CRT).

I pazienti, in entrambi i bracci di trattamento, hanno ricevuto 7 giorni di CRT dopo la chemioterapia di induzione con un intervallo minimo di 3 settimane e non più lungo di 8 settimane dopo l'inizio dell'ultimo ciclo (dal giorno 22 al giorno 56 dell'ultimo ciclo). Durante la radioterapia il carboplatino (AUC 1,5) è stato somministrato in infusione endovenosa di un'ora per un massimo di 7 dosi. La radiazione è stata somministrata con uno strumento ad alto voltaggio utilizzando il frazionamento giornaliero (2Gy per giorno, 5 giorni a settimana per 7 settimane, per una dose complessiva di 70-72 Gy). La chirurgia nel sito primario del tumore e/o del collo poteva essere presa in considerazione in qualsiasi momento dopo il completamento della CRT. Tutti i pazienti in studio nel braccio con docetaxel hanno ricevuto una profilassi antibiotica. L'endpoint primario di efficacia di questo studio, la sopravvivenza (OS), è stata significativamente maggiore (log-rank test p = 0,0058) con il regime contenente docetaxel rispetto al PF (mediana OS: 70,6 vs 30,1 mesi rispettivamente), con un 30% di riduzione del rischio di morte rispetto al PF (rapporto di rischio (HR) = 0,70; 95% intervallo di confidenza (CI) = 0,54-0,90) ad un follow-up mediano di 41,9 mesi. L'endpoint secondario, PFS, ha dimostrato una riduzione del rischio di progressione o morte del 29% ed un miglioramento del PFS mediano di 22 mesi (35,5 mesi per TPF e 13,1 per PF). Questo è stato anche statisticamente significativo con un HR di 0,71; 95% CI 0,56 - 0,90; log-rank test p = 0,004.

I risultati sull'efficacia sono presentati nella tabella seguente:

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

<b>ENDPOINT</b>	<b>Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255</b>	<b>Cis + 5-FU n = 246</b>
-----------------	---	-------------------------------

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

Hazard ratio inferiore ad 1 a favore dell'associazione docetaxel + cisplatino + 5-fluorouracile

\*aggiustamento logrank test

\*\*aggiustamento logrank test, nessun aggiustamento per comparazioni multiple

\*\*\*Chi-square Test , nessun aggiustamento per comparazioni multiple

NA – Not Applicable

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di docetaxel è stata studiata in pazienti con tumore dopo somministrazione di 20-115 mg/m<sup>2</sup> in studi di fase I. Il profilo cinetico di docetaxel non è dose-dipendente ed è consistente con un modello farmacocinetico a tre compartimenti, con emivite per le fasi  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  rispettivamente di 4 min., 36 min. e 11,1 ore. La fase tardiva è in parte dovuta al ritorno relativamente lento di docetaxel dal compartimento periferico. Dopo la somministrazione di 100 mg/m<sup>2</sup> per infusione di un'ora è stato ottenuto un livello medio di picco plasmatico di 3,7  $\mu$ g/ml, con una corrispondente AUC di 4,6 h. $\mu$ g/ml. Valori medi di clearance totale e volume di distribuzione allo steady state erano rispettivamente 21 l/h/m<sup>2</sup> e 113 l. Le variazioni interindividuali della clearance totale sono state di circa il 50%. Il docetaxel si lega alle proteine plasmatiche per oltre il 95%.

Uno studio con <sup>14</sup>C-docetaxel è stato condotto in tre pazienti con tumore. Docetaxel era eliminato sia nelle urine sia nelle feci tramite ossidazione mediata dal citocromo P 450 del gruppo estere tert-butilico; entro sette giorni, circa il 6% ed il 75% della radioattività somministrata viene escretata rispettivamente attraverso le urine e le feci. Circa l'80% della radioattività riscontrata nelle feci è escretata entro le prime 48 ore sotto forma di un metabolita maggiore e tre metaboliti minori inattivi e quantità molto piccole del medicinale immodificato.

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

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

Uno studio di fase I sulla valutazione degli effetti di capecitabina sulla farmacocinetica di docetaxel e viceversa ha dimostrato che non vi è alcun effetto di capecitabina sulla farmacocinetica di docetaxel (C<sub>max</sub> e AUC) e che non vi è alcun effetto di docetaxel sulla farmacocinetica di un metabolita rilevante di capecitabina, 5'-DFUR.

La clearance di docetaxel nella terapia in associazione con cisplatino è stata simile a quella osservata durante la monoterapia. Il profilo farmacocinetico di cisplatino somministrato poco dopo l'infusione di docetaxel è simile a quello osservato con cisplatino da solo.

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

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La potenzialità cancerogena di docetaxel non è stata studiata.

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

Effetti indesiderati sugli organi genitali maschili, osservate nel corso di studi di tossicità nei roditori, suggeriscono che docetaxel può danneggiare la fertilità maschile.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Solvente

Etanolo anidro

Polisorbato 80

### **6.2 Incompatibilità**

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

**Non utilizzare strumentazione o dispositivi in PVC. Docefrez non è compatibile con dispositivi o strumentazione in PVC.**

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaconcino

24 mesi

### Soluzione ricostituita

La soluzione ricostituita contiene 24 mg/ml di docetaxel e deve essere utilizzata subito dopo la preparazione.

La stabilità chimico-fisica durante l'uso della soluzione ricostituita è stata dimostrata per un periodo di 8 ore se conservata ad una temperatura compresa tra 2 e 8°C o ad una temperatura non superiore ai 25°C e per un periodo di 4 ore ad una temperatura non superiore ai 25°C per la soluzione finale per infusione.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi di conservazione durante l'uso e delle condizioni prima dell'uso che, normalmente, non sono superiori alle 24 ore ad una temperatura compresa tra 2 e 8°C, a meno che la ricostituzione e l'ulteriore diluizione non siano state effettuate in condizioni asettiche controllate e validate.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

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

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

### Docefrez 80 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

#### Flaconcino di polvere

flaconcino in vetro incolore di tipo 1 da 15 ml, con tappo in gomma di bromobutile grigio ricoperto da un sigillo in alluminio a strappo di colore rosso sangue.

#### Flaconcino di solvente

flaconcino in vetro incolore di tipo 1 da 5 ml, con tappo in gomma di bromobutile grigio ricoperto da un sigillo in alluminio a strappo di colore marrone.

Ciascuna confezione contiene:

- un flaconcino di polvere monodose contenente 80 mg di docetaxel (oltre ad un sovrariempimento del 18%: 94,4 mg) e
- un flaconcino di solvente monodose contenente 4 ml di solvente per docefrez (35,4% (w/w) di etanolo nel polisorbato 80).

I sovrariempimenti in questione assicurano che, dopo la diluizione con l'intero contenuto del flaconcino di solvente accluso, il volume minimo estraibile di concentrato ricostituito contenente rispettivamente 20 o 80 mg di docetaxel possa essere aspirato dal flaconcino.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Docetaxel è un farmaco antineoplastico e, come con altri composti potenzialmente citotossici, va maneggiato con cautela durante la preparazione di soluzioni. Si raccomanda di ricorrere ad un metodo asettico appropriato durante tutte le fasi.

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

Sia il concentrato ricostituito che la soluzione per infusione devono essere ispezionate visivamente prima dell'uso. Le soluzioni contenenti precipitati devono essere eliminate.

**Non utilizzare strumentazione o dispositivi in PVC. Docefrez non è compatibile con dispositivi o strumentazione in PVC.**

**Docefrez polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione è esclusivamente monouso.**

#### Istruzioni per la ricostituzione

Per ottenere la dose necessaria per il paziente può essere necessario più di un flaconcino. Ad esempio, una dose di docetaxel da 140 mg richiederebbe una confezione da 80 mg e tre confezioni da 20 mg. Lasciare che il numero necessario di flaconcini di Docefrez polvere raggiunga la temperatura ambiente (compresa tra 15 e 25 °C) per 5 minuti.

Utilizzando una siringa munita di ago, aspirare l'intero contenuto del flaconcino corretto di solvente per Docefrez ed iniettarlo nei rispettivi flaconcini di polvere Docefrez.

Agitare bene fino alla completa solubilizzazione della polvere (che dovrà dissolversi in meno di 90 secondi).

La soluzione ricostituita contiene all'incirca 24 mg/ml di docetaxel e deve essere utilizzata subito dopo la preparazione.

#### Preparazione della soluzione per infusione

Dopo la ricostituzione, ogni flaconcino contiene un volume estraibile di 3,36 ml di concentrato, che corrisponde a circa 80 mg di docetaxel.

Prelevare il volume di concentrato (24 mg/ml di docetaxel) corrispondente alla dose necessaria (in mg) per il paziente (da un numero appropriato di flaconcini) utilizzando siringhe graduate con ago.

Iniettare questo volume di concentrato in una sacca per infusione da 250 ml o un flacone contenente una soluzione glucosata da 50 mg/ml (5%) oppure una soluzione di cloruro di sodio da 9 mg/ml (0,9%) per infusione.

Qualora fosse necessaria una dose di docetaxel superiore a 200 mg, utilizzare un volume maggiore di soluzione da infusione in modo che la concentrazione di docetaxel non superi 0,74 mg/ml nella soluzione finale per l'infusione.

Miscelare manualmente la soluzione presente nella sacca per infusione o nel flacone con movimento rotatorio.

#### Metodo di somministrazione

La soluzione per infusione di docetaxel deve essere utilizzata entro 4 ore e deve essere somministrata sotto forma di infusione della durata di 1 ora, in asepsi, a temperatura ambiente ed in normali condizioni di luce.

#### Smaltimento

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp

Paesi Bassi

tel: +31-23-5685501

fax: +31-23-5685505

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/10/630/002

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 10 Maggio 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni dettagliate su questo prodotto sono disponibili sul sito Internet dell'Agenzia Europea per i Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

**ALLEGATO II**

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA  
PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI  
LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

SUN Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polaris Avenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Paesi Bassi

**B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Come sopra.

• **ALTRE CONDIZIONI**

*Sistema di farmacovigilanza*

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 6 datata gennaio 2010 presentata nel Modulo 1.8.1. della domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

*Piano di gestione del rischio*

Non pertinente

La domanda è basata su un medicinale di riferimento per il quale non sono stati identificati problemi relativi alla sicurezza che necessitino di ulteriori misure di minimizzazione del rischio.

*Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR).*

Il calendario di presentazione degli PSUR deve seguire quello stabilito per il medicinale di riferimento.



**ALLEGATO III**

**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E, SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**Cartone 20 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Docefrez 20 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

Docetaxel

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Un flaconcino monodose di polvere contiene 20 mg di docetaxel (anidro). Dopo ricostituzione, 1 ml di concentrato contiene 24 mg di docetaxel.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Solvente:

Polisorbato 80 ed etanolo anidro

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino di polvere

1 flaconcino di solvente

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Diluire prima dell'uso. **Monouso.**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso, dopo ricostituzione e diluizione.

**6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

CITOTOSSICO.

Precauzioni particolari per la manipolazione.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero

Non congelare

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

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

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/10/630/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**Etichetta flaconcino polvere 20 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Docefrez 20 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Docetaxel

Usa endovenoso

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Diluire prima dell'uso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

20 mg docetaxel (anidro)

Dopo ricostituzione, 1 ml di concentrato contiene 24 mg di docetaxel (anidro).

**6. ALTRO**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

**CITOTOSSICO.**

Precauzioni particolari per la manipolazione

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**Etichetta flaconcino solvente per Docefrez 20 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

SOLVENTE per Docefrez 20 mg

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 ml (etanolo al 35,4% p/p in polisorbato 80)

**6. ALTRO**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Paesi Bassi

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**Cartone 80 mg**

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Docefrez 80 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione  
Docetaxel

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino monodose di polvere contiene 80 mg di docetaxel (anidro). Dopo ricostituzione, 1 ml di concentrato contiene 24 mg di docetaxel.

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Solvente:  
polisorbato 80 ed etanolo anidro

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione  
1 flaconcino di polvere  
1 flaconcino di solvente

### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Diluire prima dell'uso. **Monouso.**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso, dopo ricostituzione e diluizione.

### 6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

CITOTOSSICO  
Precauzioni particolari per la manipolazione



**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero

Non congelare

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

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

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/10/630/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

## **16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**Etichetta flaconcino polvere 80 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Docefrez 80 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Docetaxel  
Uso endovenoso

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Diluire prima dell'uso  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

80 mg docetaxel (anidro)  
Dopo ricostituzione, 1 ml di concentrato contiene 24 mg di docetaxel (anidro).

**6. ALTRO**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

**CITOTOSSICO**  
Precauzioni particolari per la manipolazione

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**Etichetta flaconcino solvente per Docefrez 80 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solvente per Docefrez 80 mg

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

4 ml (etanolo al 35,4% p/p in polisorbato 80)

**6. ALTRO**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### Docefrez 20 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione docetaxel

---

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista ospedaliero.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista ospedaliero.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Docefrez e a che cosa serve
2. Prima di usare Docefrez
3. Come usare Docefrez
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Docefrez
6. Altre informazioni

### **1. CHE COS'È DOCEFREZ E A CHE COSA SERVE**

Il nome di questo farmaco è Docefrez. La denominazione comune è docetaxel.

Docetaxel è una sostanza derivata dalle foglie aghiformi della pianta del tasso e appartiene al gruppo di anti-tumorali detti tassani.

Docefrez viene utilizzato, sia da solo che in associazione ad altri medicinali, per il trattamento dei tipi di carcinoma che seguono:

- per il trattamento del carcinoma mammario avanzato, Docefrez può essere somministrato da solo o in associazione con doxorubicina, o trastuzumab, o capecitabina.
- per il trattamento del carcinoma mammario precoce con o senza coinvolgimento di linfonodi, Docefrez può essere somministrato in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide.
- per il trattamento del carcinoma del polmone non a piccole cellule, Docefrez può essere somministrato da solo o in associazione con cisplatino.
- per il trattamento del carcinoma della prostata, Docefrez viene somministrato in associazione con prednisone o prednisolone.
- per il trattamento del carcinoma gastrico metastatico, Docefrez è somministrato in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile.
- per il trattamento del carcinoma della testa e del collo, Docefrez è somministrato in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile.

### **2. PRIMA DI USARE DOCEFREZ**

#### **Non deve assumere Docefrez:**

- se è allergico (ipersensibile) al docetaxel o a uno qualsiasi degli altri ingredienti di Docefrez
- se il numero dei globuli bianchi risulta troppo basso;
- se soffre di gravi patologie al fegato.

## **Faccia particolare attenzione con Docefrez**

Informi il medico se soffre di:

- disturbi al cuore
- disturbi al fegato
- disturbi ai reni

Prima di ogni dose di Docefrez dovrà effettuare gli esami del sangue per verificare che le cellule del sangue e la funzionalità del fegato siano adeguati.

## **Assunzione di altri medicinali**

Informi il medico o il personale infermieristico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

In particolare informi il medico se sta assumendo medicinali contenenti uno dei seguenti principi attivi:

- ritonavir e altri inibitori della proteasi utilizzati per il trattamento di infezione da HIV/AIDS;
- ketoconazolo e itraconazolo, utilizzati per il trattamento di infezioni fungine;
- ciclosporina, utilizzata per sopprimere il sistema immunitario (ad es. dopo un trapianto);
- eritromicina, un antibiotico utilizzato per le infezioni batteriche.

## **Gravidanza**

Chieda al suo medico prima di assumere qualsiasi medicinale.

Docefrez NON deve essere somministrato in caso di gravidanza se non espressamente indicato dal suo medico.

Non deve rimanere incinta durante il trattamento con questo medicinale e deve usare un metodo contraccettivo efficace durante la terapia, poiché Docefrez può essere dannoso per il feto. Se durante il trattamento dovesse rimanere incinta, informi immediatamente il medico.

Se è un uomo ed è in terapia con Docefrez, si consiglia di non procreare durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento e di chiedere consigli sulla conservazione dello sperma prima del trattamento, poiché decetaxel può alterare la fertilità.

## **Allattamento**

Non deve allattare durante la terapia con Docefrez.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non ci sono studi sugli effetti di Docefrez sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Tuttavia, dato che può provocare capogiri, stanchezza e svenimenti, non deve guidare veicoli o utilizzare macchinari in presenza di uno di questi effetti indesiderati.

## **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Docefrez**

Il solvente contiene piccole quantità di etanolo (alcol), meno di 100 mg per dose.

### **3. COME USARE DOCEFREZ**

Il medico calcolerà la dose in base alla sua superficie corporea in m<sup>2</sup> (in base al peso e all'altezza) e alle sue condizioni generali di salute.

Docefrez le sarà somministrato in ospedale da un operatore sanitario. La somministrazione avviene mediante flebo in una vena (infusione endovenosa) per circa un'ora. L'infusione di Docefrez le verrà normalmente somministrata ogni tre settimane.

Il suo medico potrà variare la dose e/o la frequenza di somministrazione in base ai risultati degli esami del sangue, alle condizioni generali di salute e alla presenza di alcuni effetti indesiderati. Informi il medico o il personale infermieristico in caso di febbre, diarrea, infiammazioni della bocca, senso di intorpidimento, formicolio.

Il medico potrà prescrivere altri medicinali prima o durante il trattamento con Docefrez:

- per ridurre le reazioni allergiche e la ritenzione dei liquidi (trattamento preventivo con un corticosteroide orale quale desametasone),
- per stimolare la produzione di più cellule del sangue da parte del midollo osseo (ad es. filgrastim).

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al personale infermieristico.

### **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Docefrez può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati possono verificarsi con determinate frequenze, definite come segue:

- molto comune: riguarda più di 1 paziente su 10
- comune: riguarda da 1 a 10 pazienti su 100
- non comune: riguarda da 1 a 10 pazienti su 1.000
- raro: riguarda da 1 a 10 pazienti su 10.000
- molto raro: riguarda meno di 1 paziente su 10.000
- non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Gli effetti indesiderati più frequenti di Docefrez somministrato da solo sono: diminuzione del numero di globuli rossi o bianchi, perdita dei capelli, nausea, vomito, infiammazioni della bocca e stanchezza (tutti molto comuni).

Informi immediatamente il medico o il personale infermieristico se durante o poco dopo l'infusione nota uno dei seguenti sintomi di reazioni allergiche (molto comuni):

- vampate, reazioni cutanee, prurito
- senso di costrizione del torace, difficoltà di respiro
- febbre o brividi
- dolore alla schiena
- pressione bassa.

Altri effetti indesiderati molto comuni sono:

- febbre\*: informi immediatamente il medico o il personale infermieristico
- infezioni, compresa polmonite e setticemia



- diminuzione del numero di globuli rossi (anemia, con sintomi quali pallore, debolezza)
- diminuzione del numero di globuli bianchi (può favorire le infezioni)
- diminuzione del numero di piastrine (aumenta il rischio di emorragie inattese)
- reazioni allergiche (vedere sopra)
- mal di testa\*, insonnia\*
- senso di intorpidimento o formicolio, alterazione del gusto (dovuto al danno ai nervi)
- dolore alle articolazioni o ai muscoli
- infiammazione degli occhi o aumento della lacrimazione
- gonfiore causato dai liquidi dei linfonodi che si riversano in punti insoliti
- gonfiore delle mani, dei piedi, delle gambe
- difficoltà respiratorie, tosse\*
- perdita di muco dal naso; infiammazione della gola e del naso\*
- sangue dal naso
- infiammazioni in bocca
- nausea, vomito, indigestione\*, dolore addominale\*
- diarrea, stipsi\*
- perdita dei capelli
- rossore e gonfiore del palmo delle mani o della pianta dei piedi, che può provocare desquamazione della cute (questo può verificarsi anche su braccia, viso o corpo)\*
- variazione del colore delle unghie\*, che possono staccarsi
- dolori muscolari; dolore alla schiena o dolore osseo\*
- variazioni o assenza del ciclo mestruale\*
- stanchezza, dolori, sintomi simil-influenzali\*
- perdita di appetito (anoressia), aumento o perdita di peso\*

#### Effetti indesiderati comuni:

- infezione fungina della bocca (candidiasi orale)
- disidratazione
- capogiri, alterazione dell'udito
- diminuzione della pressione (ipotensione), scompenso cardiaco, battito cardiaco irregolare (aritmia)
- secchezza della bocca, difficoltà o dolore nel deglutire, infiammazione dell'esofago (esofagite)
- emorragia
- aumento degli enzimi del fegato (visibile negli esami del sangue)

#### Effetti indesiderati non comuni:

- svenimento
- nel sito d'iniezione: reazioni cutanee, infiammazione o gonfiore della vena
- infiammazione del colon, dell'intestino tenue; perforazione intestinale
- coaguli di sangue.

Quando Docefrez viene somministrato in associazione con altri medicinali anticancro, la frequenza o la gravità di alcuni effetti indesiderati possono aumentare. Gli effetti indesiderati contrassegnati dall'asterisco "\*" sono stati segnalati quando Docefrez è stato somministrato insieme ad altri medicinali.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il personale infermieristico.

## 5. COME CONSERVARE DOCEFREZ

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Docefrez dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sul flaconcino dopo l'indicazione Scad.

La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce

La soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente dopo la preparazione.

La stabilità chimico-fisica della soluzione ricostituita è stata dimostrata per un periodo di 8 ore se conservata tra 2 °C e 8 °C o a una temperatura inferiore a 25 °C e per la soluzione finale per infusione per 4 ore a temperatura ambiente.

L'infusione deve essere utilizzata entro 4 ore se conservata a una temperatura inferiore a 25 °C.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. ALTRE INFORMAZIONI**

### **Cosa contiene Docefrez**

- Il principio attivo è docetaxel.

Docefrez 20 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione. Ogni flaconcino contiene 20 mg docetaxel (anidro). Dopo ricostituzione, 1 ml di concentrato contiene 24 mg di docetaxel.

Il solvente contiene etanolo al 35,4% p/p in polisorbato 80.

### **Descrizione dell'aspetto di Docefrez e contenuto della confezione**

*Docefrez 20 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione:*

*Flaconcino di polvere:* Docefrez è una polvere liofilizzata bianca, fornita in un flaconcino di vetro incolore con tappo di gomma privo di lattice di colore grigio, sigillato con una chiusura di alluminio verde.

*Flaconcino di solvente:* 1 ml di soluzione incolore, limpida, fornita in un flaconcino di vetro con tappo di gomma privo di lattice di colore grigio, sigillato con una chiusura di alluminio blu.

Ogni confezione contiene: 1 flaconcino di polvere e 1 flaconcino di solvente.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Paesi Bassi

tel. +31 (0)23 568 5501

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

**België/Belgique/Belgien**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**България**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Česká republika**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Danmark**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Deutschland**

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH  
Kandelstrasse 7  
79199 Kirchzarten  
Germany  
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

**Eesti**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Ελλάδα**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**España****Luxembourg/Luxemburg**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Magyarország**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Malta**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Nederland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Norge**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Österreich**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Polska**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Portugal**

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.  
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13  
Mataro, 08302  
Barcelona  
Spain  
tel. +34 93 798 02 85

#### **France**

SUN Pharmaceuticals France  
34, Rue Jean Mermoz  
78600 Maisons Laffitte  
France  
tel. +33 6 48 27 05 59

#### **Ireland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

#### **Ísland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

#### **Italia**

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.  
Via Luigi Rizzo, 8  
I-20151 – Milano  
Italy  
tel. +39 02 33 49 07 93

#### **Κύπρος**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

#### **Latvija**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

#### **Lietuva**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

#### **România**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

#### **Slovenija**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

#### **Slovenská republika**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

#### **Suomi/Finland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

#### **Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

#### **United Kingdom**

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.  
1200 Century Way  
Thorpe Business Park  
Colton, Leeds LS15 8ZA  
United Kingdom  
tel. +44 113 251 59 27

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali : [://www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/)

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari.

## **GUIDA ALLA PREPARAZIONE DI DOCEFREZ 20 mg, POLVERE E SOLVENTE PER CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE**

---

*È importante che legga l'intera procedura prima di preparare sia la soluzione prediluita di Docefrez che la soluzione per infusione di Docefrez.*

### **1. FORMULAZIONE**

Docefrez 20 mg polvere è una polvere liofilizzata di colore da bianco a bianco sporco contenente 20 mg (più 22% di sovrariempimento: 24,4 mg) di docetaxel (anidro). Il solvente per Docefrez è una soluzione di etanolo (anidro) al 35,4% p/p in polisorbato 80. Dopo la ricostituzione, 1 ml di concentrato contiene 24 mg di docetaxel.

### **2. PRESENTAZIONE**

Docefrez è fornito in flaconcini monodose.

Ogni confezione di Docefrez 20 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene un flaconcino monodose di docetaxel (anidro) (20 mg con riempimento corrispondente a 24,4 mg di polvere liofilizzata) e un flaconcino abbinato monodose di solvente da 1 ml costituito da etanolo (anidro) al 35,4% (p/p) in polisorbato 80.

Il sovrariempimento garantisce che dopo la diluizione con l'intero volume estraibile dal flaconcino di solvente abbinato per Docefrez sia presente una soluzione ricostituita estraibile minima di 0,84 ml contenente 20 mg di docetaxel (anidro).

I flaconcini di Docefrez devono essere conservati in frigorifero. Non congelare. Docefrez non deve essere utilizzato dopo la data di scadenza riportata sul cartone e sui flaconcini.

#### **2.1 Flaconcini di Docefrez 20 mg polvere**

##### **Docefrez 20 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione**

- Il flaconcino di Docefrez 20 mg contiene una polvere liofilizzata di colore da bianco a bianco sporco in un flaconcino di vetro trasparente tubulare da 5 ml con tappo di gomma grigio da 20 mm e sigillo di alluminio a strappo di colore verde scuro.
- Ogni flaconcino di Docefrez 20 mg contiene 20 mg docetaxel (anidro) (più 22% di sovrariempimento: 24,4 mg docetaxel).

#### **2.2 Flaconcini di Docefrez 20 mg solvente**

Il solvente per Docefrez è etanolo al 35,4% p/p in polisorbato 80.

##### **Solvente per Docefrez 20 mg polvere per soluzione per infusione**

- Il flaconcino di solvente per Docefrez 20 mg è un flaconcino di vetro tubulare di tipo 1 trasparente da 1 ml con tappo in gomma bromobutilica grigia con sigillo in alluminio a strappo da 20 mm di colore blu scuro.
- Ogni flaconcino di solvente di Docefrez 20 mg contiene 1 ml di etanolo al 35,4% p/p in polisorbato 80.

I sovrariempimenti sono compresi per garantire che, dopo la diluizione con l'intero volume di flaconcino di solvente abbinato, sia possibile estrarre dal flaconcino il volume estraibile massimo di concentrato ricostituito contenente rispettivamente 20 mg o 80 mg di docetaxel.

### 3. RACCOMANDAZIONI PER MANEGGIARE CON SICUREZZA

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

Se Docefrez in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con la pelle, lavare immediatamente e perfettamente con acqua e sapone. Se Docefrez in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con membrane mucose, lavare immediatamente e perfettamente con acqua.

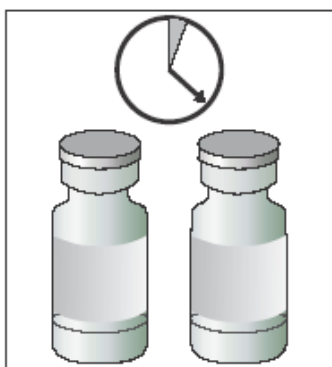
### 4. PREPARAZIONE PER LA SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA

**Non utilizzare apparecchiature né dispositivi in PVC. Docefrez è incompatibile con apparecchiature e dispositivi in PVC.**

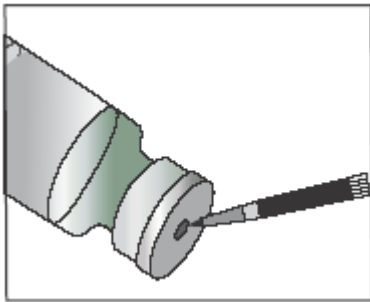
**Docefrez polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione è solo monouso.**

#### 4.1 Preparazione della soluzione prediluita di Docefrez (10 mg di docetaxel/ml)

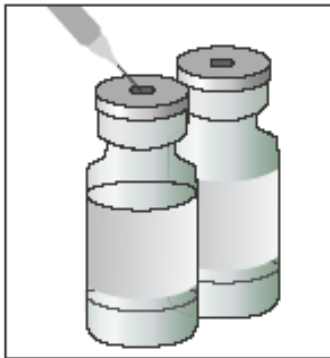
- 4.1.1** Se i flaconcini sono conservati in frigorifero, lasciare a temperatura ambiente (sotto i 25 °C) per 5 minuti il numero richiesto di scatole di Docefrez.



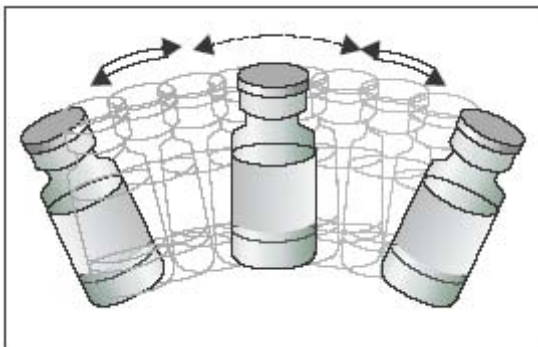
**4.1.2** Usando una siringa graduata con un ago, in asepsi aspirare l'intero contenuto del flaconcino di solvente per Docefrez capovolgendo parzialmente il flaconcino.



**4.1.3** Iniettare l'intero contenuto della siringa nel corrispondente flaconcino di Docefrez.



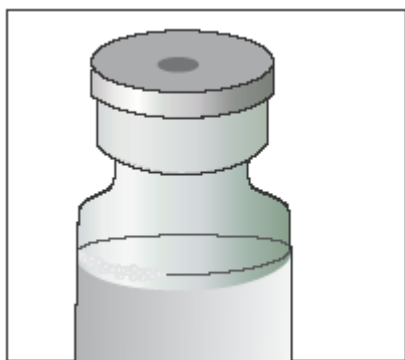
**4.1.4** Togliere la siringa e l'ago e agitare bene per solubilizzare completamente la polvere.





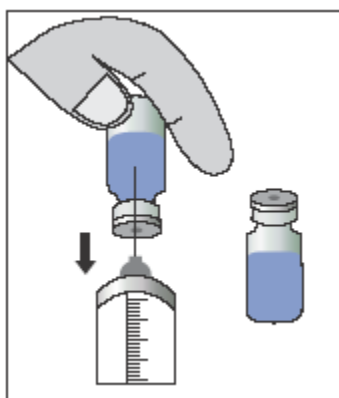
**4.1.5** Lasciare per 5 minuti il flaconcino ricostituito a temperatura ambiente (sotto i 25 °C), quindi controllare che la soluzione abbia un aspetto omogeneo e limpido.

La soluzione ricostituita contiene circa 24 mg/ml di docetaxel e deve essere utilizzata immediatamente dopo la preparazione. Tuttavia, la stabilità chimico-fisica della soluzione premiscelata è stata dimostrata per un periodo di 8 ore se conservata tra 2 °C e 8 °C o a temperatura ambiente (sotto i 25 °C).



#### **4.2 Preparazione della soluzione per infusione**

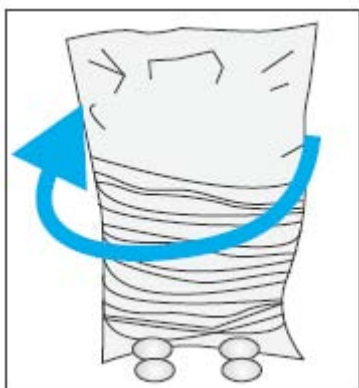
**4.2.1** Potrebbe essere necessario dissolvere più di un flaconcino di soluzione ricostituita per ottenere una dose per il paziente. In base alla dose necessaria per il paziente espressa in mg, estrarre in condizioni asettiche il volume corrispondente dal numero adeguato di soluzioni ricostituite usando siringhe graduate provviste di ago. Ad esempio, per ottenere una dose da 140 mg di docetaxel serviranno una confezione da 80 mg e tre da 20 mg. La soluzione ricostituita contiene ~ 24 mg/ml di docetaxel, che corrispondono rispettivamente a un volume estraibile di circa 20 mg/0,84 ml e 80 mg/3,36 ml.



**4.2.2** Iniettare il volume necessario di soluzione prediluita in una sacca o flacone di 250 ml contenenti una soluzione glucosata al 5% o soluzione fisiologica 9 mg/ml allo 0,9% per infusione. Nel caso in cui sia necessaria una dose di docetaxel superiore a 200 mg, utilizzare un volume maggiore di soluzione per infusione in modo che la concentrazione di docetaxel non superi 0,74 mg/ml.



**4.2.3** Mescolare manualmente la sacca o il flacone con movimento rotatorio.



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

**4.2.5** Come per tutti i prodotti per uso parenterale, la soluzione prediluita e la soluzione infusionale di Docefrez deve essere esaminata visivamente prima dell'uso, le soluzioni contenenti precipitati devono essere eliminate.



## **5. MODALITÀ DI ELIMINAZIONE**

Tutti i dispositivi che sono stati utilizzati per diluire o somministrare Docefrez devono essere trattati in accordo con le procedure standard.

## **FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE**

### **Docefrez 80 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione docetaxel**

---

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista ospedaliero.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista ospedaliero.

**Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Docefrez e a che cosa serve
2. Prima di usare Docefrez
3. Come usare Docefrez
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Docefrez
6. Altre informazioni

#### **1. CHE COS'È DOCEFREZ E A CHE COSA SERVE**

Il nome di questo farmaco è Docefrez. La denominazione comune è docetaxel.

Docetaxel è una sostanza derivata dalle foglie aghiformi della pianta del tasso e appartiene al gruppo di anti-tumorali detti tassani.

Docefrez viene utilizzato, sia da solo che in associazione ad altri medicinali, per il trattamento dei tipi di carcinoma che seguono:

- per il trattamento del carcinoma mammario avanzato, Docefrez può essere somministrato da solo o in associazione con doxorubicina, o trastuzumab, o capecitabina.
- per il trattamento del carcinoma mammario precoce con o senza coinvolgimento di linfonodi, Docefrez può essere somministrato in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide.
- per il trattamento del carcinoma del polmone non a piccole cellule, Docefrez può essere somministrato da solo o in associazione con cisplatino.
- per il trattamento del carcinoma della prostata, Docefrez viene somministrato in associazione con prednisone o prednisolone.
- per il trattamento del carcinoma gastrico metastatico, Docefrez è somministrato in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile.
- per il trattamento del carcinoma della testa e del collo, Docefrez è somministrato in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile.

#### **2. PRIMA DI USARE DOCEFREZ**

**Non deve assumere Docefrez:**

- se è allergico (ipersensibile) al docetaxel o a uno qualsiasi degli altri ingredienti di Docefrez
- se il numero dei globuli bianchi risulta troppo basso;
- se soffre di gravi patologie al fegato.

## **Faccia particolare attenzione con Docefrez**

Informi il medico se soffre di:

- disturbi al cuore
- disturbi al fegato
- disturbi ai reni

Prima di ogni dose di Docefrez dovrà effettuare gli esami del sangue per verificare che le cellule del sangue e la funzionalità del fegato siano adeguati.

## **Assunzione di altri medicinali**

Informi il medico o il personale infermieristico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

In particolare informi il medico se sta assumendo medicinali contenenti uno dei seguenti principi attivi:

- ritonavir e altri inibitori della proteasi utilizzati per il trattamento di infezione da HIV/AIDS;
- ketoconazolo e itraconazolo, utilizzati per il trattamento di infezioni fungine;
- ciclosporina, utilizzata per sopprimere il sistema immunitario (ad es. dopo un trapianto);
- eritromicina, un antibiotico utilizzato per le infezioni batteriche.

## **Gravidanza**

Chieda al suo medico prima di assumere qualsiasi medicinale.

Docefrez NON deve essere somministrato in caso di gravidanza se non espressamente indicato dal suo medico.

Non deve rimanere incinta durante il trattamento con questo medicinale e deve usare un metodo contraccettivo efficace durante la terapia, poiché Docefrez può essere dannoso per il feto. Se durante il trattamento dovesse rimanere incinta, informi immediatamente il medico.

Se è un uomo ed è in terapia con Docefrez, si consiglia di non procreare durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento e di chiedere consigli sulla conservazione dello sperma prima del trattamento, poiché decetaxel può alterare la fertilità.

## **Allattamento**

Non deve allattare durante la terapia con Docefrez.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non ci sono studi sugli effetti di Docefrez sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Tuttavia, dato che può provocare capogiri, stanchezza e svenimenti, non deve guidare veicoli o utilizzare macchinari in presenza di uno di questi effetti indesiderati.

## **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Docefrez**

Il solvente contiene piccole quantità di etanolo (alcol), meno di 100 mg per dose.

## **3. COME USARE DOCEFREZ**

Il medico calcolerà la dose in base alla sua superficie corporea in m<sup>2</sup> (in base al peso e all'altezza)

e alle sue condizioni generali di salute.

Docefrez le sarà somministrato in ospedale da un operatore sanitario. La somministrazione avviene mediante flebo in una vena (infusione endovenosa) per circa un'ora. L'infusione di Docefrez le verrà normalmente somministrata ogni tre settimane.

Il suo medico potrà variare la dose e/o la frequenza di somministrazione in base ai risultati degli esami del sangue, alle condizioni generali di salute e alla presenza di alcuni effetti indesiderati. Informi il medico o il personale infermieristico in caso di febbre, diarrea, infiammazioni della bocca, senso di intorpidimento, formicolio.

Il medico potrà prescrivere altri medicinali prima o durante il trattamento con Docefrez:

- per ridurre le reazioni allergiche e la ritenzione dei liquidi (trattamento preventivo con un corticosteroide orale quale desametasone),
- per stimolare la produzione di più cellule del sangue da parte del midollo osseo (ad es. filgrastim).

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al personale infermieristico.

#### **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Docefrez può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati possono verificarsi con determinate frequenze, definite come segue:

- molto comune: riguarda più di 1 paziente su 10
- comune: riguarda da 1 a 10 pazienti su 100
- non comune: riguarda da 1 a 10 pazienti su 1.000
- raro: riguarda da 1 a 10 pazienti su 10.000
- molto raro: riguarda meno di 1 paziente su 10.000
- non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Gli effetti indesiderati più frequenti di Docefrez somministrato da solo sono: diminuzione del numero di globuli rossi o bianchi, perdita dei capelli, nausea, vomito, infiammazioni della bocca e stanchezza (tutti molto comuni).

Informi immediatamente il medico o il personale infermieristico se durante o poco dopo l'infusione nota uno dei seguenti sintomi di reazioni allergiche (molto comuni):

- vampate, reazioni cutanee, prurito
- senso di costrizione del torace, difficoltà di respiro
- febbre o brividi
- dolore alla schiena
- pressione bassa.

Altri effetti indesiderati molto comuni sono:

- febbre\*: informi immediatamente il medico o il personale infermieristico
- infezioni, compresa polmonite e setticemia
- diminuzione del numero di globuli rossi (anemia, con sintomi quali pallore, debolezza)
- diminuzione del numero di globuli bianchi (può favorire le infezioni)
- diminuzione del numero di piastrine (aumenta il rischio di emorragie inattese)
- reazioni allergiche (vedere sopra)

- mal di testa\*, insonnia\*
- senso di intorpidimento o formicolio, alterazione del gusto (dovuto al danno ai nervi)
- dolore alle articolazioni o ai muscoli
- infiammazione degli occhi o aumento della lacrimazione
- gonfiore causato dai liquidi dei linfonodi che si riversano in punti insoliti
- gonfiore delle mani, dei piedi, delle gambe
- difficoltà respiratore, tosse\*
- perdita di muco dal naso; infiammazione della gola e del naso\*
- sangue dal naso
- infiammazioni in bocca
- nausea, vomito, indigestione\*, dolore addominale\*
- diarrea, stipsi\*
- perdita dei capelli
- rossore e gonfiore del palmo delle mani o della pianta dei piedi, che può provocare desquamazione della cute (questo può verificarsi anche su braccia, viso o corpo)\*
- variazione del colore delle unghie\*, che possono staccarsi
- dolori muscolari; dolore alla schiena o dolore osseo\*
- variazioni o assenza del ciclo mestruale\*
- stanchezza, dolori, sintomi simil-influenzali\*
- perdita di appetito (anoressia), aumento o perdita di peso\*

Effetti indesiderati comuni:

- infezione fungina della bocca (candidiasi orale)
- disidratazione
- capogiri, alterazione dell'udito
- diminuzione della pressione (ipotensione), scompenso cardiaco, battito cardiaco irregolare (aritmia)
- secchezza della bocca, difficoltà o dolore nel deglutire, infiammazione dell'esofago (esofagite)
- emorragia
- aumento degli enzimi del fegato (visibile negli esami del sangue)

Effetti indesiderati non comuni:

- svenimento
- nel sito d'iniezione: reazioni cutanee, infiammazione o gonfiore della vena
- infiammazione del colon, dell'intestino tenue; perforazione intestinale
- coaguli di sangue.

Quando Docefrez viene somministrato in associazione con altri medicinali anticancro, la frequenza o la gravità di alcuni effetti indesiderati possono aumentare. Gli effetti indesiderati contrassegnati dall'asterisco "\*" sono stati segnalati quando Docefrez è stato somministrato insieme ad altri medicinali.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il personale infermieristico.

## **5. COME CONSERVARE DOCEFREZ**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Docefrez dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sul flaconcino dopo l'indicazione Scad.

La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce

La soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente dopo la preparazione.

La stabilità chimico-fisica della soluzione ricostituita è stata dimostrata per un periodo di 8 ore se conservata tra 2 °C e 8 °C o a una temperatura inferiore a 25 °C e per la soluzione finale per infusione per 4 ore a temperatura ambiente.

L'infusione deve essere utilizzata entro 4 ore se conservata a una temperatura inferiore a 25 °C.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. ALTRE INFORMAZIONI**

### **Cosa contiene Docefrez**

- Il principio attivo è docetaxel.  
[Docefrez 80 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione] Ogni flaconcino contiene 80 mg docetaxel (anidro). Dopo ricostituzione, 1 ml di concentrato contiene 24 mg docetaxel.

Il solvente contiene etanolo al 35,4% p/p in polisorbato 80.

### **Descrizione dell'aspetto di Docefrez e contenuto della confezione**

*Docefrez 80 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione:*

*Flaconcino di polvere:* Docefrez è una polvere liofilizzata bianca, fornita in un flaconcino di vetro incolore con tappo di gomma privo di lattice di colore grigio, sigillato con una chiusura di alluminio rossa.

*Flaconcino di solvente:* 4 ml di soluzione incolore, limpida, fornita in un flaconcino di vetro con tappo di gomma privo di lattice di colore grigio, sigillato con una chiusura di alluminio marrone.

Ogni confezione contiene: 1 flaconcino di polvere e 1 flaconcino di solvente.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Paesi Bassi

tel. +31 (0)23 568 5501

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.



**België/Belgique/Belgien**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**България**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Česká republika**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Danmark**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Deutschland**

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH  
Kandelstrasse 7  
79199 Kirchzarten  
Germany  
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

**Eesti**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Ελλάδα**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands

**Luxembourg/Luxemburg**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Magyarország**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Malta**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Nederland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Norge**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Österreich**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Polska**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands

tel. +31 (0)23 568 5501

### **España**

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.  
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13  
Mataro, 08302  
Barcelona  
Spain  
tel. +34 93 798 02 85

### **France**

SUN Pharmaceuticals France  
34, Rue Jean Mermoz  
78600 Maisons Laffitte  
France  
tel. +33 6 48 27 05 59

### **Ireland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **Ísland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **Italia**

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.  
Via Luigi Rizzo, 8  
I-20151 – Milano  
Italy  
tel. +39 02 33 49 07 93

### **Κύπρος**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **Latvija**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp

tel. +31 (0)23 568 5501

### **Portugal**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **România**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **Slovenija**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **Slovenská republika**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **Suomi/Finland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

### **United Kingdom**

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.  
1200 Century Way  
Thorpe Business Park

The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

Colton, Leeds LS15 8ZA  
United Kingdom  
tel. +44 113 251 59 27

**Lietuva**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: [://www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/)

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari.

## **GUIDA ALLA PREPARAZIONE DI DOCEFREZ 80 mg POLVERE E SOLVENTE PER CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE**

---

*È importante che legga l'intera procedura prima di preparare sia la soluzione prediluita di Docefrez che la soluzione per infusione di Docefrez.*

### **1. FORMULAZIONE**

Docefrez 80 mg polvere è una polvere liofilizzata di colore da bianco a bianco sporco contenente 80 mg (più 18% di sovrariempimento: 94,4 mg) di docetaxel (anidro). Il solvente per Docefrez è una soluzione di etanolo (anidro) al 35,4% p/p in polisorbato 80. Dopo la ricostituzione, 1 ml di concentrato contiene 24 mg di docetaxel.

### **2. PRESENTAZIONE**

Docefrez è fornito in flaconcini monodose.

Ogni confezione di Docefrez 80 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene un flaconcino monodose di docetaxel (anidro) (80 mg con riempimento corrispondente a 94,4 mg di polvere liofilizzata) e un flaconcino abbinato monodose di solvente da 4,0 ml costituito da etanolo (anidro) al 35,4% (p/p) in polisorbato 80.

Il sovrariempimento garantisce che dopo la diluizione con l'intero volume estraibile dal flaconcino di solvente abbinato per Docefrez sia presente una soluzione ricostituita estraibile minima di 3,36 ml contenente 80 mg di docetaxel (anidro).

I flaconcini di Docefrez devono essere conservati in frigorifero. Non congelare. Docefrez non deve essere utilizzato dopo la data di scadenza riportata sul cartone e sui flaconcini.

#### **2.1 Flaconcini di Docefrez 80 mg polvere**

##### **Docefrez 80 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione**

- Il flaconcino di Docefrez 80 mg contiene una polvere liofilizzata di colore da bianco a bianco sporco in un flaconcino di vetro trasparente tubulare da 15 ml con tappo di gomma grigio da 20 mm e sigillo di alluminio a strappo di colore rosso.
- Ogni flaconcino di Docefrez 80 mg contiene 80 mg docetaxel (anidro) (più 18% di sovrariempimento: 94,4 mg docetaxel).

#### **2.2 Flaconcini di Docefrez 80 mg solvente**

Il solvente per Docefrez è etanolo al 35,4% p/p in polisorbato 80.

### **Solvente per Docefrez 80 mg, polvere per soluzione per infusione**

- Il flaconcino di solvente per Docefrez 80 mg è un flaconcino di vetro tubulare di tipo 1 trasparente da 5 ml con tappo in gomma bromobutilica grigia con sigillo in alluminio a strappo da 20 mm di colore marrone.
- Ogni flaconcino di solvente di Docefrez 80 mg contiene 4 ml di etanolo al 35,4% p/p in polisorbato 80.

I sovrariempimenti sono compresi per garantire che, dopo la diluizione con l'intero volume di flaconcino di solvente abbinato, sia possibile estrarre dal flaconcino il volume estraibile massimo di concentrato ricostituito contenente rispettivamente 20 mg o 80 mg di docetaxel.

### **3. RACCOMANDAZIONI PER MANEGGIARE CON SICUREZZA**

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

Se Docefrez in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con la pelle, lavare immediatamente e perfettamente con acqua e sapone. Se Docefrez in forma concentrata, prediluita o in soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con membrane mucose, lavare immediatamente e perfettamente con acqua.

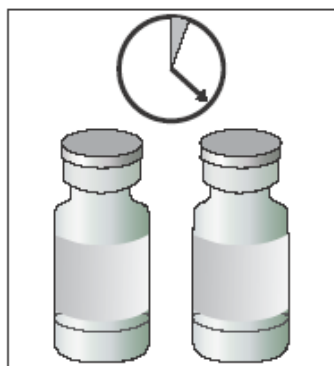
### **4. PREPARAZIONE PER LA SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA**

**Non utilizzare apparecchiature né dispositivi in PVC. Docefrez è incompatibile con apparecchiature e dispositivi in PVC.**

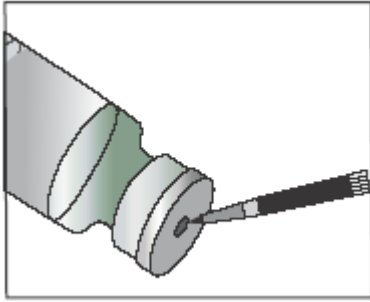
**Docefrez polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione è solo monouso.**

#### **4.1 Preparazione della soluzione prediluita di Docefrez (10 mg di docetaxel/ml)**

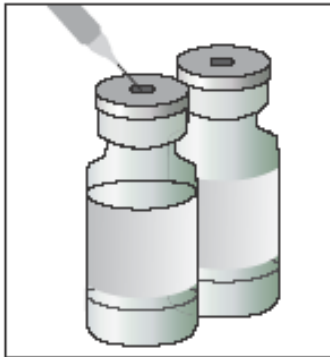
- 4.1.1** Se i flaconcini sono conservati in frigorifero, lasciare a temperatura ambiente (sotto i 25 °C) per 5 minuti il numero richiesto di scatole di Docefrez.



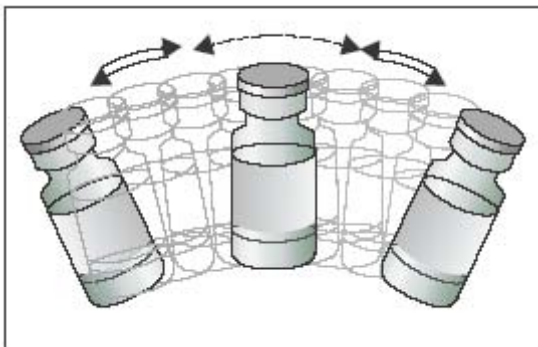
- 4.1.2** Usando una siringa graduata con un ago, in asepsi aspirare l'intero contenuto del flaconcino di solvente per Docefrez capovolgendo parzialmente il flaconcino.



- 4.1.3** Iniettare l'intero contenuto della siringa nel corrispondente flaconcino di Docefrez.

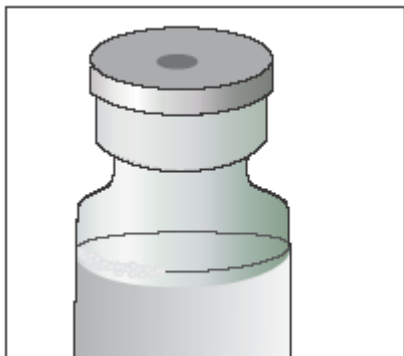


- 4.1.4** Togliere la siringa e l'ago e agitare bene per solubilizzare completamente la polvere.



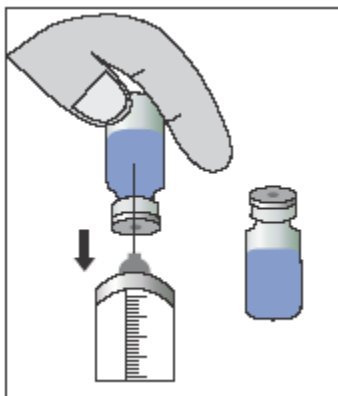
**4.1.5** Lasciare per 5 minuti il flaconcino ricostituito a temperatura ambiente (sotto i 25 °C), quindi controllare che la soluzione abbia un aspetto omogeneo e limpido.

La soluzione ricostituita contiene circa 24 mg/ml di docetaxel e deve essere utilizzata immediatamente dopo la preparazione. Tuttavia, la stabilità chimico-fisica della soluzione premiscelata è stata dimostrata per un periodo di 8 ore se conservata tra 2 °C e 8 °C o a temperatura ambiente (sotto i 25 °C).



#### **4.2 Preparazione della soluzione per infusione**

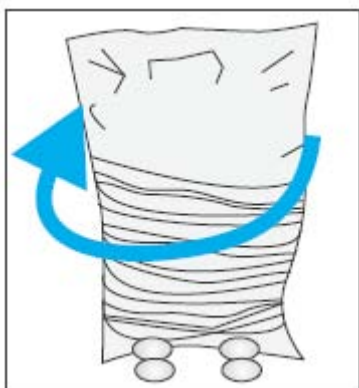
**4.2.1** Potrebbe essere necessario dissolvere più di un flaconcino di soluzione ricostituita per ottenere una dose per il paziente. In base alla dose necessaria per il paziente espressa in mg, estrarre in condizioni asettiche il volume corrispondente dal numero adeguato di soluzioni ricostituite usando siringhe graduate provviste di ago. Ad esempio, per ottenere una dose da 140 mg di docetaxel serviranno una confezione da 80 mg e tre da 20 mg. La soluzione ricostituita contiene ~ 24 mg/ml di docetaxel, che corrispondono rispettivamente a un volume estraibile di circa 20 mg/0,84 ml e 80 mg/3,36 ml.



**4.2.2** Iniettare il volume necessario di soluzione prediluita in una sacca o flacone di 250 ml contenenti una soluzione glucosata al 5% o soluzione fisiologica 9 mg/ml allo 0,9% per infusione. Nel caso in cui sia necessaria una dose di docetaxel superiore a 200 mg, utilizzare un volume maggiore di soluzione per infusione in modo che la concentrazione di docetaxel non superi 0,74 mg/ml.



**4.2.3** Mescolare manualmente la sacca o il flacone con movimento rotatorio.



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



**4.2.5** Come per tutti i prodotti per uso parenterale, la soluzione prediluita e la soluzione infusionale di Docefrez deve essere esaminata visivamente prima dell'uso, le soluzioni contenenti precipitati devono essere eliminate.



## **5. MODALITÀ DI ELIMINAZIONE**

Tutti i dispositivi che sono stati utilizzati per diluire o somministrare Docefrez devono essere trattati in accordo con le procedure standard.