

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Taxespira 20 mg/1 ml concentrato per soluzione per infusione
Taxespira 80 mg/4 ml concentrato per soluzione per infusione
Taxespira 120 mg/6 ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di concentrato contiene 20 mg di docetaxel (come triidrato).

20mg/ 1 ml

Un flaconcino da 1 ml di concentrato contiene 20 mg di docetaxel.

80mg/ 4 ml

Un flaconcino da 4 ml di concentrato contiene 80 mg di docetaxel.

120mg/6 ml

Un flaconcino da 6 ml di concentrato contiene 120 mg di docetaxel.

Eccipienti con effetti noti

20mg/1 ml

Un flaconcino da 1 ml di concentrato contiene 0,5 ml di etanolo anidro (395 mg).

80mg/4 ml

Un flaconcino da 4ml di concentrato contiene 2 ml di etanolo anidro (1580 mg).

120mg/6 ml

Un flaconcino da 6 ml di concentrato contiene 3 ml di etanolo anidro (2370 mg).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Il concentrato è una soluzione di colore da giallo-chiaro a giallo-bruno.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tumore della Mammella

Taxespira 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).

Taxespira 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.

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

Taxespira 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.

Taxespira 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 deve aver compreso una antraciclina.

Tumore non a piccole cellule del polmone

Taxespira 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.

Taxespira 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

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

Adenocarcinoma gastrico

Taxespira 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

Taxespira 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/m² somministrata 1-ora dopo doxorubicina 50 mg/m² e ciclofosfamide 500 mg/m² ogni 3-settimane per 6-cicli (regime TAC) (vedere anche Aggiustamento 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/m². Nel trattamento di prima linea, docetaxel 75 mg/m² è somministrato in associazione con doxorubicina (50 mg/m²).

In associazione con trastuzumab la dose raccomandata di docetaxel è 100 mg/m² ogni 3 settimane, con trastuzumab somministrato settimanalmente. Nello studio pivotal 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 la dose raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m² ogni tre settimane, in associazione con capecitabina alla dose di 1250 mg/m² due volte al giorno (entro 30 minuti dopo il pasto) per 2 settimane seguite da un intervallo di 1-settimana. Per il calcolo della dose di capecitabina secondo la superficie corporea, vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di capecitabina.

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/m² seguita immediatamente da cisplatino 75 mg/m² in 30-60 minuti. Per il trattamento dopo fallimento di precedente chemioterapia contenente platino la dose raccomandata è di 75 mg/m² in monoterapia.

Carcinoma prostatico

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

Adenocarcinoma gastrico

La dose raccomandata di docetaxel è 75 mg/m² in infusione della durata di 1 ora, seguita da cisplatino 75 mg/m², in infusione della durata di 1 - 3 ore (entrambe al giorno 1), seguita da 5-fluorouracile 750 mg/m² al giorno somministrato in infusione continua di 24-ore per 5 giorni, a partire dalla fine dell'infusione di cisplatino. Il trattamento è ripetuto ogni tre settimane. I pazienti devono ricevere una premedicazione con antiemetici ed un'adeguata idratazione per la somministrazione del cisplatino. Deve essere fatta la profilassi con G-CSF in modo tale da attenuare il rischio di tossicità ematologiche (vedere inoltre, Aggiustamento 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 raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m² come infusione di 1 ora seguita dal cisplatino 75 mg/m² per oltre 1 ora, il giorno 1, seguito da 5-fluorouracile 750 mg/m² al giorno somministrato in infusione continua di 24 ore per 5 giorni. Questo schema posologico viene somministrato ogni 3 settimane per 4 cicli. A seguito della chemioterapia, i pazienti devono ricevere la radioterapia.
- Chemioterapia di induzione seguita da chemioradioterapia (TAX 324)

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

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

Aggiustamento della dose durante il trattamento

Generale

Il docetaxel deve essere somministrato quando la conta dei neutrofili è ≥ 1.500 cellule/mm³.

In pazienti che abbiano manifestato, durante la terapia con docetaxel, neutropenia febbrile, neutrofili $< 500/\text{mm}^3$ per più di una settimana, reazioni cutanee severe o cumulative, o neuropatia periferica severa, la dose di docetaxel deve essere ridotta da 100 mg/m² a 75 mg/m² e/o da 75 a 60 mg/m². Se, a 60 mg/m², il paziente continua a manifestare queste reazioni, il trattamento deve essere interrotto.

Terapia adiuvante per il tumore della mammella

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/m² 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/m².

In associazione con cisplatino

Per i pazienti trattati inizialmente con docetaxel 75 mg/m² in associazione con cisplatino e il cui nadir della conta piastrinica nel precedente ciclo di terapia è stato < 25.000 cellule/mm³, o 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/m². 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 sviluppino 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 sviluppino la seconda comparsa di una tossicità di Grado 2, oppure la prima comparsa di una tossicità di Grado 3 in qualsiasi momento del ciclo di terapia, il trattamento deve essere rimandato fino a risoluzione al Grado 0-1, e successivamente ripreso con docetaxel 55 mg/m².
- Per 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/m². Se si verificano

ulteriori episodi di neutropenia complicata la dose di docetaxel deve essere ridotta da 60 a 45 mg/m². Nel caso di trombocitopenia di Grado 4 la dose di docetaxel deve essere ridotta da 75 a 60 mg/m². I pazienti non devono essere ritrattati con altri cicli di docetaxel fino a che i neutrofili non ritornino ad un livello > 1.500 cellule/mm³ e le piastrine non ritornino ad un livello > 100.000 cellule/mm³. Interrompere il trattamento se queste tossicità persistono (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

Nello studio pivotal 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 compromissione epatica

Sulla base dei dati di farmacocinetica con docetaxel a 100 mg/m² 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/m² (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Per i pazienti con bilirubina sierica oltre il limite superiore normale e/o ALT e AST > 3,5 volte il limite superiore normale associati con fosfatasi alcalina maggiore di 6 volte il limite superiore normale, non può essere raccomandata alcuna riduzione della dose e 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 pivotal ha escluso i pazienti con un valore di ALT e/o AST > 1,5 volte il limite superiore normale associato a un valore di fosfatasi alcalina > 2,5 volte il limite superiore normale e a un valore di bilirubina > 1 volta il limite superiore normale; per questi pazienti, nessuna riduzione della dose può essere raccomandata ed il docetaxel non deve essere usato a meno che non sia strettamente indicato. Non sono disponibili dati in pazienti con compromissione epatica trattati con docetaxel in associazione nelle altre indicazioni.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Taxespira 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 Taxespira nella popolazione pediatrica nelle indicazioni del tumore della mammella, tumore del polmone non a piccole cellule, carcinoma prostatico, carcinoma gastrico e tumore della testa e del collo, escludendo il carcinoma nasofaringeo tipo II e III meno differenziato.

Persone anziane

Con riferimento alla farmacocinetica di popolazione, non vi sono speciali istruzioni per l'uso nelle persone anziane.

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 elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con una conta iniziale di neutrofili < 1.500 cellule/mm³.

Pazienti con compromissione epatica severa (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 severità della ritenzione di liquidi così come la severità delle reazioni di ipersensibilità. Per il carcinoma della prostata, la premedicazione è costituita da desametasone orale 8 mg, 12 ore, 3 ore e 1 ora prima dell'infusione di docetaxel (vedere paragrafo 4.2).

Ematologia

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

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

In pazienti trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (TCF), la neutropenia febbrile e l'infezione neutropenica si sono verificate con un'incidenza più bassa quando i pazienti hanno ricevuto G-CSF in profilassi. I pazienti trattati con TCF devono ricevere il G-CSF come profilassi per attenuare il rischio di neutropenia complicata (neutropenia febbrile, neutropenia prolungata o infezione neutropenica). I pazienti che ricevono TCF devono essere monitorati 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 severe, come ipotensione severa, broncospasmo o eruzione/eritema generalizzati richiedono l'immediata sospensione dell'infusione di docetaxel ed un trattamento appropriato. I pazienti in cui compaiono severe 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 severi 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 severa ritenzione di liquidi, come versamento pleurico, pericardico e ascite, devono essere monitorati attentamente.

Patologie respiratorie

Sono stati riportati casi di Sindrome da distress respiratorio acuto, polmonite interstiziale/polmonite, malattia polmonare interstiziale, fibrosi polmonare e insufficienza respiratoria e possono essere associati ad esito fatale. Sono stati riportati casi di polmonite attinica in pazienti sottoposti anche a radioterapia.

Se appaiono nuovi sintomi polmonari o se i sintomi già esistenti dovessero peggiorare, i pazienti devono essere tempestivamente esaminati, strettamente monitorati, e trattati adeguatamente. E' raccomandata la sospensione della terapia con docetaxel fino a quando non è disponibile una diagnosi. L'impiego tempestivo di misure di supporto adeguate può contribuire a migliorare il quadro clinico. Il beneficio relativo alla ripresa della terapia con docetaxel deve essere attentamente valutato.

Pazienti con disfunzioni epatiche

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

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

Pazienti con compromissione renale

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

Sistema nervoso

La comparsa di neurotossicità periferica severa 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.

Patologie dell'occhio

In pazienti trattati con docetaxel sono stati riportati casi di edema maculare cistoide (EMC). I pazienti con problemi di vista devono essere sottoposti ad un tempestivo e completo esame oftalmologico. Nel caso in cui venga diagnosticata la EMC, il trattamento con docetaxel deve essere interrotto ed iniziato un appropriato trattamento (vedi paragrafo 4.8).

Altro

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

L'uso concomitante di docetaxel con forti inibitori del CYP3A4 (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo, claritromicina, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina e voriconazolo), deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

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. Nelle pazienti trattate con il regime TAC per tumore della mammella linfonodo positivo è stato dimostrato che il rischio di insufficienza cardiaca congestizia (CHF) è più elevato nel primo anno dopo la terapia (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Leucemia

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

Dato che il beneficio osservato nelle pazienti con 4 o più linfonodi positivi non è stato statisticamente significativo per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia (DFS) e sopravvivenza globale (OS), il positivo rapporto beneficio/rischio della terapia con TAC in pazienti con 4 o più linfonodi positivi non è stato pienamente dimostrato nell'analisi finale (vedere paragrafo 5.1).

Persone anziane

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 nelle persone anziane rispetto a quelle 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. Le persone anziane trattate con TCF devono essere monitorate molto attentamente.

Eccipienti

Questo medicinale contiene 50 vol% di etanolo (alcool), vale a dire fino a 0,395 g (0,5 ml) per ml.

20mg/ 1 ml:

Equivalente a 10 ml di birra o 4 ml di vino per flaconcino da 1 ml.

80mg/ 4 ml:

Equivalente a 40 ml di birra o 17 ml di vino per flaconcino da 4 ml.

120mg/ 6 ml:

Equivalente a 60 ml di birra o 25 ml di vino per flaconcino da 6 ml.

Dannoso per chi soffre di alcolismo.

Da considerare anche in caso di gravidanza o allattamento, nel trattamento di bambini e popolazioni ad alto rischio come i pazienti epatopatici o epilettici.

La quantità di alcool presente in questo medicinale può alterare gli effetti di altri medicinali.

La quantità di alcool presente in questo medicinale può compromettere la capacità dei pazienti di guidare o di usare macchinari.

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, ketoconazolo ed eritromicina. Di conseguenza si deve usare cautela nel trattamento di pazienti in terapia concomitante con tali medicinali per il rischio potenziale di interazioni importanti.

In caso di associazione con inibitori del CYP3A4, l'insorgenza di reazioni avverse a docetaxel può aumentare, come conseguenza di un ridotto metabolismo. Se l'uso concomitante di un forte inibitore del CYP3A4 (per esempio ketconazolo, itraconazolo, claritromicina, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina e voriconazolo) non può essere evitato, è necessario uno stretto

controllo clinico ed un aggiustamento della dose di docetaxel può essere appropriato durante il trattamento con un forte inibitore del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.4). In uno studio di farmacocinetica con 7 pazienti, la co-somministrazione di docetaxel con ketoconazolo, un forte inibitore del CYP3A4, ha portato alla diminuzione del 49% della clearance del docetaxel.

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

Docetaxel è altamente legato alle proteine (> 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 fortemente legati alle proteine quali eritromicina, difenidramina, propranololo, propafenone, fenitoina, salicilati, sulfametossazolo e sodio valproato non hanno evidenziato influenze sul legame di docetaxel alle proteine. Inoltre il desametasone non modifica il legame proteico di docetaxel. Docetaxel non influenza il legame della digitossina.

Le farmacocinetiche di docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamide non hanno manifestato interferenze durante la loro co-somministrazione. Dati limitati provenienti 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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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 in gravidanza a meno che non sia chiaramente indicato.

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

Allattamento

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

Contraccezione in maschi e femmine

Durante il trattamento deve essere usato un efficace metodo contraccettivo.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza per tutte le indicazioni

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

- 1.312 and 121 pazienti che hanno ricevuto 100 mg/m² e 75 mg/m² di docetaxel rispettivamente come monoterapia.
- 258 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con doxorubicina.
- 406 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con cisplatino.
- 92 pazienti 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).
- 1.276 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 comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); 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 severa (< 500 cellule/mm³) era di 7 giorni), anemia, alopecia, nausea, vomito, stomatiti, diarrea ed astenia. La severità 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:

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni di ipersensibilità si sono verificate prevalentemente entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel e sono state generalmente di grado da lieve a moderato. I sintomi riportati più frequentemente sono stati vampate di calore, rash con o senza prurito, oppressione toracica, dolore alla schiena, dispnea e febbre o brividi. Le reazioni severe 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 severa 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 e alle mani (compresa la sindrome mano-piede severa), 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 severi 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 severe 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).

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 5,7%; comprese sepsi e polmonite, letali 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 (severa 0,07%)		
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4: 0,7%)	Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari		Ipotensione; Ipertensione; Emorragie	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea (grave: 2,7%)		
Patologie gastrointestinali	Stomatite (G3/4: 5,3%);	Costipazione (severa: 0,2%); Dolore	Esofagite (severa: 0,4%)

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate nel tumore della mammella per Taxespira 100 mg/m² in monoterapia

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

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

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 5%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	(G4: 54,2%); Anemia (G3/4: 10,8%); Trombocitopenia (G4: 1,7%)	Neutropenia febbrile
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (non severa)
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 severa)
Patologie vascolari		Ipotensione
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 3,3%); Stomatite (G3/4: 1,7%); Vomito (G3/4: 0,8%); Diarrea (G3/4: 1,7%)	Stipsi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Reazioni cutanee (G3/4: 0,8%)	Alterazioni ungueali (severe 0,8%)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (severa: 12,4%); Ritenzione di liquidi (severa: 0,8%); Dolore	
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (< 2%)

Tabella delle reazioni avverse nel tumore della mammella per Taxespira 75 mg/m² in associazione a doxorubicina

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
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 severa)	
Patologie vascolari			Ipotensione
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 5%); Stomatite (G3/4: 7,8%); Diarrea (G3/4: 6,2%); Vomito (G3/4: 5%); Stipsi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Alterazioni ungueali (severe 0,4%); Reazioni cutanee (non grave)		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (severa: 8,1%); Ritenzione di liquidi (severa: 1,2%); Dolore	Reazioni al sito di infusione	
Esami diagnostici		Aumento di bilirubina ematica G3/4 (< 2,5%); Aumento di fosfatasi alcalina ematica G3/4 (< 2,5%)	Aumento di AST G3/4 (< 1%); Aumento di ALT G3/4 (< 1%)

Tabella delle reazioni avverse nel tumore del polmone non a piccole cellule per Taxespira 75 mg/m² in associazione a cisplatino

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
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%);	Stipsi	

	Diarrea (G3/4: 6,4%); Stomatite (G3/4: 2%)		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Alterazioni ungueali (severe 0,7%); Reazioni cutanee (G3/4: 0,2%)		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (severa: 0,5%)		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (severa: 9,9%); Ritenzione di liquidi (: 0,7%); Febbre (G3/4: 1,2%)	Reazioni al 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 di fosfatasi alcalina ematica G3/4 (0,3%)

Tabella delle reazioni avverse nel tumore della mammella per Taxespira 100 mg/m² in associazione a trastuzumab:

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
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	Linfedema	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi; Dolore faringolaringeo; Rinofaringite; Dispnea; Tosse; Rinorrea	
Patologie gastrointestinali	Nausea; Diarrea; Vomito; Stipsi; Stomatite; Dispepsia; Dolore addominale	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Eritema; Rash; Alterazioni ungueali	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia; Artralgia; Dolore alle estremità; Dolore osseo; Dolore alla schiena	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede	Astenia; Edema periferico; Piressia; Fatica; Infiammazione	Letargia

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

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

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/m² 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).

Tabella delle reazioni avverse nel tumore della mammella per Taxespira 75 mg/m² in associazione a capecitabina

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
Infezioni ed 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 gastrintestinali	Stomatite (G3/4: 18%); Diarrea (G3/4: 14%); Nausea (G3/4: 6%); Vomito (G3/4: 4%); Stipsi (G3/4: 1%); Dolore addominale (G3/4: 2%); Dispepsia	Dolore all'addome superiore; Secchezza delle fauci
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Sindrome mano-piede (G3/4: 24%); Alopecia (G3/4: 6%); Alterazioni ungueali (G3/4: 2%)	Dermatite; Rash eritematoso (G3/4: < 1%); Scolorimento delle unghie; Onicolisi (G3/4: 1%)
Patologie del sistema	Mialgia (G3/4: 2%);	Dolore alle estremità

muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artalgia (G3/4: 1%)	corporee (G3/4: < 1%); Dolore alla schiena (G3/4: 1%)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede somministrazione	Astenia (G3/4: 3%); Piressia (G3/4: 1%); Fatica/debolezza (G3/4: 5%); Edema periferico (G3/4: 1%)	Letargia; Dolore
Esami diagnostici		Diminuzione di peso, aumento di bilirubina ematica G3/4 (9%)

Tabella delle reazioni avverse nel tumore della prostata per Taxespira 75 mg/m² in associazione a prednisone o prednisolone

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

Tabella delle reazioni avverse per la terapia adiuvante con Taxespira 75 mg/m² in associazione a doxorubicina e ciclofosfamide nei pazienti con tumore della mammella linfonodo positivo (TAX 316) e linfonodo negativo (GEICAM 9805) – dati cumulativi

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezione (G3/4: 2,4%); Infezione neutropenica (G3/4: 2,6%)		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Trombocitopenia (G3/4: 1,6%); Neutropenia febbrile (G3/4: NA)		
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (G3/4: 0,6%)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 1,5%)		
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: 0,6%); Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: <0,1%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4: 0%)	Sincope (G3/4: 0%); Neurotossicità (G3/4: 0%); Sonnolenza (G3/4: 0%)
Patologie dell'occhio	Congiuntivite (G3/4: <0,1%)	Aumento della lacrimazione (G3/4: <0,1%)	
Patologie cardiache		Aritmia (G3/4: 0,2%)	
Patologie vascolari	Vampate (G3/4: 0,5%)	Ipotensione (G3/4: 0%); Flebite (G3/4: 0%)	Linfedema (G3/4: 0%)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse (G3/4: 0%)	
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 5,0%); Stomatite (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 (persistente <3%); Alterazioni cutanee (G3/4: 0,6%); Alterazioni ungueali (G3/4: 0,4%)		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (G3/4: 0,7%); Artralgia (G3/4: 0,2%)		
Patologie dell'apparato	Amenorrea (G3/4: NA)		

riproduttivo e della mammella			
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%)	

Descrizione di reazioni avverse selezionate per la terapia adiuvante con Taxespira 75 mg/m² in combinazione con doxorubicina e ciclofosfamide in pazienti con tumore della mammella linfonodo-positivo (TAX 316) e linfonodo-negativo (GEICAM 9805)

Patologie del sistema nervoso

Nello studio TAX316, nelle pazienti con tumore della mammella linfonodo positivo, 10 delle 84 pazienti che avevano manifestato neuropatia sensoriale periferica alla fine della chemioterapia presentavano ancora i sintomi di neuropatia sensoriale periferica durante il follow-up.

Patologie cardiache

Nello studio TAX316, 26 pazienti (3,5%) nel gruppo TAC e 17 pazienti (2,3%) nel gruppo FAC hanno manifestato insufficienza cardiaca congestizia. Tutte le pazienti, tranne una, in ciascun gruppo di trattamento hanno avuto diagnosi di insufficienza cardiaca congestizia (CHF) più di 30 giorni dopo il periodo di trattamento. Due pazienti nel gruppo TAC e 4 pazienti nel gruppo FAC sono decedute per insufficienza cardiaca.

Nello studio GEICAM 9805, 3 pazienti (0,6%) del braccio TAC e 3 pazienti (0,6%) del braccio FAC hanno sviluppato durante il periodo di follow-up una insufficienza cardiaca congestizia. Un paziente nel gruppo TAC è deceduto per cardiomiopatia dilatativa.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Nello studio TAX316, in 687 pazienti dei 744 del gruppo TAC e in 645 pazienti dei 736 del gruppo FAC alla fine della chemioterapia è stata riportata alopecia che perdurava nel periodo di follow-up. Alla fine del periodo di follow-up (tempo mediano di follow-up di 96 mesi) in 29 pazienti del gruppo TAC (3,9%) e in 16 pazienti del gruppo FAC (2,2%) l'alopecia persisteva ancora.

Nello studio GEICAM 9805, l'alopecia persisteva nel periodo di follow-up (tempo mediano di follow up di 10 anni e 5 mesi) ed era ancora presente in 49 pazienti (9,2%) del braccio TAC e in 35 pazienti (6,7%) del braccio FAC. L'alopecia correlata al farmaco dello studio si è manifestata o aggravata durante il periodo di follow-up in 42 pazienti (7,9%) del braccio TAC e in 30 pazienti (5,8%) del braccio FAC.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

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

Nello studio GEICAM 9805, l'amenorrea persisteva durante il periodo di follow-up (tempo mediano di follow-up di 10 anni e 5 mesi) ed era persistente in 18 pazienti (3,4%) del braccio TAC e in 5 pazienti (1,0%) del braccio FAC.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

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

Nello studio GEICAM 9805, il linfedema era ancora presente in 4 dei 5 pazienti del braccio TAC e in 1 dei 2 pzienti del braccio FAC alla fine della chemioterapia e non si è risolto durante il periodo di follow-up (tempo mediano di follow-up di 10 anni e 5 mesi). L'astenia persisteva nel periodo di follow-up (tempo mediano di follow-up di 10 anni e 5 mesi) ed era ancora presente in 12 pazienti (2,3%) del braccio TAC e in 4 pazienti (0,8%) del braccio FAC.

Leucemia acuta / Sindrome mielodisplastica.

Dopo 10 anni di follow-up nello studio TAX316, è stata riportata leucemia acuta in 4 delle 744 pazienti nel gruppo TAC e in 1 delle 736 pazienti nel gruppo FAC. La sindrome mielodisplastica è stata riportata in 2 delle 744 pazienti del gruppo TAC e in 1 delle 736 pazienti del gruppo FAC. Dopo 10 anni di follw-up nello studio GEICAM 9805 si è verificata leucemia acuta in 1 dei 532 (0,2%) pazienti del braccio TAC. Nessun caso è stato riportato nei pazienti del braccio FAC. In nessuno dei gruppi di trattamento sono stati diagnosticati casi di sindrome mielodisplastica.

Complicanze neutropeniche.

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 G-CSF (GEICAM 9805)

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

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezioni neutropeniche; Infezioni (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%); Esofagiti/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 (severa /pericolo di vita: 1%)	

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

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).

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

- Chemioterapia di induzione seguita da radioterapia (TAX 323)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (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 (G3/4: 76,3%); Anemia (G3/4: 9,2%); Trombocitopenia (G3/4: 5,2%)	Neutropenia febbrile	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (non severa)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 0,6%)		
Patologie del sistema	Disgeusia/Parosmia	Capogiri	

nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: 0,6%);		
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione Congiuntiviti	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Alterazione dell'udito	
Patologie cardiache		Ischemia del miocardio (G3/4: 1,7%)	Aritmia (G3/4: 0,6%)
Patologie vascolari		Alterazioni venose (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 Esofagiti/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 pruriginoso; Pelle secca; Esfoliazione della pelle (G3/4: 0,6%)	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia (G3/4: 0,6%)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Letargia (G3/4: 3,4%); Piressia (G3/4: 0,6%); Ritenzione di fluidi; Edema		
Esami diagnostici		Aumento di peso	

- Chemioterapia di induzione seguita da chemioradioterapia (TAX 324)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 3,6%) infezione neutropenica	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: 4,0%); Neutropenia febbrile		
Disturbi del sistema			Ipersensibilità

immunitario			
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	Congiuntiviti
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%); Esofagiti/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 pruriginoso	Pelle secca; Esfoliazione della pelle	
Patologie del sistema muscoloscheletrico 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 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. E' 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, talvolta 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

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

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 e casi di polmonite interstiziale/polmoniti, malattia polmonare interstiziale, fibrosi polmonare e insufficienza respiratoria talvolta fatali. 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. Sono stati riportati casi di alopecia persistente.

Patologie renali e urinarie

Sono stati riportati casi di insufficienza renale e scompenso renale. In circa il 20% di tali casi non erano presenti fattori di rischio per insufficienza renale acuta, quali prodotti medicinali nefrotossici e disturbi gastrointestinali.

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.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, taxani, Codice ATC: L01CD02

Meccanismo d'azione

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

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

Effetti farmacodinamici

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.

Efficacia clinica e sicurezza

Tumore della mammella

Taxepira 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/m² somministrato 1 ora dopo doxorubicina 50 mg/m² e ciclofosfamide 500 mg/m² (gruppo TAC) o doxorubicina 50 mg/m² seguita da fluorouracile 500 mg/m² e ciclofosfamide 500 mg/m² (gruppo FAC). Entrambi i regimi sono stati somministrati una volta ogni 3 settimane per 6 cicli. Docetaxel veniva somministrato mediante infusione di 1 ora, tutti gli altri medicinali venivano somministrati in 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. Sono state condotte due analisi ad interim ed una analisi finale. La prima analisi ad interim è stata pianificata 3 anni dopo l'arruolamento della metà delle pazienti. La seconda analisi ad interim è stata effettuata dopo aver registrato in totale 400 eventi DFS, ad un follow-up mediano di 55 mesi. L'analisi finale è stata condotta quando tutte le pazienti hanno raggiunto la visita di follow-up al decimo anno (tranne in caso di evento DFS o perse prima al follow-up). La sopravvivenza libera da malattia (DFS) era l'obiettivo primario di efficacia mentre la sopravvivenza globale (OS) era l'obiettivo secondario di efficacia.

L'analisi finale è stata condotta con un follow-up mediano effettivo di 96 mesi. È stata dimostrata una sopravvivenza libera da malattia significativamente aumentata nel gruppo TAC rispetto al gruppo FAC. L'incidenza di recidiva a 10 anni è risultata ridotta nelle pazienti che avevano ricevuto TAC rispetto a quelle che avevano ricevuto FAC (39% vs 45% rispettivamente) ovvero una riduzione del rischio assoluto del 6% ($p = 0,0043$). La sopravvivenza globale a 10 anni è risultata anch'essa significativamente aumentata con TAC rispetto a FAC (76% vs 69% rispettivamente) ovvero una riduzione del rischio di morte assoluto del 7% ($p = 0,002$). Dato che il beneficio osservato nelle pazienti con 4 o più linfonodi non è stato statisticamente significativo per DFS e OS, il positivo rapporto beneficio/rischio per il trattamento con TAC nelle pazienti con 4 o più linfonodi non è stato pienamente dimostrato nell'analisi finale.

Globalmente, i risultati dello studio dimostrano un rapporto beneficio/rischio positivo per TAC rispetto a FAC.

I sottogruppi di pazienti trattati con TAC in accordo con i principali fattori prognostici definiti a priori sono stati analizzati:

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

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

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

I dati di uno studio multicentrico, aperto, randomizzato supportano l'utilizzo di Taxespira per la terapia adiuvante in pazienti con tumore della mammella operabile linfonodo negativo candidati alla chemioterapia. Sono stati randomizzati 1060 pazienti a ricevere Taxespira 75 mg/m² somministrato 1 ora dopo doxorubicina 50 mg/m² e ciclofosfamide 500 mg/m² (539 pazienti nel braccio TAC), oppure doxorubicina 50 mg/m² seguita da fluorouracile 500 mg/m² e ciclofosfamide 500 mg/m² (521 pazienti nel braccio FAC) come terapia adiuvante nel tumore della mammella 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 trattamenti sono stati somministrati una volta ogni 3 settimane per 6 cicli. Taxespira è stato somministrato come infusione di 1 ora, tutti gli altri medicinali 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 e 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.

Sono state effettuate un'analisi principale e un aggiornamento dell'analisi. L'analisi principale è stata effettuata quando tutti i pazienti avevano un periodo di follow-up maggiore di 5 anni (periodo di follow-up mediano di 77 mesi). L'aggiornamento dell'analisi è stata effettuata quando tutti i pazienti hanno raggiunto la visita di follow-up dei 10 anni (tempo mediano di follow-up di 10 anni e 5 mesi) (a meno che non abbiamo avuto un evento DFS o sono stati persi dal follow-up precedentemente). L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da malattia (DSF) e l'endpoint secondario di efficacia era la sopravvivenza complessiva (OS).

Al tempo mediano di follow-up di 77 mesi è 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), $p = 0,01$). Al tempo mediano di 10 anni e 5 mesi di follow-up, i pazienti trattati con TAC hanno una riduzione del rischio di ricadute del 16,5% rispetto a quelli trattati con FAC (hazard ratio= 0,84, 95% CI (0,65-1,08), $p=0,1646$). I dati DFS non erano statisticamente significativi ma erano ancora associati ad un trend positivo in favore del braccio TAC.

Al tempo mediano di 77 mesi di follow-up 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.

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

Il rapporto beneficio- rischio positivo per TAC comparato con FAC rimane invariato.

Sono stati analizzati sottogruppi di pazienti trattati con TAC suddivisi secondo fattori prognostici maggiori definiti in modo prospettico nella analisi principale (al tempo mediano di follow-up di 77 mesi) (vedere tabella sottostante):

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

Sottogruppo di pazienti	Numero di pazienti nel gruppo TAC	Sopravvivenza libera da malattia	
		Hazard ratio*	95% CI
Globale	539	0,68	0,49-0,93
Età categoria 1			
<50 anni	260	0,67	0,43-1,05
≥50 anni	279	0,67	0,43-1,05
Età categoria 2			
<35 anni	42	0,31	0,11-0,89
≥35 anni	497	0,73	0,52-1,01
Stato dei recettori			

ormonali			
Negativo	195	0,7	0,45-1,1
Positivo	344	0,62	0,4-0,97
Dimensioni tumorali			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Grado istologico			
Grado 1 (compreso il grado non valutato)	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
Stato Menopausale			
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:

	TAC	FAC	Hazard ratio (TAC/FAC)	
Sottogruppi	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	Valore di p
Rispondenti alle indicazioni per la chemioterapia ^a				
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

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

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

Taxepira 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/m² ogni 3 settimane, su pazienti con tumore metastatico della mammella, di cui 326 dopo fallimento di un trattamento con alchilanti e 392 dopo fallimento di un trattamento con antracicline.

Nelle pazienti nelle quali il trattamento con agenti alchilanti era risultato inefficace, il docetaxel è stato confrontato con doxorubicina (75 mg/m² ogni 3 settimane). Docetaxel ha aumentato la percentuale di risposte (52% verso 37%, p = 0,01) e diminuito il tempo di risposta (12 settimane verso 23 settimane, p = 0,007), senza variare il tempo di sopravvivenza (15 mesi per docetaxel verso 14 mesi per doxorubicina, p = 0,38) o 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/m² ogni 6 settimane e 6 mg/m² ogni 3 settimane). Docetaxel ha aumentato la percentuale di risposta (33% verso 12%, $p < 0,0001$), ha aumentato il tempo 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/m² in infusione di 1 ora oppure paclitaxel 175 mg/m² in infusione di 3 ore. I due trattamenti sono stati somministrati ogni 3 settimane.

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%).

Taxespira in associazione con doxorubicina

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

- Il tempo alla progressione (TTP) è risultato significativamente 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 severa (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 severa 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 $\geq 20\%$ (13,1% contro 6,1%), diminuzione assoluta del LVEF $\geq 30\%$ (6,2% contro 1,1%). La morte tossica si è verificata in 1 paziente del braccio AT (insufficienza cardiaca congestizia) e in 4 pazienti del braccio AC (1 dovuta a shock settico e 3 dovute a insufficienza cardiaca congestizia).

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

Taxespira 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/m²) 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 pivotal 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 + trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
Percentuale di risposta (95% CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durata mediana della risposta (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 ² (26,8-ne)	22.1 ² (17,6-28,9)

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

¹ Popolazione intent-to-treat

² Sopravvivenza mediana stimata

Taxespira 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/m² in infusione endovenosa di 1 ora ogni 3 settimane) e capecitabina (1250 mg/m² due volte al giorno per 2 settimane seguite da un intervallo di 1 settimana). 256 pazienti sono state assegnate per randomizzazione al trattamento con docetaxel da solo (100 mg/m² in infusione endovenosa di 1 ora ogni 3 settimane). La sopravvivenza è stata superiore nel braccio di associazione docetaxel + capecitabina (p = 0,0126). La sopravvivenza mediana è stata di 442 giorni (docetaxel + capecitabina) rispetto a 352 giorni (docetaxel da solo). La percentuale di risposta obiettiva globale riscontrabile nell'intera popolazione randomizzata (valutazione dello sperimentatore) è stata di 41,6% (docetaxel + capecitabina) rispetto a 29,7% (docetaxel da solo); p = 0,0058. Il tempo alla progressione della malattia è stato superiore nel braccio di associazione docetaxel + capecitabina (p < 0,0001). Il tempo mediano alla progressione è stato di 186 giorni (docetaxel + capecitabina) rispetto a 128 giorni (docetaxel da solo).

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/m² rispetto al Migliore Trattamento di Supporto (MTS).

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

In pazienti trattati con docetaxel a 75 mg/m² è stato fatto minore uso di 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.

Taxespira 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/m² in infusione di un'ora seguita immediatamente da cisplatino (Cis) 75 mg/m² in 30-60 minuti ogni tre settimane (TCis), docetaxel 75 mg/m² in infusione di un'ora in associazione con carboplatino (AUC 6 mg/ml.min) in 30-60 minuti ogni tre settimane, oppure vinorelbina (V) 25 mg/m² somministrata in 6-10 minuti ai giorni 1, 8, 15, 22 seguita da cisplatino 100 mg/m² somministrato il primo giorno del ciclo ripetuto ogni 4 settimane (VCis).

Nella tabella sotto riportata sono illustrati i dati di sopravvivenza, tempo 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; 1,216]
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: la 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/m² ogni 3 settimane per 10 cicli.
- Docetaxel 30 mg/m² somministrato ogni settimana per le prime 5 settimane di un ciclo di 6 settimane per un totale di 5 cicli.
- Mitoxantrone 12 mg/m² ogni 3 settimane per 10 cicli.

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

I pazienti che hanno ricevuto docetaxel ogni tre settimane hanno dimostrato una sopravvivenza globale significativamente più 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
Tasso di risposta del tumore (%)	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/m² il giorno 1) in associazione con cisplatino (C) (75 mg/m² il giorno 1) e 5-fluorouracile (F) (750 mg/m² al giorno per 5 giorni) oppure con cisplatino (100 mg/m² il giorno 1) e 5-fluorouracile (1000 mg/m² al giorno per 5 giorni). La durata di un ciclo di trattamento è stata di 3 settimane per il braccio TCF e 4 settimane per il braccio CF. Il numero medio di cicli somministrati per paziente è stato di 6 (con un intervallo di 1-16) per il braccio TCF e di 4 (con un intervallo di 1-12) per il braccio CF. Il tempo alla progressione (TTP) era l'end point 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

Endpoint	TCF n = 221	CF 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)	1,473 (1,189-1,825)	
*valore di p	0,0004	
Sopravvivenza media (mesi) (95% CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
valutazione a 2 anni(%)	18,4	8,8
Rapporto di rischio (95% CI)	1,293 (1,041-1,606)	
*valore di p	0,0201	
Tasso globale di risposta (CR+PR) (%)	36,7	25,4
Valore di p	0,0106	
Progressione della patologia 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. I pazienti che hanno ricevuto docetaxel (T) 75 mg/m² seguiti dal cisplatino (P) 75 mg/m² seguito dal 5-fluorouracile (F) 750 mg/m² al giorno come infusione continua per 5-giorni. Questo schema posologico viene somministrato ogni tre settimane per 4 cicli, una risposta minima (>25% riduzione del tumore misurato bidimensionalmente) è stata osservata dopo 2 cicli. Alla fine della chemioterapia, con un intervallo minimo di 4 settimane e massimo di sette settimane, i pazienti per i quali la patologia non progredisce ricevono la radioterapia (RT), in accordo con le linee guida istituzionali, per 7 settimane (TPF/RT). I pazienti nel braccio di comparazione hanno ricevuto cisplatino (P) 100 mg/m² seguito da 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m² al giorno per 5 giorni. Questo schema posologico è stato somministrato ogni tre settimane per 4 cicli nel caso si fosse osservata almeno una risposta (≥ 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) secondo la linea guida di riferimento per 7 settimane (PF/RT). La terapia locoregionale con radiazioni è stata applicata ad una frazione convenzionale (1,8 Gy-2,0 Gy una volta al giorno, 5 giorni per settimana per una dose totale da 66 a 70 Gy), o a regimi accelerati/iperfrazionati della radioterapia (due volte al giorno, con un intervallo minimo di frazioni di 6 ore, di 5 giorni per settimana). Un totale di 70 Gy è stato 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 più lunga 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 più lunga per il braccio TPF rispetto al PF (OS mediano: 18,6 vs 14,5 mesi rispettivamente) con una riduzione del rischio di mortalità del 28%, $p = 0,0128$. I risultati di efficacia sono presentati nella tabella qui sotto:

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

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
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)	0,70 (0,55-0,89)	
*valore di p	0,0042	
Sopravvivenza mediana (mesi) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Rapporto di rischio (95% CI)	0,72 (0,56-0,93)	
**valore di p	0,0128	
Migliore risposta globale alla chemioterapia (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***valore di p	0,006	
Migliore risposta globale al trattamento di studio [chemioterapia +/- radioterapia] (%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***valore di p	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)	0,72 (0,52-0,99)	
**valore di p	0,0457	

Rapporto di rischio inferiore ad 1 a favore dell'associazione docetaxel + cisplatino + 5-FU

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

**Logrank test

*** Chi-square test

Parametri per definire la qualità della vita.

I pazienti trattati con TPF 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 del performance, per testa e collo (PSS-HN) che ha inteso 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 più lungo 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 endpoints di sopravvivenza, mentre la riuscita nella conservazione dell'organo non è stata formalmente considerata.

I pazienti trattati con docetaxel hanno ricevuto 75 mg/m² di docetaxel (T) in infusione endovenosa il giorno 1 seguito dal cisplatino (P) 100 mg/m² somministrato in infusione endovenosa di durata da 30 minuti a tre ore, seguita da infusione endovenosa continua di 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m²/die dal giorno 1 al giorno 4. I cicli sono stati ripetuti ogni tre settimane per 3 cicli.

Tutti i pazienti che non avevano progressione di malattia dovevano ricevere la chemioradioterapia (CRT) come da protocollo (TPF/CRT). I pazienti nel braccio di confronto hanno ricevuto cisplatino (P) 100 mg/m² somministrato in infusione di durata da 30 minuti a tre ore il giorno 1, seguito da 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m²/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 più lunga (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 (hazard ratio (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)

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Progressione mediana della sopravvivenza (mesi) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Rapporto di rischio: (95% CI) *valore di p	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Sopravvivenza mediana (PFS) (mesi) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 – 20,2)
Rapporto di rischio: (95% CI) **valore di p	0,71 (0,56 - 0,90) 0,004	
Migliore risposta globale alla chemioterapia (%) (95% CI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***valore di p	0,070	
Migliore risposta globale al trattamento		

(CR+PR) di studio [chemoterapia +/- chemoradioterapia] (%) (95% CI) ***valore di p	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Rapporto di rischio inferiore ad 1 a favore dell'associazione docetaxel + cisplatino + 5-fluorouracile

*aggiustamento log-rank test

**aggiustamento log-rank test, nessun aggiustamento per comparazioni multiple

***Chi-quadro test, nessun aggiustamento per comparazioni multiple

NA – not applicabile

Popolazione Pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha concesso una deroga dall'obbligo di fornire i risultati di studi con Taxespira in tutti i sottogruppi di pazienti della popolazione pediatrica nel tumore della mammella, tumore del polmone non a piccole cellule, carcinoma della prostata, carcinoma gastrico e tumore della testa e del collo, escluso il carcinoma nasofaringeo tipo II e III meno differenziato (vedere sezione 4.2 per informazioni sull'utilizzo pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Eliminazione

Uno studio con ¹⁴C-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 tertbutilico; entro sette giorni, circa il 6% ed il 75% della radioattività somministrata viene escreta rispettivamente attraverso le urine e le feci. Circa l'80% della radioattività riscontrata nelle feci è escreta entro le prime 48 ore sotto forma di un metabolita maggiore e tre metaboliti minori inattivi e quantità molto piccole del medicinale immodificato.

Popolazioni particolari

Età e sesso

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.

Compromissione epatica

In un piccolo numero di pazienti (n = 23) con risultati biochimici che suggerivano una moderata compromissione 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).

Ritenzione di liquidi

La clearance di docetaxel non è modificata nei pazienti con ritenzione di liquidi lieve o moderata. Non sono disponibili dati in pazienti con ritenzione di liquidi severa.

Terapia di associazione

Doxorubicina

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

Capecitabina

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

Cisplatino

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

Cisplatino e 5-fluorouracile

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

Prednisone e desametasone

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

Prednisone

Non è stato osservato alcun effetto di prednisone sulla farmacocinetica di docetaxel.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Polisorbato 80
Etanolo (anidro)
Acido citrico monoidrato

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

24 mesi

Dopo l'apertura del flaconcino

Ogni flaconcino è monouso e deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni sono sotto la responsabilità dell'utente.

Una volta aggiunto alla sacca per infusione

Da un punto di vista microbiologico, la ricostituzione / diluizione deve avvenire in condizioni controllate e asettiche ed il prodotto medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni sono sotto la responsabilità dell'utente.

Una volta aggiunta come raccomandato nella sacca per infusione, la soluzione per infusione di docetaxel, se conservata a temperatura inferiore a 25°C, è stabile per 6 ore. Si deve utilizzare entro 6 ore (compreso il tempo di circa 1 ora necessario per l'infusione endovenosa).

Inoltre, è stata dimostrata la stabilità fisica e chimica in uso della soluzione per infusione preparata con sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o in soluzione per infusione di glucosio 5% in sacche non PVC oppure con glucosio 5% in flaconi di vetro, fino a 48 ore se conservata tra +2°C e 8°C e fino a 6 ore quando conservato al di sotto di 25°C.

La soluzione per infusione di docetaxel è supersatura, pertanto, può cristallizzare nel tempo. In caso di comparsa di cristalli, la soluzione non deve più essere utilizzata e deve essere eliminata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro incolore (tipo I) con tappo in gomma clorobutilica e ghiera di alluminio sigillante con capsula di plastica tipo flip-off.

20mg/1 ml contiene 1 ml di concentrato.

80mg/4 ml contiene 4 ml di concentrato

120mg/6 ml contiene 6 ml di concentrato.

Confezione:

Ciacuna scatola contiene un flaconcino.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

Preparazione per la somministrazione endovenosa

Preparazione della soluzione per infusione

NON usare altri prodotti medicinali a base di docetaxel costituiti da 2 flaconcini (concentrato e solvente) con questo medicinale (Taxespira 20 mg/1 ml concentrato per soluzione per infusione, che contiene un solo flaconcino).

NON usare altri prodotti medicinali a base di docetaxel costituiti da 2 flaconcini (concentrato e solvente) con questo medicinale (Taxespira 80 mg/4 ml concentrato per soluzione per infusione, che contiene un solo flaconcino).

NON usare altri prodotti medicinali a base di docetaxel costituiti da 2 flaconcini (concentrato e solvente) con questo medicinale (Taxespira 120 mg/6 ml concentrato per soluzione per infusione, che contiene un solo flaconcino).

Taxespira concentrato per soluzione per infusione NON necessita di essere diluito con un solvente ed è già pronto per essere aggiunto ad una soluzione per infusione.

Ciascun flaconcino deve essere utilizzato per una singola somministrazione ed immediatamente.

Se i flaconcini sono conservati in frigorifero, lasciare a temperatura sotto i 25°C per 5 minuti il numero richiesto di scatole di Taxespira concentrato per soluzione per infusione prima dell'uso.

Per ottenere la dose necessaria al paziente possono essere necessari più di un flaconcino di Taxespira concentrato per soluzione per infusione. Prelevare la quantità richiesta di Taxespira concentrato per soluzione per infusione in modo asettico usando una siringa graduata con ago da 21G.

Nei flaconcini di Taxespira 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml e 120 mg/6 ml la concentrazione di docetaxel è di 20 mg/ml.

Il volume richiesto di Taxespira concentrato per soluzione per infusione deve essere iniettato in un'unica iniezione in una sacca da infusione o flacone da 250 ml contenenti una soluzione glucosata 5% o cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione per infusione.

Nel caso in cui sia necessaria una dose di docetaxel superiore a 190 mg, utilizzare un volume maggiore di soluzione da infusione in modo che la concentrazione di docetaxel non superi 0,74 mg/ml.

Mescolare manualmente la sacca o il flacone con movimento rotatorio.

La sacca con la soluzione per infusione deve essere utilizzata entro 6 ore sotto i 25°C compresa l'ora di infusione per il paziente.

Come per tutti i prodotti per uso parenterale, la soluzione per infusione di docetaxel deve essere esaminata visivamente prima dell'uso, le soluzioni contenenti precipitati devono essere eliminate.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hospira UK Limited
Horizon,

Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead,
SL6 6RJ
United Kingdom

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1017/001
EU/1/15/1017/002
EU/1/15/1017/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
28 agosto 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Hospira UK Limited
Horizon,
Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead,
SL6 6RJ
Regno Unito

Hospira Enterprises B.V.
Randstad 22-11
NL-1316 BN Almere
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo stampato del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione dei rapporti periodici di sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui l'articolo 107 c(7) della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche pubblicate sul portale web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio condurrà le attività di farmacovigilanza richieste e gli interventi dettagliati nel RMP presentati nel Modulo 1.8.2 dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e ogni altro aggiornamento concordato successivamente dell'RMP. Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- Su richiesta dell'Agenzia Europea per i Medicinali;
- Ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Cartone esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Taxespira 20 mg/1 ml concentrato per soluzione per infusione
Docetaxel

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

1 ml di concentrato contiene 20 mg di docetaxel (come triidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: polisorbato 80, etanolo anidro, acido citrico monoidrato.
Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso.

Pronto per essere aggiunto alla soluzione infusionale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

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

Citotossico

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

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

Flaconcini monouso.

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

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ
Regno Unito

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

EU/1/15/1017/001 flaconcino da 20 mg/1 ml x 1 flaconcino

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Cartone esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Taxespira 80 mg/4 ml concentrato per soluzione per infusione
Docetaxel

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

1 ml di concentrato contiene 20 mg di docetaxel (come triidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: polisorbato 80, etanolo anidro, acido citrico monoidrato.
Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso.
Pronto per essere aggiunto alla soluzione infusionale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

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

Citotossico

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

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

Flaconcini monouso.

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

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ
Regno Unito

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

EU/1/15/1017/002 flaconcino da 80 mg/4 ml x 1 flaconcino

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Cartone esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Taxespira 120 mg/6 ml concentrato per soluzione per infusione
Docetaxel

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

1 ml di concentrato contiene 20 mg di docetaxel (come triidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: polisorbato 80, etanolo anidro, acido citrico monoidrato.
Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso.
Pronto per essere aggiunto alla soluzione infusionale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

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

Citotossico

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

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

Flaconcini monouso.

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

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ
Regno Unito

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

EU/1/15/1017/003 flaconcino da 120 mg/6 ml x 1 flaconcino

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

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

ETICHETTA DEL FLACONCINO

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

Taxespira 20 mg/1 ml concentrato per soluzione per infusione
Docetaxel
EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

20 mg/1 ml

(20mg/ml)

6. ALTRI

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

ETICHETTA DEL FLACONCINO

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

Taxespira 80 mg/4 ml concentrato per soluzione per infusione
Docetaxel
EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

80 mg/4 ml

(20mg/ml)

6. ALTRI

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

ETICHETTA DEL FLACONCINO

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

Taxespira 120 mg/6 ml concentrato per soluzione per infusione
Docetaxel
EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

120 mg/6 ml

(20mg/ml)

6. ALTRI

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Taxespira 20 mg/1 ml concentrato per soluzione per infusione
Taxespira 80 mg/4 ml concentrato per soluzione per infusione
Taxespira 120 mg/6 ml concentrato per soluzione per infusione

Docetaxel

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista ospedaliero o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi evento avverso, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Taxespira e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Taxespira
3. Come viene usato Taxespira
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Taxespira
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Taxespira e a cosa serve

Il nome di questo medicinale è Taxespira. Il nome del principio attivo è docetaxel. Docetaxel è una sostanza derivata dalle foglie aghiformi della pianta del tasso e appartiene al gruppo di anti-tumorali detti tassani.

Taxespira è stato prescritto dal medico per il trattamento del carcinoma mammario, forme particolari di carcinoma del polmone (carcinoma del polmone non a piccole cellule), del carcinoma della prostata, del carcinoma gastrico o del carcinoma della testa e del collo:

- Per il trattamento del carcinoma mammario avanzato, Taxespira 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, Taxespira può essere somministrato in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide.
- Per il trattamento del carcinoma del polmone, Taxespira può essere somministrato da solo o in associazione con cisplatino.
- Per il trattamento del carcinoma della prostata, Taxespira viene somministrato in associazione con prednisone o prednisolone.
- Per il trattamento del carcinoma gastrico metastatico, Taxespira è somministrato in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile.
- Per il trattamento del carcinoma della testa e del collo, Taxespira, è somministrato in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile.

2. Cosa deve sapere prima di usare Taxespira

Non deve assumere Taxespira

- se è allergico (ipersensibile) al docetaxel o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Taxespira.
- se la conta dei globuli bianchi risulta troppo bassa.

- se soffre di gravi disturbi al fegato.

Avvertenze e precauzioni

Prima di ogni trattamento con Taxespira, è necessario effettuare gli esami del sangue necessari a stabilire se le cellule del sangue sono abbastanza numerose e se l'attività del fegato è sufficiente. In caso di alterazioni dei globuli bianchi si possono manifestare anche febbre o infezioni.

Informi il medico, il farmacista ospedaliero o l'infermiere se ha problemi di vista. In caso di problemi di vista, in particolare visione offuscata, deve immediatamente farsi controllare gli occhi e la vista.

Se lei sviluppa problemi polmonari acuti o se i sintomi già esistenti dovessero peggiorare (febbre, respiro corto o tosse), informi immediatamente il medico, il farmacista ospedaliero o l'infermiere. Il medico potrebbe interrompere immediatamente il trattamento.

Le sarà chiesto di assumere un trattamento preventivo con corticosteroidi per via orale quale desametasone un giorno prima della somministrazione di Taxespira e di continuare per uno o due giorni successivi al fine di ridurre alcuni effetti indesiderati che potrebbero insorgere a seguito di infusione di Taxespira, in particolare reazioni allergiche e ritenzione di liquidi (gonfiore delle mani, dei piedi, delle gambe, o aumento di peso).

Durante il trattamento, potrebbe aver bisogno di medicinali per mantenere il numero delle cellule del sangue.

Taxespira contiene alcool. Informi il medico se soffre di dipendenza da alcool o di insufficienza epatica. Vedere anche la sezione "Taxespira contiene etanolo (alcool)" riportata di seguito.

Altri medicinali e Taxespira

Informi il medico o il farmacista ospedaliero se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. Questo perché Taxespira o gli altri medicinale potrebbero non agire così come atteso e lei potrebbe essere maggiormente soggetto ad effetti indesiderati.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Chieda consiglio al medico prima di prendere qualsiasi medicinale.

Taxespira NON deve essere somministrato in gravidanza, a meno che non sia chiaramente indicato dal medico.

Non deve iniziare una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale e deve adottare misure contraccettive adeguate durante la terapia perché Taxespira può essere pericoloso per il bambino. Se durante il trattamento dovesse iniziare una gravidanza, informi immediatamente il medico.

Non deve allattare con latte materno durante la terapia con Taxespira.

Se lei è un uomo in trattamento con Taxespira si consiglia di non procreare durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento e di informarsi sulla conservazione dello sperma prima del trattamento poiché docetaxel può alterare la fertilità maschile.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non sono stati condotti studi relativi agli effetti sulla capacità di guidare e di utilizzare macchinari.

Taxespira contiene etanolo (alcool)

Questo medicinale contiene 50 vol% di etanolo (alcool), vale a dire fino a 0,395 g (0,5 ml) per ml, equivalenti a 10 ml di birra o 4 ml di vino per flaconcino da 1 ml, 40 ml di birra o 17 ml di vino per flaconcino da 4 ml, oppure 60 ml di birra o 25 ml di vino per flaconcino da 6 ml.

Dannoso per chi soffre di alcolismo.

La presenza di etanolo è da considerare in caso di gravidanza o allattamento con latte materno, nel trattamento di bambini e popolazioni ad alto rischio come i pazienti con malattie al fegato o epilettici.

La quantità di alcool presente in questo medicinale può alterare gli effetti di altri medicinali.

La quantità di alcool presente in questo medicinale può compromettere la capacità di guidare o di usare macchinari.

3. Come usare Taxespira

Taxespira le sarà somministrato da un sanitario professionista.

Dose usuale

La dose dipenderà dal peso corporeo e dalle condizioni generali di salute. Il medico calcolerà l'area di superficie corporea in metri quadrati (m^2) e determinerà la dose che dovrà ricevere.

Modo e via di somministrazione

Taxespira le sarà somministrato tramite infusione endovenosa (uso endovenoso). L'infusione avrà la durata approssimativa di 1 ora e avverrà in ospedale.

Frequenza di somministrazione

L'infusione le verrà normalmente somministrata una volta ogni 3 settimane.

Il medico potrà variare la dose e la frequenza di somministrazione in relazione agli esami del sangue, alle sue condizioni generali e alla sua risposta a Taxespira. In particolare informi il medico in caso di diarrea, infiammazioni della bocca, senso di intorpidimento, formicolio, febbre, e gli mostri i risultati degli esami del sangue. Tali informazioni gli permetteranno di decidere se è necessaria una riduzione della dose. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, consulti il medico o il farmacista ospedaliero.

4. Possibili effetti indesiderati

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

Il medico ne parlerà con lei e le spiegherà i rischi potenziali ed i benefici del trattamento.

Le reazioni avverse, più comunemente segnalate, di Taxespira da solo sono: diminuzione del numero di globuli rossi o bianchi, perdita dei capelli, nausea, vomito, infiammazioni nella bocca, diarrea e affaticamento.

Se le viene somministrato Taxespira in associazione con altri agenti chemioterapici la gravità degli effetti indesiderati di Taxespira può aumentare.

Durante l'infusione in ospedale si possono verificare le seguenti reazioni allergiche (possono

manifestarsi in più di 1 persona su 10):

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

Possono presentarsi reazioni più gravi.

Durante il trattamento le sue condizioni verranno attentamente controllate dallo staff dell'ospedale. Informi immediatamente lo staff dell'ospedale se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi effetti.

Nell'intervallo di tempo che intercorre tra due infusioni di Taxespira si possono verificare gli effetti indesiderati elencati di seguito, e la frequenza può variare in base ai farmaci in associazione che sta prendendo:

Molto comune (può manifestarsi in più di 1 persona su 10):

- infezioni, diminuzione del numero di globuli rossi (anemia) o di globuli bianchi (questi ultimi sono importanti nel combattere le infezioni) e delle piastrine
- febbre: in questo caso deve informare il medico immediatamente
- reazioni allergiche come descritte sopra
- perdita di appetito (anoressia)
- insonnia
- sensazione di intorpidimento o formicolio
- dolore alle articolazioni o ai muscoli
- mal di testa
- alterazione del senso del gusto
- infiammazione dell'occhio o aumento della lacrimazione dell'occhio
- gonfiore causato da drenaggio linfatico insufficiente
- difficoltà di respirazione
- perdita di muco dal naso; infiammazione della gola e del naso; tosse
- sangue dal naso
- infiammazioni in bocca
- disturbi di stomaco compresi nausea, vomito e diarrea, stipsi
- dolore addominale
- cattiva digestione
- perdita dei capelli (nella maggior parte dei casi la crescita dei capelli torna normale)
- rossore e gonfiore del palmo delle mani o della pianta dei piedi, che può causare desquamazione della cute (questo può anche capitare su braccia, faccia o corpo)
- variazione del colore delle unghie, che possono staccarsi
- dolori muscolari; dolore alla schiena o dolore osseo
- variazioni o assenza del periodo mestruale
- gonfiore di mani, piedi, gambe
- stanchezza o sintomi influenzali
- aumento o perdita di peso.

Comune (può interessare fino a 1 persona ogni 10):

- candidiasi orale (mughetto)
- disidratazione
- capogiri
- alterazione dell'udito
- diminuzione della pressione sanguigna; battito cardiaco irregolare o rapido
- insufficienza cardiaca
- esofagite

- bocca secca
- difficoltà o dolore nel deglutire
- emorragia
- aumento degli enzimi del fegato (da cui deriva la necessità di effettuare regolarmente esami del sangue).

Non comune (può interessare fino a 1 persona ogni 100):

- svenimento
- al sito di iniezione reazioni cutanee, flebite (infiammazione delle vene) o gonfiore
- infiammazione del colon, dell'intestino tenue; perforazione intestinale
- formazione di coaguli di sangue.

Frequenza non nota:

- patologie interstiziali polmonari (infiammazione polmonare che può causare tosse e difficoltà a respirare. L'infiammazione polmonare può anche svilupparsi quando il trattamento con docetaxel è somministrato in concomitanza con la radioterapia)
- polmonite (infezioni ai polmoni)
- fibrosi polmonare (cicatrizzazione e ispessimento nei polmoni che causano mancanza di respiro)
- visione offuscata dovuta al rigonfiamento della retina all'interno dell'occhio (edema maculare cistoide)
- calo di sodio nel sangue.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista ospedaliero o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Taxespira

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione e sull'etichetta del flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dalla luce diretta.

Utilizzare il flaconcino immediatamente dopo la sua apertura. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni sono sotto la responsabilità dell'utente.

Da un punto di vista microbiologico, la ricostituzione/diluizione deve avvenire in condizioni controllate e asettiche.

Utilizzare immediatamente il medicinale, una volta aggiunto alla sacca per infusione. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non deve essere mantenuto per più di 6 ore sotto i 25°C compresa l'infusione di un'ora.

È stata dimostrata la stabilità fisica e chimica in uso della soluzione per infusione preparata come raccomandato in sacche non PVC fino a 48 ore se conservata tra +2°C e 8°C.

La soluzione per infusione di docetaxel è supersatura, pertanto, può cristallizzare nel tempo. In caso di comparsa di cristalli, la soluzione non deve più essere utilizzata e deve essere eliminata.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Taxespira

- Il principio attivo è il docetaxel (come triidrato). Ogni ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 20 mg di docetaxel (come triidrato).

20mg/ 1 ml

Un flaconcino da 1 ml di concentrato contiene 20 mg di docetaxel.

80mg/ 4 ml

Un flaconcino da 4 ml di concentrato contiene 80 mg di docetaxel.

120mg/6 ml

Un flaconcino da 6 ml di concentrato contiene 80 mg di docetaxel.

- Gli altri componenti sono polisorbato 80, etanolo anidro e acido citrico monoidrato.

Descrizione dell'aspetto di Taxespira e contenuto della confezione

Taxespira concentrato per soluzione per infusione è una soluzione da giallo pallido a giallo bruno in flaconcini di vetro.

I flaconcini contenenti 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml e 120 mg/6 ml sono disponibili in confezioni da un flaconcino.

Non tutte le confezioni potrebbero essere in commercio.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Hospira UK Limited
Horizon,
Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead,
SL6 6RJ Regno Unito

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

AT / DE

Hospira Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0) 89 43 77 77 0

BE / LX / NL

Hospira Benelux BVBA
Tél/Tel: + 32 3 231 90 09

BG / CZ / EE / EL / HR/ HU / IE / LT / LV /

MT / PL / RO / SI / SK / UK

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1926 820820

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Tel: 24656165

DK / FI / IS / NO / SE
Hospira Nordic AB
Tel: + 46 (0) 8 672 85 00

ES
Hospira Productos Farmacéuticos y Hospitalarios
S.L.
Tel: + 34 914847100

FR
Hospira France
Tél: + 33 (0) 1 40 83 82 00

IT
Hospira Italia Srl
Tel: + 39 0812405912

PT
Hospira Portugal Lda
Tel: + 351 214857434

Questo foglio è stato aggiornato il {mese YYYY}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito internet dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue della EU/EEA sul sito internet dell'Agenzia Europea dei Medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

GUIDA ALLA PREPARAZIONE DI TAXESPIRA CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE

È importante che legga l'intero contenuto di questa guida prima di preparare la soluzione per infusione di Taxespira.

Raccomandazioni per la manipolazione sicura

Il docetaxel è un farmaco antineoplastico e, come con altri prodotti potenzialmente tossici, si deve usare cautela nel maneggiare e preparare le sue soluzioni. L'uso di guanti è raccomandato.

Se Taxespira in forma concentrata o soluzione per infusione dovesse entrare in contatto con la pelle, lavare immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. Se dovesse venire a contatto con le mucose, lavare immediatamente e accuratamente con acqua.

Preparazione della somministrazione per via endovenosa

Preparazione della soluzione per infusione

NON usare altri medicinali a base di docetaxel costituiti da 2 flaconcini (concentrato e solvente) con questo medicinale (Taxespira 20 mg/1 ml concentrato per soluzione per infusione, che contiene solo 1 flaconcino).

NON usare altri medicinali a base di docetaxel costituiti da 2 flaconcini (concentrato e solvente) con questo medicinale (Taxespira 80 mg/4 ml concentrato per soluzione per infusione, che contiene solo 1 flaconcino).

NON usare altri medicinali a base di docetaxel costituiti da 2 flaconcini (concentrato e solvente) con questo medicinale (Taxespira 120 mg/6 ml concentrato per soluzione per infusione, che contiene solo 1 flaconcino).

Taxespira concentrato per soluzione per infusione NON richiede diluizione prima con un solvente ed è pronto da aggiungere alla soluzione di infusione.

- Ogni flaconcino è monouso e deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni sono sotto la responsabilità dell'utente. Può essere necessario più di un flaconcino di Taxespira concentrato per soluzione per infusione endovenosa per ottenere la dose richiesta per il paziente. Ad esempio, una dose di 140 mg di docetaxel richiede 7 ml di Taxespira 20 mg/1 ml concentrato per soluzione per infusione.
- Aspirare in asepsi la quantità necessaria di concentrato per soluzione per infusione con una siringa graduata con ago da 21 G.

Nei flaconcini di Taxespira 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml e 120 mg/6 ml la concentrazione di docetaxel è di 20 mg/ml.

- Iniettare in un'unica iniezione in una sacca da infusione o in un flacone da 250 ml contenenti una soluzione glucosata 5% o cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione per infusione. Se è necessaria una dose superiore a 190 mg di docetaxel utilizzare un volume maggiore di solvente in modo da non superare la concentrazione di 0,74 mg/ml di docetaxel.
- Mescolare la sacca o il flacone manualmente utilizzando un movimento rotatorio.
- Da un punto di vista microbiologico, la ricostituzione/diluizione deve avvenire in condizioni controllate e asettiche e la soluzione per infusione deve essere utilizzata immediatamente. Se non viene utilizzata immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni sono di responsabilità dell'utilizzatore. Una volta aggiunta come raccomandato nella sacca per infusione, la soluzione per infusione di docetaxel, se conservata a temperatura inferiore a 25°C, è stabile per 6 ore. Si deve utilizzare entro 6 ore (compreso il tempo di circa 1 ora necessario per l'infusione endovenosa).
Inoltre, è stata dimostrata la stabilità fisica e chimica in uso della soluzione per infusione preparata come raccomandato in sacche non PVC fino a 48 ore se conservata tra +2°C e 8°C e fino a 6 ore quando conservata a 25°C.
La soluzione per infusione di docetaxel è supersatura, pertanto, può cristallizzare nel tempo. In caso di comparsa di cristalli, la soluzione non deve più essere utilizzata e deve essere eliminata.
- Come per tutti i prodotti per uso parenterale, la soluzione per infusione deve essere esaminata visivamente prima dell'uso, le soluzioni contenenti precipitati devono essere eliminate.

Smaltimento

Tutti i materiali che sono stati utilizzati per la diluizione e somministrazione devono essere smaltiti secondo le procedure standard. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.