ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Docetaxel Teva Pharma 20 mg concentrato e solvente per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino monodose di Docetaxel Teva Pharma concentrato contiene 20 mg di docetaxel (anidro). Ogni ml di concentrato contiene 27,73 mg di docetaxel.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni flaconcino di concentrato contiene 25,1% (p/p) di etanolo anidro .

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato e solvente per soluzione per infusione.

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

Il solvente è una soluzione incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tumore della Mammella

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

Tumore non a piccole cellule del polmone

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

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

Carcinoma prostatico

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

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 e il tumore del polmone non a piccole cellule 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 il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico la dose raccomandata di docetaxel in monoterapia è 100 mg/m².

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).

Adattamento della posologia durante il trattamento

Generale

Il docetaxel deve essere somministrato quando la conta dei neutrofili è ≥ 1500 cellule/mm³.

In pazienti che abbiano manifestato, durante la terapia con docetaxel, neutropenia febbrile, conta dei neutrofili <500 /mm³ per più di una settimana, reazioni cutanee gravi o cumulative, o neuropatia periferica grave, la dose di docetaxel deve essere ridotta da 100 mg/m² a 75 mg/m² e/o da 75 a 60 mg/m². Se, a 60 mg/m², il paziente continua a manifestare queste reazioni, il trattamento deve essere interrotto.

In associazione con cisplatino

Per i pazienti trattati inizialmente con docetaxel 75 mg/m² in associazione con cisplatino ed il cui nadir della conta piastrinica nel precedente ciclo di terapia è stato <25000 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.

Popolazioni particolari

Pazienti con insufficienza 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.

Popolazione pediatrica

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

Non vi sono dati sull'uso di Docetaxel Teva Pharma nella popolazione pediatrica nelle indicazioni del tumore della mammella, tumore del polmone non a piccole cellule e carcinoma prostatico.

persone anziane

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Ematologia

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

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

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

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

Reazioni di ipersensibilità

I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per la possibile comparsa di reazioni di ipersensibilità, specialmente durante la prima e la seconda infusione. Entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel possono verificarsi reazioni di ipersensibilità perciò devono essere tenuti a disposizione mezzi per il trattamento della ipotensione e del broncospasmo. Se si verificano reazioni

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

Reazioni cutanee

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

Ritenzione di liquidi

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

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 atipica 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 gravi come morte tossica comprendente sepsi ed emorragia gastrointestinale che possono essere fatali, neutropenia febbrile, infezioni, trombocitopenia, stomatite ed astenia. Perciò, in pazienti con test di funzionalità epatica elevati, la dose raccomandata di docetaxel è 75 mg/m² e i test di funzionalità epatica devono essere eseguiti prima di iniziare il trattamento e prima di ogni ciclo (vedere paragrafo 4.2).

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

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

Pazienti con alterazioni della funzionalità renale

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

Sistema nervoso

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

Tossicità cardiaca

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

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

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 6 mesi dopo la sua sospensione (vedere paragrafo 4.6).

Ulteriori precauzioni per il trattamento adiuvante del tumore della mammella

Neutropenia complicata

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

Eventi avversi gastrointestinali

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

Insufficienza cardiaca congestizia (CHF)

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 trattate con docetaxel in associazione a doxorubicina e ciclofosfamide.

In uno studio sul carcinoma della prostata dei 333 pazienti trattati con docetaxel ogni tre settimane, 209 avevano un'età uguale o superiore a 65 anni e 68 pazienti superiore ai 75 anni. Nei pazienti trattati con docetaxel ogni tre settimane, l'incidenza di alterazioni ungueali correlate al farmaco, nei pazienti

di età uguale o superiore ai 65 anni, risultava superiore di oltre il 10% rispetto ai pazienti più giovani. L'incidenza di febbre, diarrea, anoressia ed edema periferico correlabili al farmaco nei pazienti di età uguale o superiore ai 75 anni risultava superiore di oltre il 10% rispetto ai pazienti di età inferiore ai 65 anni.

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

Le persone anziane trattate con TCF devono essere monitorate molto attentamente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

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

Sono stati riportati casi clinici correlati con un aumento della tossicità da docetaxel quando somministrato in combinazione con ritonavir. Il meccanismo alla base di tale interazione è l'inibizione da parte di ritonavir del CYP3A4, il principale isoenzima coinvolto nel metabolismo del docetaxel dal ritonavir. Sulla base di un'estrapolazione da uno studio farmacocinetico con ketoconazolo in 7 pazienti, è da considerare una riduzione del 50% della dose di docetaxel se i pazienti necessitano la co-somministrazione di un potente inibitore del CYP3A4, quali antimicotici azolici, ritonavir ed alcuni macrolidi (claritromicina, telitromicina).

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 gravide, a meno che non sia chiaramente indicato.

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

Allattamento

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

Contracezione in maschi e femmine

Durante il trattamento deve essere adottato 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

Riassunto del profilo di sicurezza per tutte le indicazioni

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

- 1312 e 121 pazienti che hanno ricevuto 100 mg/m² e 75 mg/m² di docetaxel rispettivamente come monoterapia,
- 258 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con doxorubicina,
- 406 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con cisplatino,
- 92 pazienti trattati con docetaxel in associazione con trastuzumab,
- 255 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con capecitabina,
- 332 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con prednisone o prednisolone (vengono presentati gli effetti indesiderati correlati al trattamento clinicamente rilevanti),
- 1276 pazienti (744 e 532 rispettivamente in TAX 316 e GEICAM 9805) che hanno ricevuto docetaxel in associazione con doxorubicina e ciclofosfamida (vengono presentati gli effetti indesiderati correlati al trattamento clinicamente rilevanti),
- 300 pazienti con adenocarcinoma gastrico (221 nello studio di fase III e 79 nello studio di fase II) trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (si sono verificati degli effetti indesiderati clinicamente importanti legati al trattamento).
- 174 e 251 pazienti con tumore della testa e del collo trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (si sono verificati degli effetti indesiderati clinicamente importanti legati al trattamento).

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

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

Le reazioni avverse riportate più di frequente durante l'uso del solo docetaxel sono: neutropenia (reversibile e non cumulativa; il giorno medio al nadir era il giorno 7 e la durata media della

neutropenia grave (<500 cellule/mm³) era di 7 giorni), anemia, alopecia, nausea, vomito, stomatiti, diarrea ed astenia. La gravità degli eventi avversi di docetaxel può essere aumentata quando docetaxel è somministrato in associazione con altri agenti chemioterapici.

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

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

Con docetaxel sono state osservate frequentemente le seguenti reazioni avverse:

Patologie del sistema immunitario

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

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

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

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

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

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
---	--	------------------------------------	--

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate nel tumore della mammella per Docetaxel 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 grave (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 riassuntiva delle reazioni avverse nel tumore della mammella per Docetaxel 75 mg/m² in monoterapia

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

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

Classificazione per sistemi ed 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 grave)	
Patologie vascolari			Ipotensione
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 5%); Stomatite (G3/4: 7,8%); Diarrea (G3/4: 6,2%); Vomito (G3/4: 5%); Stipsi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Alterazioni ungueali (grave 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 (grave: 8,1%); Ritenzione di liquidi (grave: 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 riassuntiva delle reazioni avverse nel tumore della mammella per Docetaxel 75 mg/m² in associazione a cisplatino

Classificazione per sistemi ed 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%); Diarrea (G3/4: 6,4%); Stomatite (G3/4: 2%)	Stipsi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Alterazioni ungueali (grave 0,7%); Reazioni cutanee (G3/4: 0,2%)		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (grave: 0,5%)		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (grave: 9,9%); Ritenzione di liquidi (grave: 0,7%); Febbre (G3/4: 1,2%)	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 riassuntiva delle reazioni avverse nel tumore della mammella per Docetaxel 100 mg/m² in associazione a trastuzumab

Classificazione per sistemi ed 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	Insomnia	
Patologie del sistema nervoso	Parestesia; cefalea; disgeusia; Ipoestesia	
Patologie dell'occhio	Aumento della lacrimazione; Congiuntivite	
Patologie cardiache		Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari	Linfoedema	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi; Dolore faringolaringeo; Rinofaringite; Dispnea; Tosse; Rinorrea	
Patologie gastrointestinali	Nausea; Diarrea; Vomito; Stipsi;	

	Stomatite; Dispepsia; Dolore addominale	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Eritema; 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 somministrazione	Astenia; Edema periferico; Piressia; Fatica; Infiammazione delle mucose; Dolore; Sindrome parainfluenzale; Dolore al petto; Brividi	Letargia
Esami diagnostici	Aumento di peso	

Descrizione di reazioni avverse selezionate nel tumore della mammella per Docetaxel 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 neutrofilii. 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 riassuntiva delle reazioni avverse nel tumore della mammella per Docetaxel 75 mg/m² in associazione a capecitabina

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
Infezioni ed infestazioni		Candidasi orale (G3/4: <1%)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 63%); Anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopenia (G3/4: 3%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 1%); Diminuzione dell'appetito	Disidratazione (G3/4: 2%)
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: <1%); Parestesia (G3/4: <1%)	Capogiri; Cefalea (G3/4: <1%); Neuropatia periferica
Patologie dell'occhio	Aumento della lacrimazione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore faringolaringeo (G3/4: 2%)	Dispnea (G3/4: 1%); Tosse (G3/4: <1%); Epistassi (G3/4: <1%)
Patologie gastrointestinali	Stomatite (G3/4: 18%); Diarrea (G3/4: 14%); Nausea (G3/4: 6%); Vomito (G3/4: 4%); Stipsi (G3/4: 1%); Dolore addominale (G3/4: 2%); Dispepsia	Dolore all'addome superiore; Secchezza delle fauci
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Sindrome mano-piede (G3/4: 24%);	Dermatite; Rash eritematoso (G3/4: <1%);

	Alopecia (G3/4: 6%); Alterazioni ungueali (G3/4: 2%)	Scolorimento delle unghie; Onicolisi (G3/4: 1%)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (G3/4: 2%); Artalgia (G3/4: 1%)	Dolore alle estremità 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		Riduzione del peso G3/4 Aumento di bilirubina ematica (9%)

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse nel tumore della mammella per Docetaxel 75 mg/m² in associazione a prednisone o prednisolone

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
Infezioni e infestazioni	Infezione (G3/4: 3,3%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 32%); Anemia (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenia (G3/4: 0,6%); Neutropenia febbrile
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (G3/4: 0,6%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 0,6%)	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: 1,2%); Disgeusia (G3/4: 0%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4: 0%)
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione (G3/4: 0,6%)
Patologie cardiache		Disfunzione della funzionalità cardiaca ventricolare sinistra (G3/4: 0,3%)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Epistassi (G3/4: 0%); Dispnea (G3/4: 0,6%); Tosse (G3/4: 0%)
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 2,4%); Diarrea (G3/4: 1,2%); Stomatite/Faringite (G3/4: 0,9%); Vomito (G3/4: 1,2%)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Alterazioni ungueali (non grave)	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 (grave: 0,6%)	

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse per terapia adiuvante con Docetaxel 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 ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (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%)	Linfoedema (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 (G3/4: 0,1%); 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 riproduttivo e della mammella	Amenorrea (G3/4: NA)		

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Condizioni relative alla sede somministrazione	Astenia (G3/4: 10,0%); Piressia (G3/4: NA); Edema periferico (G3/4: 0.2%)		
Esami diagnostici		Aumento di peso (G3/4: 0%); Diminuzione di peso (G3/4: 0,2%)	

Descrizione di reazioni avverse selezionate per la terapia adiuvante con Docetaxel 75 mg/m² in associazione a doxorubicina e ciclofosfamide nei 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.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Nello studio TAX316, in 687 pazienti nel gruppo TAC e 645 pazienti nel gruppo FAC alla fine della chemioterapia è stata riportata alopecia che perdurava nel periodo di follow-up. Alla fine del periodo di follow-up, 29 pazienti nel gruppo TAC (4,2%) e 16 pazienti nel gruppo FAC (2,4%) presentavano ancora alopecia.

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.

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 linfoedema era ancora presente in 4 dei 5 pazienti che avevano manifestato linfoedema alla fine della chemioterapia.

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 nel gruppo FAC.

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

Complicanze neutropeniche

La tabella sottostante mostra che l'incidenza di neutropenia di Grado 4, neutropenia febbrile e infezione neutropenica 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 Docetaxel 75 mg/m² in associazione a cisplatino e 5-fluorouracile

Classificazione per sistemi ed 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 periferica motoria (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 (grave/pericolo di vita: 1%)	

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

- Chemioterapia di induzione seguita da radioterapia (TAX 323)

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 6,3%); Neutropenia		
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 grave)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 0,6%)		
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia/Parosmia Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: 0,6%);	Capogiri	
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione 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 alle vene (G3/4: 0,6%)	
Patologie gastrointestinali.	Nausea (G3/4: 0,6%); Stomatiti (G3/4: 4,0%); Diarrea (G3/4: 2,9%); Vomito (G3/4: 0,6%)	Stipsi; 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 pruritico; 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	

Medicinale non più autorizzato

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

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 3,6%)	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 immunitario			Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 12,0%)		
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia/Parosmia (G3/4: 0,4%); Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: 1,2%).	Capogiri (G3/4: 2,0%); Neuropatia motoria periferica (G3/4: 0,4%)	
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione	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 prurítico	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, alcuni fatali.

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie dell'occhio

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 fatale. 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 ed urinarie

Sono stati riportati insufficienza renale e scompenso renale. In circa il 20% di questi casi non sono stati riportati fattori di rischio di insufficienza renale acuta in concomitanza di farmaci 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 polmoni.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: taxani, Codice ATC: L01CD 02

Meccanismo di 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 e sicurezza clinica

Tumore della mammella

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) od il tempo di progressione (27 settimane per docetaxel verso 23 settimane per doxorubicina, p=0,54). Tre pazienti trattate con docetaxel (2%) hanno dovuto sospendere il trattamento a causa di ritenzione di fluidi, mentre 15 pazienti in trattamento con doxorubicina (9%) hanno dovuto sospendere a causa di tossicità a livello cardiaco (tre decessi per scompenso cardiaco congestizio).

Nelle pazienti nelle quali il trattamento con antracicline era risultato inefficace, docetaxel è stato confrontato con la associazione di mitomicina C e vinblastina (12 mg/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%).

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.

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

In uno studio di fase III, 1218 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule inoperabile di stadio IIIB o IV, con Karnofsky Performance Status di 70% e oltre, che non avevano ricevuto precedente chemioterapia per questa condizione, sono stati randomizzati a docetaxel (T) 75 mg/m² in infusione di un'ora seguita immediatamente da cisplatino (TCis) 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 (VCis) 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; 1,2161]
Tasso globale di risposta (%)	31,6	24,5	Differenza tra i trattamenti: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

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

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

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

Carcinoma della prostata

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

- Docetaxel 75 mg/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 3 settimane	ogni	Docetaxel settimana	ogni	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 (39,5-51,3)	47,9 (41,9-53,9)	31,7 (26,4-37,3)
95% CI valore di p *	0,0005	<0,0001	--
Numero di pazienti	153	154	157
Tasso di risposta del dolore (%)	34,6 (27,1-42,7)	31,2 (24,0-39,1)	21,7 (15,5-28,9)
95% CI valore di p *	0,0107	0,0798	--
Numero di pazienti	141	134	137
Risposte obiettive (%)	12,1 (7,2-18,6)	8,2 (4,2-14,2)	6,6 (3,0-12,1)
95% CI 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.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha concesso una deroga dall'obbligo di fornire i risultati di studi con Docetaxel Teva Pharma 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 P450 del gruppo estere tert-butilico; entro sette giorni, circa il 6% ed il 75% della radioattività somministrata viene escreta rispettivamente attraverso le urine e le feci. Circa l'80% della radioattività riscontrata nelle feci è escreta entro le prime 48 ore sotto forma di un metabolita maggiore e tre metaboliti minori inattivi e quantità molto piccole del medicinale immodificato.

Popolazioni speciali

Età e genere

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 disfunzione epatica (ALAT, ASAT $\geq 1,5$ volte il limite superiore normale, associate a fosfatasi alcalina $\geq 2,5$ il limite superiore normale), la clearance totale è diminuita in media del 27% (vedere paragrafo 4.2).

Ritenzione di fluidi

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

Terapia di combinazione

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 ciclofosfamida 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

Concentrato

Polisorbato 80.

Etanolo, anidro

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili.

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

- 18 mesi
- Soluzione premiscelata: la stabilità chimico-fisica in uso è stata dimostrata per 8 ore se conservata tra 2°C e 8°C o a temperatura ambiente (inferiore ai 25°C). Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima del suo impiego sono sotto la responsabilità dell'operatore e non dovrebbero superare di norma le 24 ore a 2°C-8°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.
- Soluzione per infusione: la stabilità chimico-fisica in uso è stata dimostrata per 4 ore a temperatura ambiente (inferiore ai 25°C). Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima del suo impiego sono sotto la responsabilità dell'operatore e non dovrebbero superare di norma le 24 ore a 2°C-8°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non congelare.

Conservare il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni confezione contiene:

- Un flaconcino di concentrato e,
- Un flaconcino di solvente.
- Flaconcino di Docetaxel Teva Pharma 20 mg
Flaconcino in vetro chiaro Tipo I da 6 ml con tappo di gomma bromobutilica e capsula rimovibile.

Il flaconcino contiene 0,72 ml di una soluzione 27,73 mg/ml di docetaxel in polisorbato 80 (volume di riempimento: 24,4 mg/0,88 ml). Questo volume di riempimento è stato stabilito durante lo sviluppo di docetaxel per compensare la perdita di liquido durante la preparazione della soluzione prediluita dovuta alla formazione di schiuma, all'adesione alle pareti del flaconcino ed allo 'spazio morto'. Il sovrariempimento assicura che dopo la diluizione con l'intero contenuto del flaconcino di solvente accluso a docetaxel, il volume minimo estraibile di

soluzione prediluita sia di 2 ml, contenenti 10 mg/ml di docetaxel che corrisponde al contenuto dichiarato in etichetta di 20 mg per flaconcino.

Flaconcino di solvente per Docetaxel Teva Pharma 20 mg

Flaconcino in vetro chiaro Tipo I da 6 ml con tappo di gomma bromobutilica e capsula rimovibile.

Il flaconcino di solvente contiene 1,28 ml di acqua per preparazioni iniettabili (volume di riempimento: 1,71 ml). L'aggiunta dell'intero contenuto del flaconcino di solvente a quello di Docetaxel Teva Pharma 20 mg, concentrato per soluzione per infusione assicura l'ottenimento di una soluzione premiscelata con una concentrazione di 10 mg/ml di docetaxel.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

Preparazione per la somministrazione endovenosa

a) Preparazione della soluzione pronta per l'uso di Docetaxel Teva Pharma (10 mg docetaxel/ml)

Se i flaconcini sono conservati in frigorifero, lasciare a temperatura ambiente (inferiore ai 25 °C) per 5 minuti il numero richiesto di scatole di Docetaxel Teva Pharma.

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

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

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

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

La soluzione prediluita contiene 10 mg/ml di docetaxel e deve essere utilizzata immediatamente dopo la preparazione, anche se è stata dimostrata la stabilità chimico-fisica di detta soluzione per un periodo di 8 ore se conservata tra +2 °C e +8 °C o a temperatura ambiente (inferiore ai 25 °C).

b) Preparazione della soluzione per infusione

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

Iniettare il volume necessario di soluzione prediluita in una sacca non-PVC di 250 ml contenenti una soluzione glucosata al 5% o soluzione per infusione con 9 mg/ml di sodio cloruro (0,9%).

Nel caso in cui sia necessaria una dose di docetaxel superiore a 200 mg, utilizzare un volume maggiore di soluzione da infusione in modo che la concentrazione di docetaxel non superi 0,74 mg/ml.

Mescolare manualmente la sacca o il flacone con movimento rotatorio.

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

Come per tutti i prodotti per uso parenterale, la soluzione prediluita e la soluzione perfusionale di Docetaxel Teva Pharma 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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Paesi Bassi

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/662/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

21.01.2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Docetaxel Teva Pharma 80 mg concentrato e solvente per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino monodose di Docetaxel Teva Pharma concentrato contiene 80 mg di docetaxel (anidro). Ogni ml di concentrato contiene 27,73 mg di docetaxel.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni flaconcino di concentrato contiene 25,1% (p/p) di etanolo anidro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato e solvente per soluzione per infusione.

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

Il solvente è una soluzione incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tumore della Mammella

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

Tumore non a piccole cellule del polmone

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

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

Carcinoma prostatico

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

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 e il tumore del polmone non a piccole cellule 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 il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico la dose raccomandata di docetaxel in monoterapia è 100 mg/m².

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).

Adattamento della posologia durante il trattamento

Generale

Il docetaxel deve essere somministrato quando la conta dei neutrofili è ≥ 1500 cellule/mm³.

In pazienti che abbiano manifestato, durante la terapia con docetaxel, neutropenia febbrile, conta dei neutrofili < 500 /mm³ per più di una settimana, reazioni cutanee gravi o cumulative, o neuropatia periferica grave, la dose di docetaxel deve essere ridotta da 100 mg/m² a 75 mg/m² e/o da 75 a 60 mg/m². Se, a 60 mg/m², il paziente continua a manifestare queste reazioni, il trattamento deve essere interrotto.

In associazione con cisplatino

Per i pazienti trattati inizialmente con docetaxel 75 mg/m² in associazione con cisplatino ed il cui nadir della conta piastrinica nel precedente ciclo di terapia è stato < 25000 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.

Popolazioni particolari

Pazienti con insufficienza 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.

Popolazione pediatrica

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

Non vi sono dati sull'uso di Docetaxel Teva Pharma nella popolazione pediatrica nelle indicazioni del tumore della mammella, tumore del polmone non a piccole cellule e carcinoma prostatico.

Persone anziane

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Ematologia

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

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

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

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

Reazioni di ipersensibilità

I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per la possibile comparsa di reazioni di ipersensibilità, specialmente durante la prima e la seconda infusione. Entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di docetaxel possono verificarsi reazioni di ipersensibilità perciò devono essere tenuti a disposizione mezzi per il trattamento della ipotensione e del broncospasmo. Se si verificano reazioni di ipersensibilità con sintomi minori come vampate o reazioni cutanee localizzate non è necessario

interrompere la terapia. Tuttavia reazioni gravi, come ipotensione grave, broncospasmo o eruzione/eritema generalizzati richiedono l'immediata sospensione dell'infusione di docetaxel ed un trattamento appropriato. I pazienti in cui comparissero gravi reazioni di ipersensibilità non devono più assumere docetaxel.

Reazioni cutanee

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

Ritenzione di liquidi

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

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 atipica 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 gravi come morte tossica comprendente sepsi ed emorragia gastrointestinale che possono essere fatali, neutropenia febbrile, infezioni, trombocitopenia, stomatite ed astenia. Perciò, in pazienti con test di funzionalità epatica elevati, la dose raccomandata di docetaxel è 75 mg/m² e i test di funzionalità epatica devono essere eseguiti prima di iniziare il trattamento e prima di ogni ciclo (vedere paragrafo 4.2).

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

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

Pazienti con alterazioni della funzionalità renale

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

Sistema nervoso

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

Tossicità cardiaca

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

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

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 6 mesi dopo la sua sospensione (vedere paragrafo 4.6).

Ulteriori precauzioni per il trattamento adiuvante del tumore della mammella

Neutropenia complicata

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

Eventi avversi gastrointestinali

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

Insufficienza cardiaca congestizia (CHF)

Le pazienti, durante la terapia ed il periodo di follow-up, devono essere seguite per sintomi che possono ricondurre a insufficienza cardiaca congestizia. Nella 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 trattate con docetaxel in associazione a doxorubicina e ciclofosfamide.

In uno studio sul carcinoma della prostata dei 333 pazienti trattati con docetaxel ogni tre settimane, 209 avevano un'età uguale o superiore a 65 anni e 68 pazienti superiore ai 75 anni. Nei pazienti trattati con docetaxel ogni tre settimane, l'incidenza di alterazioni ungueali correlate al farmaco, nei pazienti

di età uguale o superiore ai 65 anni, risultava superiore di oltre il 10% rispetto ai pazienti più giovani. L'incidenza di febbre, diarrea, anoressia ed edema periferico correlabili al farmaco nei pazienti di età uguale o superiore ai 75 anni risultava superiore di oltre il 10% rispetto ai pazienti di età inferiore ai 65 anni.

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

Le persone anziane trattate con TCF devono essere monitorati molto attentamente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

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

Sono stati riportati casi clinici correlati con un aumento della tossicità da docetaxel quando somministrato in combinazione con ritonavir. Il meccanismo alla base di tale interazione è l'inibizione da parte di ritonavir del CYP3A4, il principale isoenzima coinvolto nel metabolismo del docetaxel dal ritonavir. Sulla base di un'estrapolazione da uno studio farmacocinetico con ketoconazolo in 7 pazienti, è da considerare una riduzione del 50% della dose di docetaxel se i pazienti necessitano la co-somministrazione di un potente inibitore del CYP3A4, quali antimicotici azolici, ritonavir ed alcuni macrolidi (claritromicina, telitromicina).

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 gravide, a meno che non sia chiaramente indicato.

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

Allattamento

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

Contracezione in maschi e femmine

Durante il trattamento deve essere adottato 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

Riassunto del profilo di sicurezza per tutte le indicazioni

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

- 1312 e 121 pazienti che hanno ricevuto 100 mg/m² e 75 mg/m² di docetaxel rispettivamente come monoterapia,
- 258 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con doxorubicina,
- 406 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con cisplatino,
- 92 pazienti trattati con docetaxel in associazione con trastuzumab,
- 255 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con capecitabina,
- 332 pazienti che hanno ricevuto docetaxel in associazione con prednisone o prednisolone (vengono presentati gli effetti indesiderati correlati al trattamento clinicamente rilevanti),
- 1276 pazienti (744 e 532 rispettivamente in TAX 316 e GEICAM 9805) che hanno ricevuto docetaxel in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide (vengono presentati gli effetti indesiderati correlati al trattamento clinicamente rilevanti),
- 300 pazienti con adenocarcinoma gastrico (221 nello studio di fase III e 79 nello studio di fase II) trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (si sono verificati degli effetti indesiderati clinicamente importanti legati al trattamento).
- 174 e 251 pazienti con tumore della testa e del collo trattati con docetaxel in associazione con cisplatino e 5-fluorouracile (si sono verificati degli effetti indesiderati clinicamente importanti legati al trattamento).

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

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

Le reazioni avverse riportate più di frequente durante l'uso del solo docetaxel sono: neutropenia (reversibile e non cumulativa; il giorno medio al nadir era il giorno 7 e la durata media della

neutropenia grave (<500 cellule/mm³) era di 7 giorni), anemia, alopecia, nausea, vomito, stomatiti, diarrea ed astenia. La gravità degli eventi avversi di docetaxel può essere aumentata quando docetaxel è somministrato in associazione con altri agenti chemioterapici.

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

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

Con docetaxel sono state osservate frequentemente le seguenti reazioni avverse:

Patologie del sistema immunitario

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

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Sono state osservate reazioni cutanee reversibili considerate in genere di grado da lieve a moderato. Le reazioni sono state caratterizzate da rash, incluse le eruzioni localizzate principalmente ai piedi ed alle mani (compresa la sindrome mano-piede grave), ma anche alle braccia, al viso o al torace, frequentemente associate a prurito. Le eruzioni si sono manifestate generalmente entro una settimana dall'infusione di docetaxel.

Meno frequentemente sono stati riportati sintomi gravi come eruzioni seguite da desquamazione che raramente hanno richiesto la sospensione temporanea o definitiva del trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Sono state riportate gravi alterazioni a carico dell'unghia caratterizzate da ipopigmentazione o iperpigmentazione, talvolta dolore e onicolisi.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Le reazioni nel sito di infusione sono state generalmente lievi ed erano caratterizzate da iperpigmentazione, infiammazione, arrossamento e secchezza della pelle, flebite o stravasato, «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 riassuntiva delle reazioni avverse nel tumore della mammella per Docetaxel 100 mg/m² in monoterapia

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
---	--	------------------------------------	--

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate nel tumore della mammella per Docetaxel 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 grave (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 riassuntiva delle reazioni avverse nel tumore della mammella per Docetaxel 75 mg/m² in monoterapia

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

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

Classificazione per sistemi ed 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 grave)	
Patologie vascolari			Ipotensione
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 5%); Stomatite (G3/4: 7,8%); Diarrea (G3/4: 6,2%); Vomito (G3/4: 5%); Stipsi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Alterazioni ungueali (grave 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 (grave: 8,1%); Ritenzione di liquidi (grave: 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 riassuntiva delle reazioni avverse nel tumore della mammella per Docetaxel 75 mg/m² in associazione a cisplatino

Classificazione per sistemi ed 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%); Diarrea (G3/4: 6,4%); Stomatite (G3/4: 2%)	Stipsi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Alterazioni ungueali (grave 0,7%); Reazioni cutanee (G3/4: 0,2%)		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (grave: 0,5%)		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (grave: 9,9%); Ritenzione di liquidi (grave: 0,7%); Febbre (G3/4: 1,2%)	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 riassuntiva delle reazioni avverse nel tumore della mammella per Docetaxel 100 mg/m² in associazione a trastuzumab

Classificazione per sistemi ed 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	Linfoedema	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi; Dolore faringolaringeo; Rinofaringite; Dispnea; Tosse; Rinorrea	

Patologie gastrointestinali	Nausea; Diarrea; Vomito; Stipsi; Stomatite; Dispepsia; Dolore addominale	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Eritema; 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 somministrazione	Astenia; Edema periferico; Piressia; Fatica; Infiammazione delle mucose; Dolore; Sindrome parainfluenzale; Dolore al petto; Brividi	Letargia
Esami diagnostici	Aumento di peso	

Descrizione di reazioni avverse selezionate nel tumore della mammella per Docetaxel 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 riassuntiva delle reazioni avverse nel tumore della mammella per Docetaxel 75 mg/m² in associazione a capecitabina

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
Infezioni ed infestazioni		Candidasi orale (G3/4: <1%)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 63%); Anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopenia (G3/4: 3%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 1%); Diminuzione dell'appetito	Disidratazione (G3/4: 2%)
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia (G3/4: <1%); Parestesia (G3/4: <1%)	Capogiri; Cefalea (G3/4: <1%); Neuropatia periferica
Patologie dell'occhio	Aumento della lacrimazione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore faringolaringeo (G3/4: 2%)	Dispnea (G3/4: 1%); Tosse (G3/4: <1%); Epistassi (G3/4: <1%)
Patologie gastrointestinali	Stomatite (G3/4: 18%); Diarrea (G3/4: 14%); Nausea (G3/4: 6%); Vomito (G3/4: 4%); Stipsi (G3/4: 1%); Dolore addominale (G3/4: 2%); Dispepsia	Dolore all'addome superiore; Secchezza delle fauci
Patologie della cute e del	Sindrome mano-piede	Dermatite;

tessuto sottocutaneo	(G3/4: 24%); Alopecia (G3/4: 6%); Alterazioni ungueali (G3/4: 2%)	Rash eritematoso (G3/4: <1%); Scolorimento delle unghie; Onicolisi (G3/4: 1%)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia (G3/4: 2%); Artalgia (G3/4: 1%)	Dolore alle estremità 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		Riduzione del peso G3/4 Aumento di bilirubina ematica (9%)

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse nel tumore della mammella per Docetaxel 75 mg/m² in associazione a prednisone o prednisolone

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni
Infezioni e infestazioni	Infezione (G3/4: 3,3%)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (G3/4: 32%); Anemia (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenia (G3/4: 0,6%); Neutropenia febbrile
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (G3/4: 0,6%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 0,6%)	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: 1,2%); Disgeusia (G3/4: 0%)	Neuropatia motoria periferica (G3/4: 0%)
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione (G3/4: 0,6%)
Patologie cardiache		Disfunzione della funzionalità cardiaca ventricolare sinistra (G3/4: 0,3%)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Epistassi (G3/4: 0%); Dispnea (G3/4: 0,6%); Tosse (G3/4: 0%)
Patologie gastrointestinali	Nausea (G3/4: 2,4%); Diarrea (G3/4: 1,2%); Stomatite/Faringite (G3/4: 0,9%); Vomito (G3/4: 1,2%)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia; Alterazioni ungueali (non grave)	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 (grave: 0,6%)	

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

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (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%)	Linfoedema (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 (G3/4: 0,1%); 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 riproduttivo e della mammella	Amenorrea (G3/4: NA)		

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Condizioni relative alla sede somministrazione	Astenia (G3/4: 10,0%); Piressia (G3/4: NA); Edema periferico (G3/4: 0. 2%)		
Esami diagnostici		Aumento di peso (G3/4: 0%); Diminuzione di peso (G3/4: 0,2%)	

Descrizione di reazioni avverse selezionate per la terapia adiuvante con Docetaxel 175 mg/m² in associazione a doxorubicina e ciclofosfamide nei 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

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.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Nello studio TAX316, in 687 pazienti nel gruppo TAC e 645 pazienti nel gruppo FAC alla fine della chemioterapia è stata riportata alopecia che perdurava nel periodo di follow-up.

Alla fine del periodo di follow-up, 29 pazienti nel gruppo TAC (4,2%) e 16 pazienti nel gruppo FAC (2,4%) presentavano ancora alopecia.

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.

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 linfoedema era ancora presente in 4 dei 5 pazienti che avevano manifestato linfoedema alla fine della chemioterapia.

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 del gruppo TAC e in 1 delle 736 pazienti del gruppo FAC.

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

Complicanze neutropeniche.

La tabella sottostante mostra che l'incidenza di neutropenia di Grado 4, neutropenia febbrile e infezione neutropenica 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 Docetaxel 75 mg/m² in associazione a cisplatino e 5-fluorouracile

Classificazione per sistemi ed 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 periferica motoria (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 gastroenteriche	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 gastroenterico (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 (grave/pericolo di vita: 1%)	

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

- Chemioterapia di induzione seguita da radioterapia (TAX 323)

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 6,3%); Neutropenia		
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 grave)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 0,6%)		
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia/Parosmia Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: 0,6%);	Capogiri	
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione 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 alle vene (G3/4: 0,6%)	
Patologie gastrointestinali.	Nausea (G3/4: 0,6%); Stomatiti (G3/4: 4,0%); Diarrea (G3/4: 2,9%); Vomito (G3/4: 0,6%)	Stipsi; Esofagiti/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,6%); Dolore addominale; Dispepsia; Emorragia gastrointestinale (G3/4: 0,6%)	
Patologie della cute e del tessuto	Alopecia (G3/4: 10,9%)	Rash eritematoso; Pelle secca;	

sottocutaneo.		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 ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati molto comuni	Effetti indesiderati comuni	Effetti indesiderati non comuni
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (G3/4: 3,6%)	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 immunitario			Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia (G3/4: 12,0%)		
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia/Parosmia (G3/4: 0,4%); Neuropatia sensoriale periferica (G3/4: 1,2%).	Capogiri (G3/4: 2,0%); Neuropatia motoria periferica (G3/4: 0,4%)	
Patologie dell'occhio		Aumento della lacrimazione	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 prurítico	Pelle secca Esfoliazione della pelle	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e		Mialgia (G3/4:0,4%)	

del tessuto connettivo			
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. È stata segnalata coagulazione intravascolare disseminata spesso in associazione con sepsi o insufficienza multiorgano.

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie dell'occhio

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/polmonite, 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 ed urinarie

Sono stati riportati insufficienza renale e scompenso renale. In circa il 20% di questi casi non sono stati riportati fattori di rischio di insufficienza renale acuta in concomitanza di farmaci 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 dovrebbe essere tenuto in un'unità specializzata e le funzioni vitali strettamente monitorate. In caso di sovradosaggio, ci si può aspettare un'esacerbazione degli eventi avversi. Le complicazioni principali che si aspettano in caso di sovradosaggio consistono in soppressione del midollo osseo, neurotossicità periferica e mucosite. I pazienti devono ricevere G-CSF terapeutico al più presto dopo evidenza di sovradosaggio. Devono essere intraprese altre misure sintomatiche appropriate, secondo necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: taxani, Codice ATC: L01CD 02

Meccanismo di 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 e sicurezza clinica

Tumore della mammella

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) od il tempo di progressione (27 settimane per docetaxel verso 23 settimane per doxorubicina, p=0,54). Tre pazienti trattate con docetaxel (2%) hanno dovuto sospendere il trattamento a causa di ritenzione di fluidi, mentre 15 pazienti in trattamento con doxorubicina (9%) hanno dovuto sospendere a causa di tossicità a livello cardiaco (tre decessi per scompenso cardiaco congestizio).

Nelle pazienti nelle quali il trattamento con antracicline era risultato inefficace, docetaxel è stato confrontato con la associazione di mitomicina C e vinblastina (12 mg/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%).

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.

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

In uno studio di fase III, 1218 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule inoperabile di

stadio IIIB o IV, con Karnofsky Performance Status di 70% e oltre, che non avevano ricevuto precedente chemioterapia per questa condizione, sono stati randomizzati a docetaxel (T) 75 mg/m² in infusione di un'ora seguita immediatamente da cisplatino (TCis) 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 (VCis) 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; 1,2161]
Tasso globale di risposta (%)	31,6	24,5	Differenza tra i trattamenti: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

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

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

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

Carcinoma della prostata

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

- Docetaxel 75 mg/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 3 settimane ogni	Docetaxel settimana ogni	Mitoxantrone ogni 3 settimane
Numero dei pazienti	335	334	337
Sopravvivenza Mediana (mesi)	18,9 (17,0-21,2)	17,4 (15,7-19,0)	16,5 (14,4-18,6)
95% CI	0,761	0,912	--
Rapporto di rischio	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
95% CI	0,0094	0,3624	--
valore di p †*			
Numero dei pazienti	291	282	300
Tasso di risposta del PSA** (%)	45,4 (39,5-51,3)	47,9 (41,9-53,9)	31,7 (26,4-37,3)
95% CI	0,0005	<0,0001	--
valore di p *			
Numero di pazienti	153	154	157
Tasso di risposta del dolore (%)	34,6 (27,1-42,7)	31,2 (24,0-39,1)	21,7 (15,5-28,9)
95% CI	0,0107	0,0798	--
valore di p *			
Numero di pazienti	141	134	137
Risposte obiettive (%)	12,1 (7,2-18,6)	8,2 (4,2-14,2)	6,6 (3,0-12,1)
95% CI	0,1112	0,5853	--
valore di p *			

†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.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha concesso una deroga dall'obbligo di fornire i risultati di studi con Docetaxel Teva Pharma 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 $\mu\text{g/ml}$, con una corrispondente AUC di 4,6 h. $\mu\text{g/ml}$. Valori medi di clearance totale e volume di distribuzione allo steady state erano rispettivamente 21 l/h/m² e 113 l. Le variazioni interindividuali della clearance totale sono state di circa il 50%. Il docetaxel si lega alle proteine

plasmatiche per oltre il 95%.

Eliminazione

Uno studio con ^{14}C -docetaxel è stato condotto in tre pazienti con tumore. Docetaxel era eliminato sia nelle urine sia nelle feci tramite ossidazione mediata dal citocromo P450 del gruppo estere tert-butilico; entro sette giorni, circa il 6% ed il 75% della radioattività somministrata viene escreta rispettivamente attraverso le urine e le feci. Circa l'80% della radioattività riscontrata nelle feci è escreta entro le prime 48 ore sotto forma di un metabolita maggiore e tre metaboliti minori inattivi e quantità molto piccole del medicinale immodificato.

Popolazioni speciali

Età e genere

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 disfunzione epatica (ALAT, ASAT $\geq 1,5$ volte il limite superiore normale, associate a fosfatasi alcalina $\geq 2,5$ il limite superiore normale), la clearance totale è diminuita in media del 27% (vedere paragrafo 4.2).

Ritenzione di fluidi

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

Terapia di combinazione

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 ciclofosfamida 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

Concentrato

Polisorbato 80.
Etanolo, anidro

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili.

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

- 18 mesi.
- Soluzione premiscelata: la stabilità chimico-fisica in uso è stata dimostrata per 8 ore se conservata tra 2°C e 8°C o a temperatura ambiente (inferiore ai 25°C).
Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima del suo impiego sono sotto la responsabilità dell'operatore e non dovrebbero superare di norma le 24 ore a 2°C-8°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.
- Soluzione per infusione: la stabilità chimico-fisica in uso è stata dimostrata per 4 ore a temperatura ambiente (inferiore ai 25°C). Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima del suo impiego sono sotto la responsabilità dell'operatore e non dovrebbero superare di norma le 24 ore a 2°C-8°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non congelare.

Conservare il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dalla luce

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni confezione contiene:

- Un flaconcino di concentrato e,
- Un flaconcino di solvente.

- Flaconcino di Docetaxel Teva Pharma 80 mg
Flaconcino in vetro chiaro Tipo I da 15 ml con tappo di gomma bromobutilica e capsula rimovibile.

Il flaconcino contiene 2,88 ml di una soluzione 27,73 mg/ml di docetaxel in polisorbato 80 (volume di riempimento: 94,4 mg/3,40 ml). Questo volume di riempimento è stato stabilito durante lo sviluppo di docetaxel per compensare la perdita di liquido durante la preparazione della soluzione prediluita dovuta alla formazione di schiuma, all'adesione alle pareti del flaconcino ed allo 'spazio morto'. Il sovrariempimento assicura che dopo la diluizione con l'intero contenuto del flaconcino di solvente accluso a docetaxel, il volume minimo estraibile di soluzione prediluita sia di 8 ml, contenenti 10 mg/ml di docetaxel che corrisponde al contenuto dichiarato in etichetta di 80 mg per flaconcino.

Flaconcino di solvente per Docetaxel Teva Pharma 80 mg
Flaconcino in vetro chiaro Tipo I da 15 ml con tappo di gomma bromobutilica e capsula rimovibile.

Il flaconcino di solvente contiene 5,12 ml di acqua per preparazioni iniettabili (volume di riempimento: 6,29 ml). L'aggiunta dell'intero contenuto del flaconcino di solvente a quello di Docetaxel Teva Pharma 80 mg, concentrato per soluzione per infusione assicura l'ottenimento di una soluzione premiscelata con una concentrazione di 10 mg/ml di docetaxel.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

Preparazione per la somministrazione endovenosa

a) Preparazione della soluzione pronta per l'uso di Docetaxel Teva Pharma (10 mg docetaxel/ml)

Se i flaconcini sono conservati in frigorifero, lasciare a temperatura ambiente (inferiore ai 25 °C) per 5 minuti il numero richiesto di scatole di Docetaxel Teva Pharma.

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

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

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

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

La soluzione prediluita contiene 10 mg/ml di docetaxel e deve essere utilizzata immediatamente dopo la preparazione, anche se è stata dimostrata la stabilità chimico-fisica di detta soluzione per un periodo di 8 ore se conservata tra +2 °C e +8 °C o a temperatura ambiente (inferiore ai 25 °C).

b) Preparazione della soluzione per infusione

Per ottenere la dose richiesta per il paziente possono essere necessari più flaconcini di soluzione prediluita. Sulla base della dose necessaria per il paziente espressa in mg, prelevare in asepsi il volume corrispondente di soluzione prediluita contenente 10 mg/ml di docetaxel da un numero appropriato di

flaconcini di soluzione prediluita per mezzo di una siringa graduata con ago. Ad esempio per una dose di 140 mg di docetaxel si devono prelevare 14 ml di soluzione prediluita di docetaxel.

Iniettare il volume necessario di soluzione prediluita in una sacca non-PVC di 250 ml contenenti una soluzione glucosata al 5% o soluzione per infusione con 9 mg/ml di sodio cloruro (0,9%).

Nel caso in cui sia necessaria una dose di docetaxel superiore a 200 mg, utilizzare un volume maggiore di soluzione da infusione in modo che la concentrazione di docetaxel non superi 0,74 mg/ml.

Mescolare manualmente la sacca o il flacone con movimento rotatorio.

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

Come per tutti i prodotti per uso parenterale, la soluzione prediluita e la soluzione per infusione di Docetaxel Teva Pharma 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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Paesi Bassi

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/662/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

21.01.2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI 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**

Medicinale non più autorizzato

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

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
Postbus 552
2003RN Haarlem
Paesi Bassi

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Ungheria

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polonia

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Repubblica Ceca

Il foglio illustrativo 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 DI 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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui l'articolo 107c(7) della direttiva 2001/83/CE è pubblicato 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)

Non pertinente.

• Obbligo di condurre misure post-autorizzative.

Non pertinente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA – 20 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Docetaxel Teva Pharma 20 mg concentrato e solvente per soluzione per infusione
docetaxel

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

Ogni flaconcino monodose di Docetaxel Teva Pharma concentrato contiene 20 mg di docetaxel (anidro). Ogni ml di concentrato contiene 27,73 mg di docetaxel.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Flaconcino di concentrato di docetaxel:
polisorbato 80, etanolo anidro.

Flaconcino di solvente:
acqua per preparazioni iniettabili

Per ulteriori informazioni, leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato e solvente per soluzione per infusione

Ogni astuccio contiene:

- un flaconcino di 0,72 ml di concentrato (20 mg di docetaxel),
- un flaconcino di 1,28 ml di solvente (acqua per preparazioni iniettabili).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.

ATTENZIONE: è necessaria la diluizione del concentrato utilizzando l'intero contenuto del flaconcino solvente. La soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita nel diluente per infusione prima della somministrazione.

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. Da somministrare sotto il controllo di un medico esperto nell'uso di agenti citotossici

8. DATA DI SCADENZA

Scad:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Non congelare.

Conservare il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dalla luce

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

Flaconcini monodose.
Eliminare nel modo appropriato qualsiasi residuo non utilizzato.

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Paesi Bassi

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

EU/1/10/662/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

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

ETICHETTA DEL FLACONCINO- CONCENTRATO 20 mg

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

Docetaxel Teva Pharma 20 mg concentrato per soluzione per infusione
docetaxel

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA

0,72 ml (Riempimento: 0,88 ml)

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

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

ETICHETTA DEL FLACCONCINO- SOLVENTE PER 20 mg

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

Solvente per Docetaxel Teva Pharma 20 mg

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

acqua per preparazioni iniettabili
1,28 ml (Riempimento: 1,71 ml)

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA – 80 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Docetaxel Teva Pharma 80 mg concentrato e solvente per soluzione per infusione
docetaxel

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

Ogni flaconcino monodose di Docetaxel Teva Pharma concentrato contiene 80 mg di docetaxel (anidro). Ogni ml di concentrato contiene 27,73 mg di docetaxel.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Flaconcino di concentrato di docetaxel:
polisorbato 80, etanolo anidro.

Flaconcino di solvente:
acqua per preparazioni iniettabili

Per ulteriori informazioni, leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato e solvente per soluzione per infusione

Ogni astuccio contiene:

- un flaconcino (2,88 ml) di concentrato (80 mg di docetaxel),
- un flaconcino (5,12 ml) di solvente (acqua per preparazioni iniettabili).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.

ATTENZIONE: è necessaria la diluizione del concentrato utilizzando l'intero contenuto del flaconcino solvente. La soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita nel diluente per infusione prima della somministrazione.

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. Da somministrare sotto il controllo di un medico esperto nell'uso di agenti citotossici

8. DATA DI SCADENZA

SCAD:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Non congelare.

Conservare il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dalla luce

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

Flaconcini monodose.
Eliminare nel modo appropriato qualsiasi residuo non utilizzato.

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Paesi Bassi

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

EU/1/10/662/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

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

ETICHETTA DEL FLACONCINO- CONCENTRATO 80 mg

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

Docetaxel Teva Pharma 80 mg concentrato per soluzione per infusione
docetaxel

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA

2,88 ml (Riempimento: 3,40 ml)

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

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

ETICHETTA DEL FLACONCINO- SOLVENTE PER 80 mg

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

Solvente per Docetaxel Teva Pharma 80 mg

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

acqua per preparazioni iniettabili
5,12 ml (Riempimento: 6,29 ml)

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Docetaxel Teva Pharma 20 mg concentrato e solvente per soluzione per infusione docetaxel

Legga attentamente questo foglio prima di usare 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 nota la comparsa di uno qualsiasi degli effetti indesiderati, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista ospedaliero. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Docetaxel Teva Pharma e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Docetaxel Teva Pharma
3. Come usare Docetaxel Teva Pharma
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Docetaxel Teva Pharma
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Docetaxel Teva Pharma e a cosa serve

Il nome di questo medicinale è Docetaxel Teva Pharma. Docetaxel è una sostanza derivata dalle foglie aghiformi della pianta del tasso.

Docetaxel appartiene al gruppo di anti-tumorali detti tassani.

Docetaxel Teva Pharma è stato prescritto dal suo dottore per il trattamento del carcinoma mammario avanzato, forme particolari di carcinoma del polmone (carcinoma del polmone non a piccole cellule) e carcinoma della prostata:

- Per il trattamento del carcinoma mammario avanzato, Docetaxel Teva Pharma può essere somministrato da solo.
- Per il trattamento del carcinoma del polmone, Docetaxel Teva Pharma può essere somministrato da solo o in associazione con cisplatino.
- Per il trattamento del carcinoma della prostata, Docetaxel Teva Pharma viene somministrato in associazione con prednisone o prednisolone.

2. Cosa deve sapere prima di usare Docetaxel Teva Pharma

NON usi Docetaxel Teva Pharma

- se è allergico (ipersensibile) al docetaxel o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Docetaxel Teva Pharma
- se la conta dei globuli bianchi risulta troppo bassa
- se soffre di gravi disturbi al fegato

Avvertenze e precauzioni

Prima di ogni trattamento con Docetaxel Teva Pharma è necessario effettuare gli esami del sangue necessari a stabilire se le cellule ematiche sono abbastanza numerose e se l'attività del fegato è sufficiente per poter ricevere Docetaxel Teva Pharma. 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 può 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 Docetaxel Teva Pharma e di continuare per uno o due giorni successivi al fine di ridurre alcuni effetti indesiderati che potrebbero insorgere a seguito di infusione di Docetaxel Teva Pharma, in particolare reazioni allergiche e ritenzione di fluidi (gonfiore delle mani, dei piedi, delle gambe, o aumento di peso).

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

Altri medicinali e Docetaxel Teva Pharma

Informi il medico o farmacista ospedaliero se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. Questo perché Docetaxel Teva Pharma o gli altri farmaci potrebbero non funzionare 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. Docetaxel Teva Pharma **NON** deve essere somministrato in gravidanza, a meno che non sia chiaramente indicato dal medico.

Non deve rimanere incinta durante il trattamento con questo farmaco e deve adottare misure contraccettive adeguate durante la terapia perché Docetaxel Teva Pharma può essere pericoloso per il bambino. Se durante il trattamento dovesse rimanere incinta, informi immediatamente il medico.

Non deve allattare durante il trattamento con Docetaxel Teva Pharma.

Se lei è un uomo in trattamento con Docetaxel Teva Pharma 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 sugli effetti sulla capacità di guidare e di utilizzare macchinari.

3. Come usare Docetaxel Teva Pharma

Docetaxel Teva Pharma le sarà somministrato da un sanitario professionista.

Dose usuale

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

Modo e via di somministrazione

Docetaxel Teva Pharma le sarà somministrato tramite infusione in una delle sue vene (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 Docetaxel Teva Pharma. 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 Docetaxel Teva Pharma da solo sono: diminuzione del numero di globuli rossi o bianchi, alopecia, nausea, vomito, infiammazioni nella bocca, diarrea e affaticamento.

Se le viene somministrato Docetaxel Teva Pharma in associazione con altri agenti chemioterapici la gravità degli effetti indesiderati 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 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 Docetaxel Teva Pharma si possono verificare gli effetti indesiderati elencati di seguito, e la frequenza può variare in base ai medicinali 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 o dolore alle articolazioni muscoloscheletriche
- 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 manifestarsi fino ad 1 persona su 10):

- candidiasi orale
- disidratazione
- capogiri
- alterazione dell'udito
- diminuzione della pressione sanguigna; battito cardiaco irregolare o rapido
- insufficienza cardiaca
- esofagite
- secchezza della bocca
- 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 manifestarsi fino ad 1 persona su 100)

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

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

Questo medicinale non deve essere utilizzato dopo la data di scadenza riportata sulla confezione, sul blister e sul flaconcino.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

La soluzione prediluita deve essere utilizzata immediatamente dopo la preparazione, anche se è stata dimostrata la stabilità chimico-fisica di detta soluzione per un periodo di 8 ore se conservata tra +2°C e +8°C o a temperatura ambiente (inferiore ai 25°C).

La soluzione per infusione deve essere utilizzata entro 4 ore se conservata a temperatura ambiente (inferiore ai 25°C).

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Docetaxel Teva Pharma:

- Il principio attivo è il docetaxel. Ogni flaconcino di concentrato di concentrato contiene 20 mg di docetaxel. Ogni ml di concentrato contiene 27,73 mg di docetaxel.
- Gli eccipienti sono polisorbato 80 e 25,1% (p/p) di etanolo anidro.

Cosa contiene il flaconcino di solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Docetaxel Teva Pharma e contenuto della confezione:

Docetaxel Teva Pharma concentrato per soluzioni per infusione è una soluzione viscosa limpida, di colore da giallo a giallo-bruno.

Ogni astuccio contiene:

- un flaconcino in vetro chiaro da 6 ml con capsula rimovibile contenente 0,72 ml di concentrato e,
- un flaconcino in vetro chiaro da 6 ml con capsula rimovibile contenente 1,28 ml di solvente

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Paesi Bassi

Produttore:

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
PO Box 552
2003 RN Haarlem
Paesi Bassi

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Ungheria

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
Sienkiewicza 25;
99-300 Kutno
Polonia

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Repubblica Ceca

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG.
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007 0

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

Ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 0289 17981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: + 358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta il {MM/AAAA}.

Altre fonti di informazioni

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

Medicinale non più autorizzato

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

GUIDA ALLA PREPARAZIONE DI DOCETAXEL TEVA PHARMA 20 mg CONCENTRATO E SOLVENTE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE

È importante che legga l'intera guida prima di preparare sia la soluzione prediluita di Docetaxel Teva Pharma che la soluzione per infusione di Docetaxel Teva Pharma.

1. FORMULAZIONE

Docetaxel Teva Pharma 20 mg concentrato per soluzione per infusione è una soluzione limpida, viscosa di colore da giallo a giallo-bruno contenente 27,73 mg/ml di docetaxel (anidro) in polisorbato 80. Il solvente di Docetaxel Teva Pharma è acqua per preparazioni iniettabili.

2. PRESENTAZIONE

Docetaxel Teva Pharma è fornito in flaconcini monodose.

Ogni astuccio contiene un flaconcino di Docetaxel Teva Pharma (20 mg) e un flaconcino del corrispondente solvente per Docetaxel Teva Pharma in una scatola di cartone.

I flaconcini di Docetaxel Teva Pharma devono essere conservati a temperatura non superiore ai 25°C e al riparo dalla luce.

Docetaxel Teva Pharma non deve essere utilizzato dopo la data di scadenza riportata sulla confezione e sul flaconcino.

2.1 Flaconcini di Docetaxel 20 mg:

- Il flaconcino di Docetaxel 20 mg, ha una capacità di 6 ml, è in vetro chiaro con un tappo di gomma bromobutilica e una capsula rimovibile.
- Il flaconcino di Docetaxel 20 mg contiene una soluzione di docetaxel in polisorbato 80 a concentrazione 27,73 mg/ml.
- Ogni flaconcino contiene 20 mg/0,72 ml di soluzione da 27,73 mg/ml di docetaxel in polisorbato 80 (volume di riempimento: 24,4 mg/0,88 ml). Questo volume di riempimento è stato stabilito durante lo sviluppo di docetaxel per compensare la perdita di liquido durante la preparazione della soluzione prediluita (vedere paragrafo 4) dovuta alla formazione di schiuma, all'adesione alle pareti del flaconcino e allo "spazio morto". Questo maggior riempimento assicura che dopo la diluizione con l'intero contenuto del flaconcino di solvente accluso per docetaxel, il volume minimo estraibile di soluzione prediluita sia di 2 ml, contenenti 10 mg/ml di docetaxel, che corrisponde al contenuto dichiarato in etichetta di 20 mg per flaconcino.

2.2 Flaconcino di solvente per Docetaxel 20 mg:

- Il solvente per Docetaxel 20 mg è contenuto in un flaconcino da 6 ml in vetro chiaro con tappo di gomma bromobutilica e capsula rimovibile.
- Il solvente per Docetaxel è composto da acqua per preparazioni iniettabili.
- Ogni flaconcino di solvente per Docetaxel contiene 1,28 ml di acqua per preparazioni iniettabili (volume di riempimento: 1,71 ml). L'aggiunta dell'intero contenuto del flaconcino di solvente a quello del flaconcino di Docetaxel Teva Pharma 20 mg assicura l'ottenimento di una soluzione prediluita di 10 mg/ml di docetaxel.

3. RACCOMANDAZIONI PER LA MANIPOLAZIONE IN SICUREZZA

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

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

4. PREPARAZIONE PER LA SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA

4.1 Preparazione della soluzione prediluita di Docetaxel Teva Pharma (10 mg di docetaxel/ml)

4.1.1 Se i flaconcini sono conservati in frigorifero, lasciare a temperatura ambiente (inferiore ai 25°C) per 5 minuti il numero richiesto di scatole di Docetaxel Teva Pharma.

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

4.1.3 Iniettare l'intero contenuto della siringa nel corrispondente flaconcino di Docetaxel Teva Pharma.

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

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

La soluzione prediluita contiene 10 mg/ml di docetaxel e deve essere utilizzata immediatamente dopo la preparazione, anche se è stata dimostrata la stabilità chimico-fisica di detta soluzione per un periodo di 8 ore se conservata tra +2°C e +8°C o a temperatura ambiente (sotto i 25°C).

4.2 Preparazione della soluzione per infusione

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

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

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

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

4.2.5 Come per tutti i prodotti per uso parenterale, la soluzione prediluita e la soluzione

infusionale di Docetaxel Teva Pharma deve essere esaminata visivamente prima dell'uso, le soluzioni contenenti precipitati devono essere eliminate.

5. MODALITÀ DI ELIMINAZIONE

Tutti i dispositivi che sono stati utilizzati per diluire o somministrare Docetaxel Teva Pharma devono essere trattati in accordo con le procedure standard. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Docetaxel Teva Pharma 80 mg concentrato e solvente per soluzione per infusione docetaxel

Legga attentamente questo foglio prima di usare 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 nota la comparsa di uno qualsiasi degli effetti indesiderati, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista ospedaliero. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Docetaxel Teva Pharma e a cosa serve
2. Che cosa deve sapere prima di usare Docetaxel Teva Pharma
3. Come usare Docetaxel Teva Pharma
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Docetaxel Teva Pharma
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Docetaxel Teva Pharma e a cosa serve

Il nome di questo medicinale è Docetaxel Teva Pharma. Docetaxel è una sostanza derivata dalle foglie aghiformi della pianta del tasso.

Docetaxel appartiene al gruppo di anti-tumorali detti tassani.

Docetaxel Teva Pharma è stato prescritto dal suo dottore per il trattamento del carcinoma mammario avanzato, forme particolari di carcinoma del polmone (carcinoma del polmone non a piccole cellule) e del carcinoma della prostata:

- Per il trattamento del carcinoma mammario avanzato, Docetaxel Teva Pharma può essere somministrato da solo.
- Per il trattamento del carcinoma del polmone, Docetaxel Teva Pharma può essere somministrato da solo o in associazione con cisplatino.
- Per il trattamento del carcinoma della prostata, Docetaxel Teva Pharma viene somministrato in associazione con prednisone, o prednisolone.

2. Cosa deve sapere prima di usare Docetaxel Teva Pharma

Non usi Docetaxel Teva Pharma

- se è allergico (ipersensibile) al docetaxel o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Docetaxel Teva Pharma
- se la conta dei globuli bianchi risulta troppo bassa
- se soffre di gravi disturbi al fegato

Avvertenze e precauzioni

Prima di ogni trattamento con Docetaxel Teva Pharma è necessario effettuare gli esami del sangue necessari a stabilire se le cellule ematiche sono abbastanza numerose e se l'attività del fegato è sufficiente per poter ricevere Docetaxel Teva Pharma. 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 può 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 Docetaxel Teva Pharma e di continuare per uno o due giorni successivi al fine di ridurre alcuni effetti indesiderati che potrebbero insorgere a seguito di infusione di Docetaxel Teva Pharma, in particolare reazioni allergiche e ritenzione di fluidi (gonfiore delle mani, dei piedi, delle gambe, o aumento di peso).

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

Altri medicinali e Docetaxel Teva Pharma

Informi il medico o farmacista ospedaliero se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. Questo perché Docetaxel Teva Pharma o gli altri farmaci potrebbero non funzionare 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.

Docetaxel Teva Pharma **NON** deve essere somministrato se è in stato di gravidanza, a meno che non sia chiaramente indicato dal medico.

Non deve rimanere incinta durante il trattamento con questo farmaco e deve adottare misure contraccettive adeguate durante la terapia perché Docetaxel Teva Pharma può essere pericoloso per il bambino. Se durante il trattamento dovesse rimanere incinta, informi immediatamente il medico.

Non deve allattare durante il trattamento con Docetaxel Teva Pharma.

Se lei è un uomo in trattamento con Docetaxel Teva 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 sugli effetti sulla capacità di guidare e di utilizzare macchinari.

3. Come usare Docetaxel Teva Pharma

Docetaxel Teva Pharma le sarà somministrato da un sanitario professionista.

Dose usuale

La dose dipenderà dal suo peso e dalle sue condizioni generali di salute. Il medico calcolerà l'area di superficie corporea in metri quadrati (m²) e determinerà la dose che dovrà ricevere.

Modo e via di somministrazione

Docetaxel Teva Pharma le sarà somministrato tramite infusione in una delle sue vene (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 Docetaxel Teva Pharma. 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 Docetaxel Teva Pharma da solo sono: diminuzione del numero di globuli rossi o bianchi, alopecia, nausea, vomito, infiammazioni nella bocca, diarrea e affaticamento.

Se le viene somministrato Docetaxel Teva Pharma in associazione con altri agenti chemioterapici la gravità degli effetti indesiderati 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 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 Docetaxel Teva Pharma si possono verificare gli effetti indesiderati elencati di seguito, e la frequenza può variare in base ai medicinali 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 o dolore alle articolazioni muscoloscheletriche
- 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 manifestarsi fino ad 1 persona su 10):

- candidiasi orale
- disidratazione
- capogiri
- alterazione dell'udito
- diminuzione della pressione sanguigna; battito cardiaco irregolare o rapido
- insufficienza cardiaca
- esofagite
- secchezza della bocca
- 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 manifestarsi fino ad 1 persona su 100):

- svenimento
- al sito di iniezione reazioni cutanee, flebite (infiammazione delle vene) o gonfiore
- infiammazione del colon, dell'intestino tenue; perforazione intestinale.
- 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 (cicattrizzazione 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 Docetaxel Teva Pharma

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

Questo medicinale non deve essere utilizzato dopo la data di scadenza riportata sulla confezione, sul blister e sul flaconcino.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

La soluzione prediluita deve essere utilizzata immediatamente dopo la preparazione, anche se è stata dimostrata la stabilità chimico-fisica di detta soluzione per un periodo di 8 ore se conservata tra +2°C e +8°C o a temperatura ambiente (inferiore ai 25°C).

La soluzione per infusione deve essere utilizzata entro 4 ore se conservata a temperatura ambiente (inferiore ai 25°C).

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Docetaxel Teva Pharma:

- Il principio attivo è il docetaxel. Ogni flaconcino di concentrato di concentrato contiene 80 mg di docetaxel. Ogni ml di concentrato contiene 27,73 mg di docetaxel.
- Gli eccipienti sono polisorbato 80 e 25,1% (p/p) di etanolo anidro.

Cosa contiene il flaconcino di solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Docetaxel Teva Pharma e contenuto della confezione:

Docetaxel Teva Pharma concentrato per soluzioni per infusione è una soluzione viscosa limpida, di colore da giallo a giallo-bruno.

Ogni astuccio contiene:

- un flaconcino in vetro chiaro da 15 ml con capsula rimovibile contenente 2,88 ml di concentrato e,
- un flaconcino in vetro chiaro da 15 ml con capsula rimovibile contenente 5,12 ml di solvente

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Paesi Bassi

Produttore:

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
PO Box 552
2003 RN Haarlem
Paesi Bassi

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Ungheria

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polonia

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Repubblica Ceca

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 513 21 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 0289 17981

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta il {MM/AAAA}

Altre fonti di informazioni

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

Medicinale non più autorizzato

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

GUIDA ALLA PREPARAZIONE DI DOCETAXEL TEVA PHARMA 80 mg CONCENTRATO E SOLVENTE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE

È importante che legga l'intera guida prima di preparare sia la soluzione prediluita di Docetaxel Teva Pharma che la soluzione per infusione di Docetaxel TevaPharma.

1. FORMULAZIONE

Docetaxel Teva Pharma 80 mg concentrato per soluzione per infusione è una soluzione limpida, viscosa di colore da giallo a giallo-bruno contenente 27,73 mg/ml di docetaxel (anidro) in polisorbato 80. Il solvente di Docetaxel Teva Pharma è acqua per preparazioni iniettabili.

2. PRESENTAZIONE

Docetaxel Teva Pharma è fornito in flaconcini monodose.

Ogni astuccio contiene un flaconcino di Docetaxel Teva Pharma (80 mg) e un flaconcino del corrispondente solvente per Docetaxel Teva Pharma in una scatola di cartone.

I flaconcini di Docetaxel Teva Pharma devono essere conservati a temperatura non superiore ai 25°C. e al riparo dalla luce.

Docetaxel Teva Pharma non deve essere utilizzato dopo la data di scadenza riportata sulla confezione e sul flaconcino.

2.1 Flaconcini di Docetaxel 80 mg:

- Il flaconcino di Docetaxel 80 mg, ha una capacità di 15 ml, è in vetro chiaro con un tappo di gomma bromobutilica e una capsula rimovibile.
- Il flaconcino di Docetaxel 80 mg contiene una soluzione di docetaxel in polisorbato 80 a concentrazione 27,73 mg/ml.

Ogni flaconcino contiene 80 mg/2,88 ml di soluzione da 27,73 mg/ml di docetaxel in polisorbato 80 (volume di riempimento: 94,4 mg/3,40 ml). Questo volume di riempimento è stato stabilito durante lo sviluppo di docetaxel per compensare la perdita di liquido durante la preparazione della soluzione prediluita dovuta alla formazione di schiuma, all'adesione alle pareti del flaconcino e allo «spazio morto». Questo maggior riempimento assicura che dopo la diluizione con l'intero contenuto del flaconcino di solvente accluso per docetaxel, il volume minimo estraibile di soluzione prediluita sia di 8 ml, contenenti 10 mg/ml di docetaxel, che corrisponde al contenuto dichiarato in etichetta di 80 mg per flaconcino.

2.2 Flaconcini di solvente per Docetaxel 80 mg:

- Il solvente per Docetaxel 80 mg è contenuto in un flaconcino da 15 ml in vetro chiaro con tappo di gomma bromobutilica e capsula rimovibile.
- Il solvente per Docetaxel è composto da acqua per preparazioni iniettabili.
- Ogni flaconcino di solvente per Docetaxel contiene 5,12 ml di acqua per preparazioni iniettabili (volume di riempimento: 6,29 ml). L'aggiunta dell'intero contenuto del flaconcino di solvente a quello del flaconcino di Docetaxel Teva Pharma 80 mg assicura l'ottenimento di una soluzione prediluita di 10 mg/ml di docetaxel.

3. RACCOMANDAZIONI PER LA MANIPOLAZIONE IN SICUREZZA

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

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

4. PREPARAZIONE PER LA SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA

4.1 Preparazione della soluzione prediluita di Docetaxel Teva Pharma (10 mg di docetaxel/ml)

4.1.1 Se i flaconcini sono conservati in frigorifero, lasciare a temperatura ambiente (inferiore ai 25°C) per 5 minuti il numero richiesto di scatole di Docetaxel Teva Pharma.

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

4.1.3 Iniettare l'intero contenuto della siringa nel corrispondente flaconcino di Docetaxel Teva Pharma.

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

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

La soluzione prediluita contiene 10 mg/ml di docetaxel e deve essere utilizzata immediatamente dopo la preparazione, anche se è stata dimostrata la stabilità chimico-fisica di detta soluzione per un periodo di 8 ore se conservata tra +2°C e +8°C o a temperatura ambiente (sotto i 25°C).

4.2 Preparazione della soluzione per infusione

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

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

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

4.2.4 La soluzione per infusione di Docetaxel Teva Pharma deve essere utilizzata entro 4 ore e deve essere somministrata sotto forma di infusione della durata di 1 ora, in asepsi, a

temperatura ambiente (inferiore ai 25°C) ed in normali condizioni di luce.

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

5. MODALITÀ DI ELIMINAZIONE

Tutti i dispositivi che sono stati utilizzati per diluire o somministrare Docetaxel Teva Pharma devono essere trattati in accordo con le procedure standard. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Medicinale non più autorizzato