

ANNEXE I

RESUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution à diluer contient 20 mg de docétaxel.

Un flacon de 1 ml de solution à diluer contient 20 mg de docétaxel.

Excipients à effet notoire :

Chaque flacon de solution à diluer contient 0,5 ml d'éthanol anhydre (395 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

La solution à diluer se présente sous forme d'une solution transparente jaune pâle à jaune marron.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer du sein

Docetaxel Accord en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du :

- cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire
- cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire

Pour des patients avec cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire, le traitement adjuvant devra être restreint aux patients éligibles à une chimiothérapie selon les critères internationalement établis pour le traitement initial du cancer du sein au stade précoce (voir rubrique 5.1).

Docetaxel Accord en association à la doxorubicine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection.

Docetaxel Accord est indiqué en monothérapie dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant.

Docetaxel Accord en association au trastuzumab est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique avec sur-expression tumorale de HER2, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Docetaxel Accord en association à la capécitabine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline.

Cancer du poumon non à petites cellules

Docetaxel Accord est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure.

Docetaxel Accord en association au cisplatine est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résecable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.

Cancer de la prostate

Docetaxel Accord en association à la prednisone ou à la prednisolone est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant.

Cancer gastrique

Docetaxel Accord, en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Cancer des voies aéro-digestives supérieures

Docetaxel Accord en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés des voies aéro-digestives supérieures.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'utilisation du docétaxel doit être réservée aux unités spécialisées dans l'administration de cytotoxiques et le docétaxel doit être administré sous contrôle d'un médecin qualifié dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses (voir rubrique 6.6).

Posologie recommandée :

Dans les cancers du sein, du poumon non à petites cellules, gastrique et des voies aéro-digestives supérieures, et sauf contre-indication, une prémédication par un corticoïde oral peut être utilisée, tel que la dexaméthasone à raison de 16 mg par jour (par exemple: 8 mg 2 fois par jour) pendant 3 jours en commençant la veille de la perfusion du docétaxel (cf. rubrique 4.4). Une prophylaxie par G-CSF peut être utilisée pour diminuer le risque de toxicité hématologique.

Dans le cancer de la prostate, compte tenu de l'utilisation concomitante de prednisone ou de prednisolone, la prémédication orale de dexaméthasone recommandée est de 8 mg, 12 heures, 3 heures et 1 heure avant la perfusion de docétaxel (cf. rubrique 4.4).

Docétaxel est administré en une perfusion d'une heure, toutes les trois semaines.

Cancer du sein :

Dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable avec ou sans envahissement ganglionnaire, la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² administrée 1 heure après 50 mg/m² de doxorubicine et 500 mg/m² de cyclophosphamide, toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (schéma TAC) (cf. Ajustement posologique).

Pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, la posologie recommandée du docétaxel en monothérapie est de 100 mg/m². En première ligne, le docétaxel à la dose recommandée de 75 mg/m² est associé à la doxorubicine (50 mg/m²).

En association au trastuzumab, la posologie recommandée de docétaxel est de 100 mg/m² toutes les 3 semaines, associé au trastuzumab administré toutes les semaines. Dans l'étude pivotale, la première perfusion de docétaxel a été effectuée le lendemain de la première administration de trastuzumab. Les cures suivantes de docétaxel ont été administrées immédiatement après la fin de la perfusion du

trastuzumab si la dose précédente de trastuzumab avait été bien tolérée. Pour la posologie et le mode d'administration du trastuzumab, voir le résumé des caractéristiques du produit.

En association à la capécitabine, la posologie recommandée du docétaxel est de 75 mg/m² toutes les trois semaines, associé à 1250 mg/m² de capécitabine deux fois par jour (dans les 30 minutes qui suivent un repas) pendant deux semaines suivi d'une période sans traitement d'une semaine. Pour le calcul de la dose de capécitabine en fonction de la surface corporelle, voir le résumé des caractéristiques du produit de la capécitabine.

Cancer du poumon non à petites cellules :

Chez les patients traités pour un cancer bronchique non à petites cellules et n'ayant reçu aucune chimiothérapie antérieure, les doses recommandées sont de 75 mg/m² de docétaxel suivi immédiatement par 75 mg/m² de cisplatine en 30-60 minutes. Après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine, la dose recommandée est de 75 mg/m² de docétaxel en monothérapie.

Cancer de la prostate :

La posologie recommandée du docétaxel est de 75 mg/m². La prednisone ou la prednisolone orale est administrée en continu, à raison de 5 mg deux fois par jour (cf. rubrique 5.1).

Cancer gastrique :

La posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² suivi le même jour par une perfusion de 1 à 3 heures de cisplatine à la posologie de 75 mg/m². Immédiatement après la fin de la perfusion de cisplatine, débute la perfusion continue sur 5 jours de 5 fluorouracile à la posologie de 750 mg/m²/jour. Le traitement est répété toutes les 3 semaines. Une prémédication par des anti-émétiques et une hydratation adéquate préalable à l'administration de cisplatine devront être réalisées. Une prophylaxie par G-CSF devrait être utilisée pour diminuer le risque de toxicité hématologique (Voir aussi les ajustements de doses pendant le traitement).

Cancer des voies aéro-digestives supérieures :

Les patients doivent recevoir une prémédication par des anti-émétiques et une hydratation adéquate (avant et après administration du cisplatine). Une prophylaxie par G-CSF peut être utilisée pour diminuer le risque de toxicité hématologique. Tous les patients du bras docétaxel des études TAX323 et TAX324 ont reçu une prophylaxie antibiotique.

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX323)
Dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés et inopérables des voies aéro-digestives supérieures, la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² en perfusion de 1 heure, suivi de cisplatine à la posologie de 75 mg/m² en perfusion de 1 heure à J1, suivi de 5 fluorouracile à la posologie de 750 mg/m²/jour en perfusion continue sur 5 jours. Ce schéma est répété toutes les 3 semaines pendant 4 cycles. Après la chimiothérapie, les patients doivent être traités par radiothérapie.
- Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX324)
Dans le traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des voies aéro-digestives supérieures (VADS) (non résécable techniquement, faible probabilité de curabilité chirurgicale ou préservation d'organe), la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² en perfusion intraveineuse de 1 heure à J1, suivi de cisplatine à la posologie de 100 mg/m² en perfusion de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile 1000 mg/m²/jour en perfusion continue de J1 à J4. Ce schéma est administré toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Après la chimiothérapie, les patients doivent être traités par chimioradiothérapie.

Pour les ajustements posologiques du cisplatine et du 5-fluorouracile, se référer au résumé des caractéristiques du produit correspondant.

Ajustement posologique :

Généralités

Le docétaxel ne doit pas être administré tant que le nombre de neutrophiles est inférieur à $1500/\text{mm}^3$. Chez les patientes ayant présenté, pendant le traitement par le docétaxel, une neutropénie fébrile, un nombre de polynucléaires neutrophiles $<500/\text{mm}^3$ pendant plus d'une semaine, des réactions cutanées sévères ou répétées ou une neuropathie périphérique sévère, la dose de docétaxel doit être réduite de $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ à $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ et/ou de 75 à $60 \text{ mg}/\text{m}^2$. Si ces réactions persistent à $60 \text{ mg}/\text{m}^2$, le traitement doit être interrompu.

Traitement adjuvant du cancer du sein

Une prophylaxie primaire par G-CSF doit être considérée, chez les patientes qui reçoivent docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide (TAC) en traitement adjuvant pour leur cancer du sein. Les patientes présentant une neutropénie fébrile et/ou une infection neutropénique, doivent avoir une réduction de dose de docétaxel à $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ pour tous les cycles ultérieurs (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Pour les patientes présentant une stomatite de grade 3 ou 4, la dose de docétaxel devrait être diminuée à $60 \text{ mg}/\text{m}^2$.

En association avec le cisplatine

Chez les patients ayant reçu une dose initiale de docétaxel à $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ en association au cisplatine, pour lesquels le nadir du nombre des plaquettes lors de la cure précédente était $<25000/\text{mm}^3$, ou présentant une neutropénie fébrile, ou des toxicités sévères non hématologiques, la dose de docétaxel doit être réduite à $65 \text{ mg}/\text{m}^2$ lors des cycles suivants. Pour l'ajustement posologique du cisplatine, se reporter au résumé des caractéristiques du produit correspondant.

En association avec la capécitabine

- Pour l'ajustement posologique de la capécitabine, voir son résumé des caractéristiques du produit.
- Chez les patients qui présentent une première apparition de toxicité de Grade 2, qui persiste jusqu'à l'administration suivante de docétaxel/capécitabine, retarder le traitement jusqu'au retour au Grade 0-1, puis continuer à 100% des posologies initiales
- Chez les patients qui présentent une 2^{ème} apparition de toxicité de Grade 2 ou une 1^{ère} apparition de toxicité de Grade 3, quel que soit le stade du cycle de traitement, retarder le traitement jusqu'au retour au Grade 0-1, puis reprendre le traitement avec $55 \text{ mg}/\text{m}^2$ de docétaxel.
- Pour toute apparition ultérieure de toxicité, ou toute toxicité de Grade 4, arrêter le traitement par docétaxel.

Pour les modifications de posologie du trastuzumab, voir le résumé des caractéristiques du produit.

En association avec le cisplatine et le 5 fluorouracile

Si un épisode de neutropénie compliquée (fébrile, prolongée ou infection neutropénique) survient malgré l'utilisation de G-CSF, la posologie de docétaxel devra être réduite de 75 à $60 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Si d'autres épisodes de neutropénie compliquée surviennent, la posologie de docétaxel devra être réduite de 60 à $45 \text{ mg}/\text{m}^2$.

En cas de thrombopénie de Grade 4, la posologie de docétaxel devra être réduite de 75 à $60 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Les administrations suivantes de docétaxel ne devront reprendre que si le nombre de polynucléaires neutrophiles est $>1500/\text{mm}^3$ et le nombre de plaquettes est $>100\ 000/\text{mm}^3$. Si ces toxicités hématologiques persistent le traitement devra être arrêté (cf. paragraphe 4.4).

En cas de toxicités, les ajustements posologiques des patients recevant du docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (5-FU) sont les suivantes :

Toxicité – grade	Ajustements posologiques
Diarrhée – grade 3	1 ^{er} épisode : réduction de 20% de la dose de 5-FU. 2 ^{ème} épisode : réduction de 20% de la dose de docétaxel.
Diarrhée – grade 4	1 ^{er} épisode : réduction de 20% de la dose de docétaxel et de 5-FU. 2 ^{ème} épisode : arrêt du traitement.
Stomatites/mucites – grade 3	1 ^{er} épisode : réduction de 20% de la dose de 5-FU. 2 ^{ème} épisode : arrêt définitif du 5-FU seulement. 3 ^{ème} épisode : réduction de 20% de la dose de docétaxel.
Stomatites/mucites – grade 4	1 ^{er} épisode : arrêt définitif du 5-FU seulement. 2 ^{ème} épisode : réduction de 20% de la dose de docétaxel.

Pour les ajustements posologiques du 5-fluorouracile et du cisplatine, se référer aux résumés des caractéristiques des produits.

Dans les études pivotales chez les patients traités par chimiothérapie d'induction pour un cancer des VADS, et ayant présenté une neutropénie compliquée (incluant neutropénie prolongée, neutropénie fébrile ou infection), une prophylaxie par G-CSF (ex : du 6^{ème} au 15^{ème} jour) était recommandée pour les cycles suivants.

Populations à risque :

Patients avec insuffisance hépatique :

D'après les données pharmacocinétiques relatives au docétaxel à 100 mg/m² administré en monothérapie, la dose de docétaxel recommandée chez les patients ayant des transaminases (ALAT et/ou ASAT) supérieures à 1,5 fois la LSN ainsi que des phosphatases alcalines supérieures à 2,5 fois la LSN, est de 75 mg/m² (cf. rubriques 4.4 et 5.2). Chez les patients ayant une bilirubinémie >LSN et/ou des ASAT et ALAT 3,5 fois supérieures à la LSN ainsi que des phosphatases alcalines supérieures à 6 fois la LSN, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne doit pas être administré sauf s'il est strictement indiqué.

Dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique, en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile, l'étude pivotale a exclu les patients présentant un taux de transaminases (ASAT et/ou ALAT) >1,5 fois la LSN associé à des phosphatases alcalines >2,5 fois la LSN et un taux de bilirubine >1 fois la LSN : en conséquence pour ces patients, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne doit pas être administré sauf si il est strictement indiqué.

On ne dispose d'aucune donnée sur les insuffisants hépatiques traités par le docétaxel en association dans les autres indications.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de Docetaxel Accord dans le carcinome nasopharyngé chez des enfants âgés de plus d'un mois et de moins de 18 ans n'est pas encore établi.

L'utilisation de Docetaxel Accord dans les populations pédiatriques dans le cancer du sein, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de la prostate, le cancer gastrique, le cancer des voies aéro-digestives supérieures, n'incluant pas les cancers nasopharyngés type II et III peu différenciés, n'est pas pertinent.

Patients âgés :

Au vu des données de pharmacocinétique de population, aucune précaution particulière n'est à prendre chez le sujet âgé.

En association avec la capécitabine, il est recommandé de réduire à 75% la dose initiale de capécitabine chez les sujets âgés de 60 ans ou plus (se reporter au résumé des caractéristiques du produit de capécitabine).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients dont le nombre initial de neutrophiles est $<1500/\text{mm}^3$.

Patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf. rubriques 4. 2 et 4.4).

Tenir compte également des contre-indications des spécialités associées au docétaxel.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour les cancers du sein et du poumon non à petites cellules, une prémédication par un corticoïde oral, tel que la dexaméthasone à raison de 16 mg par jour (par exemple: 8 mg 2 fois par jour) pendant 3 jours en commençant la veille de la perfusion du docétaxel, sauf contre-indication, peut réduire l'incidence et la sévérité de la rétention hydrique et la sévérité des réactions d'hypersensibilité. Pour le cancer de la prostate, la prémédication orale par la dexaméthasone est de 8 mg, 12 heures, 3 heures et 1 heure avant la perfusion de docétaxel (cf. rubrique 4.2).

Hématologie

La neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquent observé avec le docétaxel. Le nadir a été observé en médiane 7 jours après le traitement mais cet intervalle peut être plus court chez les patients prétraités. Une surveillance fréquente de la formule sanguine doit être exercée chez tous les patients traités par le docétaxel. Le traitement par le docétaxel ne doit pas être repris tant que le nombre de neutrophiles n'est pas remonté $\geq 1500/\text{mm}^3$ (cf. rubrique 4.2).

En cas de neutropénie sévère ($<500/\text{mm}^3$ durant 7 jours ou plus) pendant une cure de docétaxel, il est recommandé de réduire la dose lors des cures suivantes ou de prendre les mesures symptomatiques appropriées (cf. rubrique 4.2).

Chez les patients traités par docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (protocole TCF), l'administration de G-CSF en prophylaxie permet de réduire la fréquence des neutropénies fébriles et des infections neutropéniques. Les patients traités selon le protocole TCF devront recevoir du G-CSF en prophylaxie pour diminuer le risque de survenue de neutropénies compliquées (neutropénie fébrile, prolongée ou infection neutropénique).

Les patients traités selon le protocole TCF devront faire l'objet d'une surveillance attentive (cf. rubriques 4.2 et 4.8).

Chez les patients traités par docétaxel en association avec doxorubicine et cyclophosphamide (TAC), la neutropénie fébrile et/ou l'infection neutropénique surviennent à des taux plus faibles quand les patients ont reçu une prophylaxie primaire par G-CSF. Une prophylaxie primaire par G-CSF devrait être considérée chez des patients recevant le protocole TAC en traitement adjuvant du cancer du sein pour atténuer le risque de complications neutropéniques (neutropénie fébrile, neutropénie prolongée ou infection neutropénique). Les patients recevant le protocole TAC doivent avoir un suivi étroit (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Réactions d'hypersensibilité

Les patients doivent être strictement surveillés en raison du risque de réactions d'hypersensibilité, particulièrement pendant la première et la seconde perfusion. Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir dans les minutes qui suivent le début d'une perfusion du docétaxel ; pour cette raison le matériel médical approprié doit être disponible pour traiter l'hypotension et le bronchospasme. Les manifestations mineures, comme les bouffées vasomotrices ou les réactions cutanées localisées, ne justifient pas l'interruption du traitement. En revanche, les réactions sévères, telles une hypotension sévère, un bronchospasme ou un rash/érythème généralisé, imposent l'arrêt immédiat du docétaxel et l'instauration d'un traitement symptomatique. Le docétaxel ne doit pas être réadministré aux patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité sévères.

Réactions cutanées

Des cas d'érythèmes cutanés localisés aux extrémités (paumes des mains et plantes des pieds), accompagnés d'œdème et suivis de desquamation ont été observés. Des symptômes sévères tels que des éruptions suivies de desquamation conduisant à l'interruption temporaire ou définitive du traitement par le docétaxel ont été rapportés (cf. rubrique 4.2).

Rétention liquidienne

Les patients présentant une rétention liquidienne sévère telle qu'épanchement pleural, épanchement cardiaque et ascite devront être particulièrement surveillés.

Affections respiratoires

Des cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë, de pneumonie/pneumopathie interstitielle, d'atteinte pulmonaire interstitielle, de fibrose pulmonaire et d'insuffisance respiratoire, parfois d'évolution fatale, ont été rapportés. Des cas de pneumopathie radio-induite ont été rapportés chez des patients traités de manière concomitante par radiothérapie.

En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes pulmonaires, il est conseillé de mettre en place une surveillance étroite, d'effectuer rapidement un examen et de débiter un traitement approprié. Il est recommandé d'interrompre le traitement par docétaxel jusqu'à l'établissement d'un diagnostic. Le recours précoce aux soins de support peut contribuer à l'amélioration de l'état du patient. Le bénéfice de la reprise du docétaxel doit être soigneusement évalué.

Patients avec insuffisance hépatique

Chez les patients traités par le docétaxel à 100 mg/m² en monothérapie et présentant des taux de transaminases (ALAT et/ou ASAT) supérieurs à 1,5 fois la LSN ainsi que des taux sériques de phosphatases alcalines supérieurs à 2,5 fois la LSN, le risque de développer des effets indésirables sévères tels que décès toxiques, incluant septicémies et hémorragies gastro-intestinales qui peuvent être fatales, neutropénie fébrile, infections, thrombocytopénies, stomatites et asthénie, est augmenté. En conséquence, la dose recommandée de docétaxel chez les patients ayant un bilan de la fonction hépatique élevé (BFH) est de 75 mg/m² et un bilan de la fonction hépatique (BFH) doit être fait en début de traitement et avant chaque cure (cf. paragraphe 4.2).

Chez les patients avec une bilirubinémie >LSN et/ou des ALAT et ASAT 3,5 fois supérieures à la LSN avec des phosphatases alcalines supérieures à 6 fois la LSN, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne devrait pas être administré sauf s'il est strictement indiqué.

Dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique en association avec le cisplatine et le 5 fluorouracile, l'étude pivotale a exclu les patients présentant un taux de transaminases (ASAT et/ou ALAT) >1,5 fois la LSN associé à des phosphatases alcalines >2,5 fois la LSN et un taux de bilirubine > 1 fois la LSN : en conséquence pour ces patients, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne devrait pas être administré sauf si il est strictement indiqué.

On ne dispose d'aucune donnée sur les insuffisants hépatiques traités par le docétaxel en association dans les autres indications.

Patients avec insuffisance rénale

Il n'existe aucune donnée disponible chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère traités par docétaxel.

Système nerveux

L'apparition d'une neurotoxicité périphérique sévère impose une réduction de la dose (cf. rubrique 4.2).

Toxicité cardiaque

Une insuffisance cardiaque a été observée chez des patientes recevant du docétaxel en association avec du trastuzumab, en particulier après une chimiothérapie contenant une anthracycline (doxorubicine ou épirubicine). Celle-ci peut être modérée à sévère, voire même d'issue fatale (cf. rubrique 4.8).

Quand les patientes sont susceptibles d'être traitées par le docétaxel en association avec le trastuzumab, elles doivent bénéficier d'une évaluation cardiaque avant traitement. La fonction cardiaque doit être surveillée pendant le traitement (ex : tous les trois mois) pour permettre d'identifier les patientes susceptibles de développer un dysfonctionnement cardiaque. Pour plus de détails, voir le résumé des caractéristiques du produit de trastuzumab.

Affections oculaires

Des cas d'œdème maculaire cystoïde (OMC) ont été rapportés chez des patients traités par docétaxel. Les patients présentant des troubles de la vision doivent réaliser un examen ophtalmologique rapide et complet. En cas de diagnostic d'OMC, le traitement par docétaxel devra être arrêté et un traitement approprié devra être initié (voir rubrique 4.8).

Divers

Des mesures contraceptives doivent être prises à la fois chez les hommes et les femmes en cours de traitement et poursuivies chez les hommes au moins 6 mois après la fin du traitement (voir rubrique 4.6).

L'administration concomitante du docétaxel et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télithromycine et voriconazole) devrait être évitée (voir rubrique 4.5).

Précautions particulières pour l'utilisation en traitement adjuvant du cancer du sein

Neutropénie compliquée

Chez les patientes ayant présenté une neutropénie compliquée (une neutropénie prolongée, une neutropénie fébrile ou une infection), l'utilisation de G-CSF et une réduction de dose devraient être envisagées (cf. rubrique 4.2).

Effets gastro-intestinaux

Des symptômes tels que douleurs et sensibilité abdominales précoces, fièvre, diarrhée, avec ou sans neutropénie, peuvent être des manifestations précoces d'une toxicité gastro-intestinale sévère et doivent être évalués et traités rapidement.

Insuffisance cardiaque congestive (ICC)

Les patientes doivent être surveillées pour des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive pendant le traitement et pendant la période de suivi. Chez les patientes traitées par TAC pour un cancer du sein présentant un envahissement ganglionnaire, il a été montré que le risque d'ICC était plus élevé la première année après le traitement (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Leucémie

Chez les femmes traitées par docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide (TAC), le risque de développer une myélodysplasie secondaire ou une leucémie myéloïde nécessite un suivi hématologique.

Patientes présentant au moins 4 ganglions envahis

Comme le bénéfice observé chez les patientes présentant au moins 4 ganglions envahis n'était pas statistiquement significatif sur la survie sans maladie (SSM) et la survie globale (SG), le rapport bénéfice/risque positif de TAC chez les patientes ayant au moins 4 ganglions envahis n'a pas été complètement démontré par l'analyse finale (cf. rubrique 5.1.)

Sujets âgés

Il existe des données limitées disponibles sur l'utilisation du docétaxel en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide chez des patientes de plus de 70 ans.

Dans une étude dans le cancer de la prostate sur les 333 patients traités avec docétaxel toutes les 3 semaines, 209 patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 68 patients étaient âgés de plus de 75 ans. Chez les patients traités par docétaxel toutes les trois semaines, le taux d'incidence d'altérations des ongles attribués au médicament était supérieur d'au moins 10% chez les patients âgés de 65 ans ou plus, au taux observé chez les sujets plus jeunes.

Les taux d'incidence des cas de fièvre, diarrhée, anorexie et œdème périphérique attribués au médicament étaient supérieurs d'au moins 10% chez les patients de 75 ans et plus, aux taux observés chez les sujets de moins de 65 ans.

Dans une étude sur le cancer gastrique, sur les 300 patients (221 patients en phase III et 79 patients en phase II) traités par docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile, 74 patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 4 patients étaient âgés de 75 ans ou plus. L'incidence des effets indésirables graves était supérieure chez les patients âgés comparés aux patients plus jeunes. L'incidence des effets indésirables suivants (quel que soit le grade) léthargie, stomatites, infections était supérieure d'au moins 10% chez les patients âgés de 65 ans ou plus par rapport à celle observée chez les sujets plus jeunes.

Les patients âgés traités avec le protocole TCF feront l'objet d'une surveillance attentive.

Excipients

Ce médicament contient 50% (en volume) d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 0,395 g (0,5 ml) par flacon, équivalent à 10 ml de bière ou 4 ml de vin par flacon.

Délétère pour les personnes souffrant d'alcoolisme.

A prendre en compte chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les groupes de patients à haut risque tels que les patients atteints de troubles hépatiques ou d'épilepsie.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut altérer les effets des autres médicaments.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut altérer la capacité des patients à conduire ou utiliser des machines.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Des études *in vitro* ont montré que le métabolisme du docétaxel peut être modifié par l'administration concomitante de composés qui induisent, inhibent ou sont métabolisés par (et ceux inhibant de manière compétitive) le cytochrome P450-3A tels que : la ciclosporine, le kétoconazole et l'érythromycine. La prudence s'impose donc en cas de traitement simultané par le docétaxel et l'un de ces composés du fait de la possibilité d'interactions significatives.

En cas d'association à des inhibiteurs du CYP3A4, la survenue d'effets indésirables liés au docétaxel peut s'accroître, conséquence d'une réduction du métabolisme. Si l'utilisation concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, téli-thromycine et voriconazole) ne peut pas être évitée, une surveillance clinique étroite est justifiée et une adaptation de la dose de docétaxel peut être appropriée (voir rubrique 4.4). Dans une étude pharmacocinétique menée chez 7 patients, la co-administration de docétaxel avec le kétoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4, a conduit à une diminution significative de la clairance de docétaxel de 49%.

La pharmacocinétique du docétaxel en présence de la prednisone a été étudiée chez les patients atteints de cancer de la prostate. Le docétaxel est métabolisé par le cytochrome CYP3A4 et la prednisone est connue pour induire le CYP3A4. Aucun effet statistiquement significatif de la prednisone sur la pharmacocinétique du docétaxel n'a été observé.

Le docétaxel se lie fortement aux protéines plasmatiques (>95%). Bien que les interactions éventuelles *in vivo* du docétaxel et de médicaments administrés simultanément n'aient pas été étudiées formellement, les interactions *in vitro* avec des agents fortement liés aux protéines, comme l'érythromycine, la diphenhydramine, le propranolol, la propafénone, la phénytoïne, les salicylés, le sulfaméthoxazole et le valproate de sodium, n'ont pas affecté la liaison du docétaxel aux protéines plasmatiques. La dexaméthasone n'a pas davantage affecté la liaison du docétaxel aux protéines plasmatiques. Le docétaxel n'a pas eu d'influence sur la liaison de la digitoxine.

Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel, de la doxorubicine et du cyclophosphamide ne sont pas modifiés par leur co-administration. Des données limitées d'une étude non contrôlée ont suggéré une interaction entre le docétaxel et le carboplatine. Associé au docétaxel, la clairance du carboplatine est supérieure de 50% par rapport aux valeurs observées précédemment pour le carboplatine en monothérapie.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune information sur l'utilisation du docétaxel chez la femme enceinte n'est disponible. Le docétaxel s'est révélé embryotoxique et fœtotoxique chez le lapin et le rat, et réduit la fertilité chez le rat. Comme d'autres médicaments cytotoxiques, le docétaxel peut entraîner des dommages fœtaux quand il est administré à la femme enceinte. Par conséquent, le docétaxel ne doit pas être administré au cours de la grossesse sauf si clairement indiqué.

Les femmes en âge de procréer sous docétaxel doivent éviter toute grossesse et informer immédiatement le médecin si elles venaient à être enceintes.

Allaitement

Le docétaxel est une substance lipophile mais le passage du docétaxel dans le lait maternel n'est pas connu. Par conséquent, étant donné le risque potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement devra être interrompu pendant la durée du traitement par le docétaxel.

Contraception chez les hommes et les femmes

Une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement.

Fertilité

Les études précliniques montrent que le docétaxel a des effets génotoxiques et peut altérer la fertilité masculine (voir rubrique 5.3).

Par conséquent, il est déconseillé aux hommes traités par docétaxel de procréer pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après. Il est conseillé de se renseigner sur la conservation du sperme avant le traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance pour toutes les indications

Des réactions indésirables considérées comme étant liées de façon possible ou probable à l'administration de docétaxel ont été rapportées chez :

- 1312 et 121 patients ayant reçu respectivement 100 mg/m² et 75 mg/m² de docétaxel en monothérapie.
- 258 patients ayant reçu du docétaxel en association avec la doxorubicine.
- 406 patients ayant reçu du docétaxel en association avec le cisplatine.
- 92 patientes ayant reçu du docétaxel en association avec le trastuzumab.
- 255 patients ayant reçu du docétaxel en association avec la capécitabine.
- 332 patients ayant reçu du docétaxel en association avec la prednisone ou la prednisolone (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés).
- 1276 patientes (744 et 532 respectivement dans les études TAX 316 et GEICAM 9805) ayant reçu du docétaxel en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés ci-dessous).
- 300 patients présentant un adénocarcinome gastrique (221 patients en phase III et 79 patients en phase II) ayant reçu du docétaxel en association avec le cisplatine et le 5 fluorouracile (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés ci-dessous).
- 174 et 251 patients présentant un cancer des voies aéro-digestives supérieures et traités par docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés ci-dessous).

Ces événements ont été décrits en utilisant les Critères Communs de Toxicité NCI (grade 3 = G3 ; grade 3-4 = G3/4 ; grade 4 = G4) ainsi que les termes COSTART et MEDRA. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de l'utilisation du docétaxel en monothérapie sont : neutropénie (réversible et non cumulative ; la médiane d'apparition du nadir ainsi que la durée médiane de neutropénie sévère ($< 500/\text{mm}^3$) ont été de 7 jours), anémie, alopecie, nausées, vomissements, stomatites, diarrhées et asthénie.

La sévérité des effets indésirables du docétaxel peut être majorée lors de l'association avec d'autres cytotoxiques.

Pour l'association avec le trastuzumab, sont présentés les effets indésirables (tous grades) rapportés dans au moins 10% des cas. Une augmentation de l'incidence des effets indésirables graves (40% vs. 31%) et des effets indésirables de grade 4 (34% vs. 23%) a été observée pour l'association avec le trastuzumab par rapport au docétaxel en monothérapie.

Pour l'association avec la capécitabine, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) dans un essai de phase III chez des patientes traitées pour un cancer du sein après échec d'un traitement avec une anthracycline sont présentés (voir résumé des caractéristiques de la capécitabine).

Les effets indésirables suivants ont été fréquemment observés avec docétaxel :

Affections du système immunitaire :

Des réactions d'hypersensibilité sont généralement survenues dans les minutes qui suivaient le début d'une perfusion de docétaxel et étaient habituellement légères à modérées. Les symptômes les plus fréquemment rapportés ont été des flushs, des éruptions avec ou sans prurit, une sensation de constriction thoracique, des lombalgies, une dyspnée et une fièvre ou des frissons. Des réactions

intenses étaient caractérisées par une hypotension et/ou un bronchospasme ou un rash/érythème généralisé (cf. rubrique 4.4).

Affections du système nerveux :

L'apparition d'une neurotoxicité périphérique sévère nécessite une réduction de dose (cf. rubriques 4.2 et 4.4).

Les signes neurosensoriels légers à modérés sont caractérisés par des paresthésies, des dysesthésies ou des sensations douloureuses à type de brûlure. Les manifestations neuromotrices sont principalement caractérisées par une faiblesse.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Des réactions cutanées réversibles ont été observées et étaient généralement considérées comme légères à modérées. Les réactions ont été caractérisées par un rash avec des éruptions localisées principalement au niveau des pieds et des mains (incluant des syndromes mains-pieds sévères) mais également au niveau des bras, du visage ou du thorax, et fréquemment associées à un prurit. Ces éruptions sont généralement survenues dans la semaine suivant la perfusion du docétaxel. Des symptômes sévères tels que des éruptions suivies d'une desquamation, conduisant rarement à l'interruption provisoire ou définitive du traitement par le docétaxel, ont été moins fréquemment rapportés (cf. rubriques 4.2 et 4.4). Des troubles unguéaux sévères sont caractérisés par une hypo ou une hyperpigmentation des ongles et parfois une douleur et une onycholyse.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Les réactions au site d'injection étaient généralement mineures et se manifestaient par une hyperpigmentation, une inflammation, une rougeur ou une sécheresse de la peau, une phlébite ou une extravasation et une tuméfaction de la veine.

La rétention hydrique peut se traduire par un œdème périphérique et, moins fréquemment, un épanchement pleural, un épanchement péricardique, une ascite et une prise de poids. L'œdème périphérique débute généralement au niveau des membres inférieurs et peut se généraliser avec une prise de poids de 3 kg ou plus. La rétention hydrique est cumulative en incidence et en sévérité (cf. rubrique 4.4).

Tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour Docétaxel 100 mg/m² en monothérapie

Base de données MeDRA des classes de systèmes d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infections (G3/4: 5,7%; incluant septicémie et pneumonie, d'évolution fatale dans 1,7% des cas)	Infection associée à une neutropénie de grade 4 (G3/4: 4,6%)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4: 76,4%); Anémie (G3/4: 8,9%); Neutropénie fébrile	Thrombopénie (G4: 0,2%)	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4: 5,3%)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie		
Affections du système	Neuropathie sensitive		

Base de données MeDRA des classes de systèmes d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
nerveux	périphérique (G3: 4,1%); Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 4%) ; Dysgueusie (sévère 0,07%)		
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 0,7%)	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires		Hypotension; Hypertension; Hémorragie	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée (sévère : 2,7%)		
Affections gastro-intestinales	Stomatite (G3/4: 5,3%); Diarrhée (G3/4: 4%); Nausées (G3/4: 4%); Vomissements (G3/4: 3%)	Constipation (sévère: 0,2%); Douleur abdominale (sévère: 1%); Hémorragies gastro-intestinales (sévère: 0,3%)	Œsophagite (sévère: 0,4%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Réactions cutanées (G3/4: 5,9%); Altération des ongles (sévère : 2,6%)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (sévère : 1,4%)	Arthralgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique (sévère: 6,5%); Asthénie (sévère: 11,2%); Douleurs	Réaction au site d'injection; Douleur thoracique d'origine non cardiaque (sévère: 0,4%)	
Investigations		Elévation de la bilirubine (G3/4 <5%); Elévation des phosphatases alcalines (G3/4 <4%); Elévation des ASAT (G3/4 <3%); Elévation des ALAT (G3/4 <2%)	

Description de certains effets indésirables dans le cancer du sein pour Docétaxel 100 mg/m² en monothérapie

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Rare : épisodes hémorragiques associés à des thrombopénies de grade 3/4.

Affections du système nerveux :

Les données sur la réversibilité sont disponibles pour 35,3% des patients ayant eu des manifestations neurotoxiques à la suite du traitement par docétaxel en monothérapie à raison de 100 mg/m². Ces

effets ont été spontanément réversibles dans les 3 mois.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Très rare : 1 cas d'alopecie non réversible à la fin de l'étude. 73% des réactions cutanées ont été réversibles dans les 21 jours.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Pour la rétention hydrique, la dose cumulative médiane à l'arrêt du traitement était supérieure à 1 000 mg/m² et le temps médian de réversibilité était de 16,4 semaines (intervalle de 0 à 42 semaines). L'apparition de la rétention hydrique modérée à sévère est retardée (dose cumulative médiane : 818,9 mg/m²) chez les patients ayant reçu une prémédication par rapport aux patients qui n'en ont pas reçu (dose cumulative médiane : 489,7 mg/m²) ; toutefois, cette manifestation a été rapportée chez certains patients pendant les premiers cycles de traitement.

Tableau des effets indésirables dans le cancer du poumon non à petites cellules pour Docétaxel 75 mg/m² en monothérapie

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations	Infections (G3/4: 5%)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4: 54,2%); Anémie (G3/4: 10,8%); Thrombopénie (G4: 1,7%)	Neutropénie fébrile
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (jamais sévère)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: 0,8%)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 2,5%)
Affections cardiaques		Arythmie (jamais sévère);
Affections vasculaires		Hypotension
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 3,3%); Stomatite (G3/4: 1,7%); Vomissements (G3/4: 0,8%); Diarrhée (G3/4: 1,7%)	Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopecie; Réactions cutanées (G3/4: 0,8%)	Altération des ongles (sévere : 0,8%)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (sévere : 12,4%); Rétention hydrique (sévere: 0,8%); Douleurs	
Investigations		Elévation de la bilirubine (G3/4 <2%)

Tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour Docétaxel 75 mg/m² en association avec la doxorubicine

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infection (G3/4: 7,8%)		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4: 91,7%); Anémie (G3/4: 9,4%); Neutropénie fébrile; Thrombopénie (G4: 0,8%)		
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (G3/4: 1,2%)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3: 0,4%)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 0,4%)	
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque; Arythmie (jamais sévère)	
Affections vasculaires			Hypotension
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 5%); Stomatite (G3/4: 7,8%); Diarrhée (G3/4: 6,2%); Vomissements (G3/4: 5%); Constipation		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Altération des ongles (sévere: 0,4%); Réactions cutanées (jamais sévères)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (sévere : 8,1%); Rétention hydrique (sévere: 1.2%); Douleurs	Réactions au site d'injection	
Investigations		Augmentation de la bilirubine (G3/4<2,5%); Augmentation des phosphatases alcalines (G3/4<2,5%)	Augmentation des ASAT (G3/4<1%); Augmentation des ALAT (G3/4<1%)

Tableau des effets indésirables dans le cancer du poumon non à petites cellules pour Docétaxel 75 mg/m² en association avec le cisplatine

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infection (G3/4: 5,7%)		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4: 51,5%); Anémie (G3/4: 6,9%); Thrombopénie (G4:0,5%)	Neutropénie fébrile	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4: 2,5%)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie		
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3: 3,7%); Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 2%)		
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 0,7%)	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires		Hypotension (G3/4: 0,7%)	
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 9,6%); Vomissements (G3/4: 7,6%); Diarrhée (G3/4: 6,4 %); Stomatite (G3/4: 2%)	Constipation	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Altération des ongles (sévère : 0,7%); Réactions cutanées (G3/4: 0,2%)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (sévère: 0,5%)		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (sévère : 9,9%); Rétention hydrique (sévère: 0,7%); Fièvre (G3/4: 1,2%)	Réactions au site d'injection; Douleurs	
Investigations		Augmentation de la bilirubine (G3/4: 2,1%); Augmentation des ALAT (G3/4 : 1,3%)	Augmentation des ASAT (G3/4 : 0,5%); Augmentation des phosphatases alcalines (G3/4 : 0,3%)

Tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour Docétaxel 100 mg/m² en association avec le trastuzumab

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4: 32%); Neutropénie fébrile (incluant la neutropénie associée à de la fièvre et à l'utilisation d'antibiotiques) ou neutropénie avec sepsis	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	
Affections psychiatriques	Insomnie	
Affections du système nerveux	Paresthésie; Céphalée; Dysgueusie; Hypoesthésie	
Affections oculaires	Augmentation du larmoiement ; Conjonctivite	
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	Lymphœdème	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Epistaxis; Douleurs pharyngo-laryngée; Rhinopharyngite; Dyspnée; Toux; Rhinorrhée	
Affections gastro-intestinales	Nausées; Diarrhée; Vomissements; Constipation; Stomatite; Dyspepsie; Douleurs abdominales	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Erythème; Rash; Altération des ongles	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie; Arthralgie; Douleurs des extrémités; Douleurs osseuses, Douleurs dorsales	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie; Œdème périphérique; Fièvre; Fatigue; Inflammation des muqueuses; Douleurs; syndrome pseudo-grippal; Douleur thoracique; Frissons	Léthargie
Investigations	Augmentation du poids	

Description de certains effets indésirables dans le cancer du sein pour Docétaxel 100 mg/m² en association avec le trastuzumab

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Très fréquent : la toxicité hématologique a été plus élevée chez les patientes recevant du trastuzumab et du docétaxel que chez celles recevant du docétaxel seul (neutropénie G 3/4 : 32% vs.22%, selon les critères NCI-CTC). Il est possible que ces chiffres soient sous-estimés puisque selon la formule sanguine au nadir, le docétaxel en monothérapie à la dose de 100 mg/m² est connu pour provoquer une neutropénie chez 97% des patients, 76% de grade 4. L'incidence des neutropénies fébriles/ neutropénie avec sepsis était également augmentée chez les patientes traitées par le trastuzumab en association au docétaxel par rapport à celles traitées par le docétaxel seul (23% vs. 17%).

Affections cardiaques :

Une insuffisance cardiaque symptomatique a été rapportée chez 2,2% des patientes ayant reçu du docétaxel associé au trastuzumab, par rapport à 0% des patientes ayant reçu du docétaxel seul.

Dans le bras docétaxel associé au trastuzumab, 64% des patientes avaient reçu auparavant une anthracycline en traitement adjuvant, par rapport à 55% dans le bras docétaxel seul.

Tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour Docétaxel 75 mg/m² en association avec la capécitabine

Base de données MedRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations		Candidoses buccales (G3/4: <1%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4: 63%); Anémie (G3/4: 10%)	Thrombopénie (G3/4: 3%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 1%); Diminution de l'appétit	Déshydratation (G3/4: 2%)
Affections du système nerveux	Dysgueusie (G3/4: <1%); Paresthésie (G3/4: <1%)	Vertiges ; Céphalées (G3/4: <1%); Neuropathie périphérique
Affections oculaires	Augmentation du larmoiement	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleurs pharyngo-laryngées (G3/4: 2%)	Dyspnée (G3/4: 1%); Toux (G3/4: <1%); Epistaxis (G3/4: <1%)
Affections gastro-intestinales	Stomatite (G3/4: 18%); Diarrhée (G3/4: 14%); Nausées (G3/4: 6%); Vomissements (G3/4: 4%); Constipation (G3/4: 1%); Douleurs abdominales (G3/4: 2%); Dyspepsie	Douleurs épigastriques; Sécheresse de la bouche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Syndrome main-pieds (G3/4: 24%) ; Alopécie (G3/4: 6%); Altération des ongles (G3/4: 2%)	Dermatites; Eruption érythémateuse (G3/4: <1%); Décoloration des ongles; Onycholyse (G3/4: 1%)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (G3/4: 2%); Arthralgie (G3/4: 1%)	Douleurs des extrémités (G3/4: <1%); Douleurs dorsales (G3/4: 1%);
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (G3/4: 3%); Fièvre (G3/4: 1%); Fatigue/ faiblesse (G3/4: 5%); Œdème périphérique (G3/4: 1%);	Léthargie; Douleurs
Investigations		Diminution du poids; Augmentation de la bilirubine (G3/4 : 9%)

Tableau des effets indésirables dans le cancer de la prostate pour Docétaxel 75 mg/m² en association avec la prednisone ou la prednisolone

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations	Infection (G3/4: 3,3%)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4: 32%); Anémie (G3/4: 4,9%)	Thrombopénie; (G3/4: 0,6%); Neutropénie fébrile
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (G3/4: 0,6%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 0,6%)	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: 1,2%); Dysgueusie (G3/4: 0%)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 0%)
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement (G3/4: 0,6%)
Affections cardiaques		Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (G3/4: 0,3%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspnée (G3/4: 0,6%); Toux (G3/4: 0%)
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 2,4%); Diarrhée (G3/4: 1,2%); Stomatite/Pharyngite (G3/4: 0,9%); Vomissements (G3/4: 1,2%)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Altération des ongles (jamais sévère)	Eruption avec desquamation (G3/4: 0,3%)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie (G3/4: 0,3%); Myalgie (G3/4: 0,3%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue (G3/4: 3,9%); Rétention hydrique (sévere : 0,6%)	

Tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour le traitement adjuvant avec Docétaxel 75 mg/m² en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide chez des patients avec cancer du sein avec envahissement ganglionnaire (TAX 316) et sans envahissement ganglionnaire (GEICAM 9805) – données poolées

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infection (G3/4: 2,4%); Infection neutropénique (G3/4 : 2,6%).		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie (G3/4: 3%); Neutropénie (G3/4: 59,2%); Thrombopénie (G3/4: 1,6%); Neutropénie fébrile (G3/4 : non déterminé)		
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (G3/4: 0,6%)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 1,5%)		
Affections du système nerveux	Dysgueusie (G3/4: 0,6%); Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: <0,1%)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 0%);	Syncope (G3/4: 0%) Neurotoxicité (G3/4 : 0%) Somnolence (G3/4 : 0%)
Affections oculaires	Conjonctivite (G3/4: <0,1%)	Larmoiement (G3/4: <0,1%);	
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 0,2%);	
Affections vasculaires	Vasodilatation (G3/4: 0,5%);	Hypotension (G3/4: 0%) Phlébite (G3/4: 0%)	Lymphœdème (G3/4: 0%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux (G3/4: 0%)	
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 5,0%); Stomatite (G3/4: 6,0%); Vomissements (G3/4: 4,2%); Diarrhées (G3/4: 3,4%); Constipation (G3/4: 0,5%)	Douleurs abdominales (G3/4: 0,4%)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (persistante : <3%); Toxicité cutanée (G3/4: 0,6%); Altération des ongles (G3/4: 0,4%)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (G3/4: 0,7%); Arthralgie (G3/4: 0,2%)		

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein	Aménorrhée (G3/4: non déterminé);		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (G3/4: 10,0%); Fièvre (G3/4: non déterminé); Œdème périphérique (G3/4: 0,2%)		
Investigations		Prise de poids (G3/4: 0%); Perte de poids ((G3/4: 0,2%);	

Description de certains effets indésirables pour le traitement adjuvant avec Docétaxel 75 mg/m² en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide chez des patients avec cancer du sein avec envahissement ganglionnaire (TAX 316) et sans envahissement ganglionnaire (GEICAM 9805)

Affections du système nerveux :

Sur 84 patientes ayant présenté une neuropathie sensitive périphérique à la fin de la chimiothérapie dans l'étude cancer du sein avec envahissement ganglionnaire (TAX316), les troubles neurosensoriels persistaient encore chez 10 patientes après le suivi.

Affections cardiaques :

Dans l'étude TAX316, 26 patientes dans le bras TAC (3,5%) et 17 patientes dans le bras FAC (2,3%) présentaient une insuffisance cardiaque congestive. Une insuffisance cardiaque congestive a été diagnostiquée chez toutes les patientes, plus de 30 jours après la période de traitement, à l'exception d'une patiente dans chaque bras. Deux patientes dans le bras TAC et 4 patientes dans le bras FAC sont décédées à cause d'une insuffisance cardiaque.

Dans l'étude GEICAM 9805, 3 patientes (0,6%) dans le bras TAC et 3 patientes (0,6%) dans le bras FAC ont développé une insuffisance cardiaque congestive pendant la période de suivi. Une patiente dans le bras TAC est décédée à cause d'une cardiomyopathie dilatée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Dans l'étude TAX316, des alopecies persistantes ont été rapportées pendant la période de suivi après la fin de la chimiothérapie, chez 687 des 744 patientes TAC et chez 645 des 736 patientes FAC.

A la fin de la période de suivi (temps réel médian de période de suivi de 96 mois), l'alopecie persistait chez 29 patientes TAC (3,9%) et chez 16 patientes FAC (2,2%).

Dans l'étude GEICAM 9805, des alopecies ont persisté pendant la période de suivi (temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois) et perduraient chez 49 patientes (9,2%) dans le bras TAC et chez 35 patientes (6,7%) dans le bras FAC. Des alopecies liées au traitement étudié ont débuté ou se sont aggravées pendant la période de suivi chez 42 patientes (7,9%) dans le bras TAC et chez 30 patientes (5,8%) dans le bras FAC.

Affections des organes de reproduction et du sein :

Dans l'étude TAX316, sur les 202 patientes ayant présenté une aménorrhée à la fin de la chimiothérapie, l'aménorrhée persistait encore chez 121 patientes après le suivi.

Dans l'étude GEICAM 9805, une aménorrhée a persisté pendant la période de suivi (temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois) et perdurait chez 18 patientes (3,4%) dans le bras TAC et chez 5 patientes (1,0%) dans le bras FAC.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Dans l'étude TAX316, sur les 119 patientes ayant présenté un œdème périphérique dans le bras TAC, l'œdème périphérique persistait encore chez 19 patientes et sur les 23 patientes ayant présenté un œdème périphérique dans le bras FAC, l'œdème périphérique persistait encore chez 4 patientes. Dans l'étude GEICAM 9805, un lymphœdème persistait chez 4 des 5 patientes dans le bras TAC et chez 1 des 2 patientes dans le bras FAC à l'arrêt de la chimiothérapie et ne s'est pas résorbé pendant la période de suivi (temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois). Une asthénie a persisté pendant la période de suivi (temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois) et perdurait chez 12 patientes (2,3%) dans le bras TAC et chez 4 patientes (0,8%) dans le bras FAC.

Leucémie aiguë / Syndrome myélodysplasique

Après un suivi de 10 ans dans l'étude TAX316, une leucémie aiguë a été rapportée chez 4 patientes TAC sur 744 et chez 1 patiente FAC sur 736. Un syndrome myélodysplasique a été rapporté chez 2 patientes TAC sur 744 et 1 patiente FAC sur 736.

Après un suivi de 10 ans dans l'étude GEICAM 9805, 1 patiente sur 532 patientes, une a présenté une leucémie aiguë sur 532 présentait une leucémie aiguë dans le bras TAC (0,2%). Aucun cas n'a été rapporté chez des patientes du bras FAC. Aucun syndrome myélodysplasique n'a été diagnostiqué dans l'un des deux groupes de traitement.

Complications neutropéniques

Le tableau ci-dessous montre que l'incidence des neutropénies de Grade 4, des neutropénies fébriles et des infections neutropéniques diminue chez des patientes ayant reçu une prophylaxie primaire par G-CSF après amendement du protocole, rendant cette prophylaxie obligatoire dans le groupe TAC – Etude GEICAM.

Les complications neutropéniques chez des patientes recevant le protocole TAC avec ou sans prophylaxie primaire par G-CSF (GEICAM 9805).

	Sans prophylaxie primaire par G-CSF (n=111) n(%)	Avec prophylaxie primaire par G-CSF (n=421) n(%)
Neutropénie (Grade 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Neutropénie fébrile	28 (25,2)	23 (5,5)
Infection neutropénique	14 (12,6)	21 (5,0)
Infection neutropénique (Grade 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tableau des effets indésirables dans l'adénocarcinome gastrique pour Docétaxel 75 mg/m² en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations	Infection neutropénique; Infection (G3/4: 11,7%)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie (G3/4: 20,9%); Neutropénie (G3/4: 83,2%); Thrombopénie (G3/4: 8,8%); Neutropénie fébrile	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4: 1,7%)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 11,7%)	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: 8,7%)	Vertiges (G3/4: 2,3%); Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 1,3%)
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement (G3/4: 0%)
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Troubles de l'audition (G3/4: 0%)
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 1,0%)
Affections gastro-intestinales	Diarrhée (G3/4: 19,7%); Nausées (G3/4: 16%); Stomatite (G3/4: 23,7%); Vomissements (G3/4: 14,3%)	Constipation (G3/4: 1,0 %); Douleurs gastro-intestinales (G3/4: 1,0%); Œsophagite/dysphagie/odynophagie (G3/4: 0,7%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (G3/4: 4,0%)	Rash, démangeaison (G3/4: 0,7%); Altération des ongles (G3/4: 0,7%); Desquamation (G3/4: 0%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Léthargie (G3/4: 19,0%); Fièvre (G3/4: 2,3%); Rétention hydrique (sévère/menaçant le pronostic vital: 1%)	

Description de certains effets indésirables dans l'adénocarcinome gastrique pour Docétaxel 75 mg/m² en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile

Affections hématologiques et du système lymphatique :

La neutropénie fébrile et l'infection neutropénique surviennent respectivement chez 17,2% et 13,5% des patients sans tenir compte de l'utilisation du G-CSF. Le G-CSF a été utilisé en prophylaxie secondaire chez 19,3% des patients (10,7% des cycles de chimiothérapie). La neutropénie fébrile et l'infection neutropénique surviennent respectivement chez 12,1% et 3,4% des patients ayant reçu du G-CSF en prophylaxie et chez 15,6% et 12,9% des patients n'ayant pas reçu de G-CSF (cf. rubrique 4.2).

Tableau des effets indésirables dans le cancer des voies aéro-digestives supérieures pour Docétaxel 75 mg/m² en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX323)

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infections (G3/4: 6,3%) ; Infections neutropéniques		
Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes)		Douleur cancéreuse (G3/4: 0,6%)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4: 76,3%) ; Anémie (G3/4: 9,2%) ; Thrombopénie (G3/4: 5,2%)	Neutropénie fébrile	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (jamais sévère)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4 : 0,6%)		
Affection du système nerveux	Dysgueusie/Parosmie ; Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: 0,6%)	Vertige	
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement ; Conjonctivite	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Troubles de l'audition	
Affections cardiaques		Ischémie myocardique (G3/4: 1,7%)	Arythmie (G3/4: 0,6%)
Affections vasculaires		Troubles veineux (G3/4 : 0,6%)	
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 0,6%) ; Stomatite (G3/4: 4,0%) ; Diarrhées (G3/4: 2,9%) ; Vomissements (G3/4: 0,6%)	Constipation ; Œsophagite/dysphagie/odynophagie (G3/4 : 0,6%) ; Douleur abdominale ; Dyspepsie ; Hémorragie gastro-intestinale (G3/4: 0,6%)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (G3/4: 10,9%)	Rash avec prurit ; Peau sèche ; Desquamation (G3/4: 0,6%)	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgies (G3/4: 0,6%)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Léthargie (G3/4 : 3,4%) ; Fièvre (G3/4: 0,6%) ; Rétention hydrique ; Œdème		
Investigations		Augmentation du poids	

- Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX324)

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infection (G3/4: 3,6%)	Infection avec neutropénie	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisé (incluant kystes et polypes)		Douleur cancéreuse (G3/4: 1,2%)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4: 83,5%); anémie (G3/4 : 12,4%); thrombopénie (G3/4: 4,0%) ; Neutropénie fébrile		
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 12,0%)		
Affections du système nerveux	Dysgueusie/parosmie (G3/4: 0,4%); Neuropathie sensitive périphérique (G3/4 : 1,2%)	Vertiges (G3/4: 2,0%) ; Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 0,4%)	
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement	Conjonctivite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Trouble de l'audition (G3/4: 1,2%)		
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 2,0%)	Ischémie myocardique
Affections vasculaires			Troubles veineux
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 13,9%); Stomatite (G3/4: 20,7%); Vomissements (G3/4: 8,4%); Diarrhées (G3/4: 6,8%); Œsophagite/dysphagie/odynophagie (G3/4: 12,0%); Constipation (G3/4 : 0,4%)	Dyspepsie (G3/4: 0,8%) ; Douleurs gastro-intestinales (G3/4 : 1,2%) ; Hémorragie gastro-intestinale (G3/4: 0,4%)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (G3/4 : 4,0%) ; Rash avec prurit	Peau sèche ; Desquamation	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgies (G3/4: 0,4%)	

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Léthargie (G3/4: 4,0%) ; Fièvre (G3/4: 3,6%) ; Rétention hydrique (G3/4: 1,2%) ; Œdèmes (G3/4: 1,2%)		
Investigations	Perte de poids		Augmentation du poids

Autres effets indésirables observés après la mise sur le marché :

Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes) :

Des cas de leucémies myéloïdes aiguës et de syndromes myélodysplasiques ont été rapportés avec le docétaxel en association avec d'autres antinéoplasiques et/ou une radiothérapie.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Une myélosuppression et d'autres effets indésirables hématologiques ont été rapportés. Des cas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), souvent associés à un sepsis ou une défaillance multiviscérale, ont été rapportés.

Affections du système immunitaire :

Quelques cas de chocs anaphylactiques parfois fatals ont été rapportés.

Affections du système nerveux :

De rares cas de convulsion ou de perte transitoire de conscience ont été observés à la suite de l'administration du docétaxel. Ces réactions apparaissent parfois au cours de la perfusion du médicament.

Affections oculaires :

De très rares cas de troubles visuels transitoires (flashes, scintillements, scotomes) se produisant typiquement au cours de la perfusion du produit et en association avec des réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Ces effets sont réversibles à l'arrêt de la perfusion. De rares cas de larmoiement, avec ou sans conjonctivite, et d'obstruction du canal lacrymal avec larmoiement intempestif ont été rapportés. Des cas d'œdème maculaire cystoïde (OMC) ont été rapportés chez des patients traités par docétaxel.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

De rares cas d'ototoxicité, de troubles de l'audition et/ou de perte auditive ont été rapportés.

Affections cardiaques :

De rares cas d'infarctus du myocarde ont été rapportés.

Affections vasculaires :

Des effets thrombo-emboliques veineux ont rarement été rapportés.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

De rares cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë, de pneumonie/pneumopathie interstitielle, d'atteinte pulmonaire interstitielle, de fibrose pulmonaire et d'insuffisance respiratoire d'évolution parfois fatale ont été rapportés. De rares cas de pneumopathie radique ont été rapportés chez les patients recevant une radiothérapie concomitante.

Affections gastro-intestinales :

De rares cas de déshydratation suite à des événements gastro-intestinaux, de perforations intestinales, de colites ischémiques, de colites et d'entéocolites en période de neutropénie ont été signalés. De

rare cas d'iléus et d'occlusion intestinale ont été rapportés.

Affections hépatobiliaires :

De très rares cas d'hépatites parfois fatales ont été rapportés, essentiellement chez les patients avec des atteintes hépatiques pré-existantes.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

De très rares cas de lupus érythémateux cutané et d'éruptions bulleuses tel qu'un érythème polymorphe, un syndrome de Stevens-Johnson, un syndrome de Lyell, ont été rapportés avec le docétaxel. Dans certains cas, d'autres facteurs concomitants peuvent avoir contribué au développement de ces effets. Des modifications cutanées de type sclérodémie généralement précédées par un lymphœdème périphérique ont été rapportées avec le docétaxel. Des cas d'alopecie persistante ont été rapportés.

Affections rénales et urinaires

Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés.

Dans environ 20% de ces cas, il n'y avait aucun facteur de risque d'insuffisance rénale aiguë tel qu'une administration concomitante de médicaments néphrotoxiques ou de troubles gastro-intestinaux.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Des phénomènes de réactivation de réaction radique ont été rarement rapportés.

Les cas de rétention hydrique n'étaient pas accompagnés d'épisodes aigus d'oligurie ou d'hypotension. Une déshydratation et un œdème pulmonaire ont rarement été rapportés.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Des cas d'hyponatremie ont été rapportés, le plus souvent associés à une déshydratation, des vomissements et une pneumonie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Quelques cas de surdosage ont été rapportés. Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage par le docétaxel. En cas de surdosage, le patient doit être admis dans une unité spécialisée afin de surveiller étroitement les fonctions vitales. En cas de surdosage une majoration des effets indésirables pourra être observée. Les principales complications prévisibles d'un surdosage se traduiraient par une myélosuppression, une neurotoxicité périphérique et une mucite. Les patients doivent recevoir du G-CSF à titre thérapeutique dès que possible après la découverte du surdosage. D'autres mesures symptomatiques appropriées doivent être prises, si besoin.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés Pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Taxanes - Code ATC : L01CD02

Mécanisme d'action

Le docétaxel est un agent antinéoplasique qui agit en favorisant l'assemblage de la tubuline en microtubules stables et en inhibant leur dépolymérisation conduisant à une diminution marquée de la tubuline libre. La fixation du docétaxel aux microtubules ne modifie pas le nombre de protofilaments.

In vitro, le docétaxel désorganise le réseau intracellulaire des microtubules, qui est essentiel aux fonctions vitales de la mitose et de l'interphase.

Effets pharmacodynamiques

Le docétaxel s'est révélé cytotoxique *in vitro* sur plusieurs lignées cellulaires tumorales murines et humaines ainsi que sur des cellules tumorales humaines fraîchement excisées, lors des essais clonogéniques qui ont été effectués. Le docétaxel pénètre dans les cellules à des concentrations élevées et y persiste pendant une durée prolongée. Le docétaxel s'est par ailleurs révélé actif sur beaucoup mais pas sur toutes les lignées cellulaires surexprimant la glycoprotéine *p* codée par le gène de multirésistance. *In vivo*, l'activité du docétaxel est indépendante des modalités d'administration et les expérimentations ont révélé un large spectre antitumoral vis-à-vis de tumeurs greffées avancées, d'origine murine ou humaine.

Efficacité et sécurité clinique

Cancer du sein

Docétaxel en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide : traitement adjuvant

Patientes présentant un cancer du sein opérable avec envahissement ganglionnaire (TAX 316)

L'utilisation de docétaxel en traitement adjuvant chez des patientes présentant un cancer du sein opérable avec envahissement ganglionnaire et un indice de performance de Karnofsky supérieur ou égal à 80%, ayant entre 18 et 70 ans, s'appuie sur une étude randomisée multicentrique ouverte. Après stratification selon le nombre de ganglions lymphatiques envahis (1-3,4+), 1491 patientes ont été randomisées et ont reçu soit docétaxel 75 mg/m² administré une heure après 50 mg/m² de doxorubicine et 500 mg/m² de cyclophosphamide (bras TAC), soit 50 mg/m² de doxorubicine suivie par 500 mg/m² de fluorouracile et 500 mg/m² de cyclophosphamide (bras FAC). Les deux traitements ont été administrés toutes les 3 semaines pendant 6 cycles. Le docétaxel a été administré en perfusion d'une heure, les autres médicaments ayant été administrés en bolus intraveineux le premier jour. Du G-CSF a été administré en prophylaxie secondaire chez les patientes ayant présenté une neutropénie compliquée (une neutropénie fébrile, une neutropénie prolongée ou une infection). Les patientes du bras TAC ont reçu une prophylaxie antibiotique par 500 mg de ciprofloxacine par voie orale deux fois par jour pendant 10 jours, en commençant le 5^{ème} jour de chaque cycle, ou équivalent. Dans les deux bras, après le dernier cycle de chimiothérapie, les patientes présentant des récepteurs positifs aux estrogènes et/ou à la progestérone ont reçu 20 mg par jour de tamoxifène pendant 5 ans. Une radiothérapie adjuvante a été prescrite suivant les recommandations en vigueur dans les centres participants et a été administré à 69% des patientes du bras TAC et 72% des patientes du bras FAC. Deux analyses intermédiaires et une analyse finale ont été réalisées. La première analyse intermédiaire a été planifiée 3 ans après la date à laquelle la moitié des inclusions était réalisée. La seconde analyse intermédiaire a été faite après enregistrement de 400 évènements de survie sans maladie, ce qui a permis un suivi médian de 55 mois. L'analyse finale a été réalisée quand toutes les patientes avaient fait leur visite de suivi à 10 ans (sauf apparition d'évènements de SSM ou patientes perdues de vue). La survie sans maladie (SSM) était le critère principal d'efficacité et la survie globale (SG) était le critère secondaire d'efficacité.

Une analyse finale a été réalisée avec un suivi médian réel de 96 mois. Une survie sans maladie significativement plus longue dans le bras TAC par rapport au bras FAC a été démontrée. L'incidence des rechutes à 10 ans a été diminuée dans le bras TAC par rapport au bras FAC (39% versus 45% respectivement), soit une réduction du risque absolu de 6% ($p = 0,0043$). La survie globale à 10 ans a été significativement augmentée dans le bras TAC par rapport au bras FAC (76% versus 69% respectivement), soit une réduction du risque absolu de décès de 7% ($p = 0,008$). Comme le bénéfice observé chez des patientes ayant au moins 4 ganglions envahis n'était pas statistiquement significatif en terme de SSM et de SG, le rapport bénéfice/risque positif en faveur de TAC chez les patientes avec au moins 4 ganglions envahis, n'a pas été complètement démontré à l'analyse finale.

Globalement, les résultats de l'étude démontrent un rapport bénéfice/risque positif pour TAC comparé à FAC.

Des sous-groupes des patientes traitées par TAC, stratifiés selon des facteurs pronostics majeurs définis prospectivement ont été analysés.

Sous-groupe de patientes	Nombre de patientes	Survie sans maladie			Survie globale		
		Risque Relatif*	IC 95%	p =	Risque Relatif*	IC 95%	p =
No de ganglions envahis							
Total	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

*Un risque relatif inférieur à 1 signifie que TAC est associé à une survie sans rechute et une survie globale plus longue que FAC.

Patientes présentant un cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire éligible à une chimiothérapie (GEICAM 9805)

L'utilisation de Docétaxel dans le traitement adjuvant des patientes atteintes d'un cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire éligible à une chimiothérapie s'appuie sur les données d'une étude multicentrique ouverte randomisée. 1060 patientes ont été randomisées pour recevoir soit Docétaxel 75 mg/m² administré une heure après 50 mg/m² de doxorubicine et 500 mg/m² de cyclophosphamide (539 patientes dans le bras TAC), soit doxorubicine 50 mg/m² suivie par 500 mg/m² de fluorouracile et 500 mg/m² de cyclophosphamide (521 patientes dans le bras FAC). Ces patientes présentaient de patientes présentaient un cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire avec un haut risque de rechute selon les critères de St Gallen de 1998 (taille tumorale >2cm et/ou RE négatif et RP négatif et/ou un grade histologique élevé (grade 2 à 3) et/ou âge <35 ans). Les deux traitements ont été administrés toutes les 3 semaines pendant 6 cycles. Docétaxel a été administré en perfusion d'une heure, les autres médicaments ayant été administrés en bolus intraveineux le premier jour toutes les trois semaines. Une prophylaxie primaire par G-CSF a été recommandée dans le bras TAC après randomisation de 230 patientes. L'incidence des neutropénies Grade 4, des neutropénies fébriles, et des infections neutropéniques a été diminuée chez les patientes ayant reçu une prophylaxie primaire par G-CSF (voir rubrique 4.8). Dans chacun des bras, après le dernier cycle de chimiothérapie, les patientes ayant des tumeurs RE+ et/ou RP+ ont reçu 20mg tamoxifène une fois par jour pendant 5 ans. Une radiothérapie adjuvante a été administrée selon les recommandations en vigueur dans les différents centres investigateurs et a été donnée chez 57,3% des patientes ayant reçu le protocole TAC et chez 51,2% des patientes ayant reçu le protocole FAC.

Une analyse primaire et une analyse actualisée ont été réalisées. L'analyse primaire a été menée lorsque toutes les patientes avaient plus de 5 ans de suivi (temps médian de suivi de 77 mois). L'analyse actualisée a été réalisée lorsque toutes les patientes avaient atteint leur visite de suivi à 10 ans (temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois) (à moins qu'elles aient eu un évènement de SSM ou qu'elles aient été précédemment perdues de vue). La survie sans maladie (SSM) était le critère principal d'efficacité et la survie globale (SG) était le critère secondaire d'efficacité.

Au temps médian de suivi de 77 mois, une survie sans maladie significativement plus longue a été démontrée dans le bras TAC par rapport au bras FAC. Les patientes traitées par TAC avaient une réduction du risque de rechute de 32% comparativement à celles traitées par FAC (hazard ratio=0,68, 95% IC (0,49-0,93), p=0,01).

Au temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois, les patientes traitées par TAC avaient une réduction du risque de rechute de 16,5% comparativement à celles traitées par FAC (hazard ratio=0,84, 95% IC, (0,65-1,08), p=0,1646). Les données de SSM n'étaient pas statistiquement significatives mais étaient encore associées à une tendance positive en faveur de TAC.

Au temps médian de suivi de 77 mois, la survie globale (SG) était plus longue dans le bras TAC, avec une réduction du risque de décès de 24% chez les patientes traitées par TAC, par rapport au bras FAC (hazard ratio=0,76, 95% IC (0,46-1,26) p=0,29). Cependant la distribution de la survie globale n'a pas montré de différence significative dans les 2 groupes.

Au temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois, les patientes traitées par TAC avaient une réduction du risque de décès de 9% comparativement à celles traitées par FAC (hazard ratio=0,91, 95% IC, (0,63-1,32)).

Le taux de survie était de 93,7% dans le bras TAC et de 91,4% dans le bras FAC, au bout de 8 ans de suivi et de 91,3% dans le bras TAC et de 89% dans le bras FAC au bout de 10 ans de suivi.

Le rapport bénéfice/risque positif de TAC comparé à FAC reste inchangé.

Des sous-groupes des patientes traitées par TAC, stratifiés selon des facteurs pronostics majeurs définis prospectivement ont été analysés dans l'analyse primaire (au temps médian de suivi de 77 mois) (voir tableau ci-dessous) :

Analyse en sous-groupe de l'étude du traitement adjuvant des patientes présentant un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire (analyse en Intention de Traiter)

Sous-groupe de patientes	Nombre de patientes dans le groupe TAC	Survie sans maladie	
		Hazard ratio*	95% IC
Globale	539	0,68	0,49-0,93
Age Catégorie1			
<50ans	260	0,67	0,43-1,05
>50ans	279	0,67	0,43-1,05
Age Catégorie2			
<35ans	42	0,31	0,11-0,89
>35ans	497	0,73	0,52-1,01
Statut des récepteurs hormonaux			
Négatif	195	0,7	0,45-1,1
Positif	344	0,62	0,4-0,97
Taille tumorale			
<2cm	285	0,69	0,43-1,1
>2cm	254	0,68	0,45-1,04
Grade histologique			
Grade 1 (inclus grade non évalué)	64	0,79	0,24-2,6
Grade 2	216	0,77	0,46-1,3
Grade 3	259	0,59	0,39-0,9
Statut ménopause			
Pré-ménopause	285	0,64	0,40-1
Post-ménopause	254	0,72	0,47-1,12

*un hazard ratio (TAC/FAC) inférieur à 1 indique que TAC est associé à une survie sans maladie plus longue comparé à TAC.

Analyses exploratoires en sous-groupe de la survie sans maladie des patientes relevant des critères d'indication de la chimiothérapie de St Gallen de 2009 – (population en intention de traiter) ont été réalisées et présentées ci-dessous :

	TAC	FAC	Hazard ratio (TAC/FAC)	
Sous-groupes	(n=539)	(N=521)	(95% IC)	Valeur de p
Conformité à l'indication d'une chimiothérapie ^a				
Non	18/214 (8.4%)	26/227 (11.5%)	0.796 (0.434 - 1.459)	0.4593
Oui	48/325 (14.8%)	69/294 (23.5%)	0.606 (0.42 - 0.877)	0.0072

TAC = docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide

FAC = 5-fluorouracile, doxorubicine et cyclophosphamide

IC = intervalle de confiance; RE = récepteurs aux œstrogènes

RP = récepteurs à la progestérone

^a RE/RP-négatif ou Grade 3 ou taille tumorale >5 cm

Le hazard ratio a été estimé selon le modèle proportionnel de Cox avec le groupe de traitement comme facteur.

Docétaxel en monothérapie

Deux études comparatives randomisées de phase III ont été conduites chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique. Elles ont été réalisées respectivement chez 326 patientes en échec d'un agent alkylant et chez 392 patientes en échec d'une anthracycline. Dans ces études cliniques, le docétaxel a été administré selon le schéma posologique recommandé de 100 mg/m² toutes les 3 semaines.

Après échec d'une chimiothérapie ayant comporté un agent alkylant, le docétaxel a été comparé à la doxorubicine (75 mg/m² toutes les 3 semaines). Sans modifier la survie globale (docétaxel 15 mois versus doxorubicine 14 mois, $p = 0,38$) ou la survie sans progression (docétaxel 27 semaines versus doxorubicine 23 semaines, $p = 0,54$), le docétaxel augmente le taux de réponse (52% versus 37%, $p = 0,01$) et réduit le délai d'obtention de la réponse (12 semaines versus 23 semaines, $p = 0,007$). Trois patients sous docétaxel (2%) ont arrêté le traitement en raison de rétention hydrique tandis que 15 patients sous doxorubicine (9%) ont arrêté le traitement en raison d'une toxicité cardiaque (3 insuffisances cardiaques congestives d'évolution fatale).

Chez les patientes en échec d'une chimiothérapie avec anthracycline, le docétaxel a été comparé à une association à base de mitomycine C et vinblastine (12 mg/m² toutes les 6 semaines et 6 mg/m² toutes les 3 semaines). Le docétaxel accroît le taux de réponse (33% versus 12%, $p < 0,0001$), la survie sans progression (19 semaines versus 11 semaines, $p = 0,0004$) et la survie globale (11 mois versus 9 mois, $p = 0,01$).

Au cours de ces deux études de phase III, le profil de tolérance de docétaxel a été comparable à celui observé dans les études de phase II (cf. rubrique 4.8).

Une étude ouverte multicentrique randomisée de phase III a été réalisée pour comparer docétaxel en monothérapie au paclitaxel dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patients ayant reçu préalablement une chimiothérapie à base d'anthracycline. Un total de 449 patients ont été randomisés pour recevoir, soit 100 mg/m² de docétaxel en monothérapie en perfusion d'une heure, soit 175 mg/m² de paclitaxel en perfusion de 3 heures. Les deux traitements ont été administrés toutes les trois semaines.

Sans modifier l'objectif primaire (taux de réponse global : 32% vs 25%, $p = 0,10$), le docétaxel a prolongé le temps médian jusqu'à progression (24,6 vs 15,6 semaines ; $p < 0,01$) et la survie médiane (15,3 vs 12,7 mois ; $p = 0,03$),

Plus d'effets indésirables de grade 3/4 ont été observés dans le bras docétaxel en monothérapie (55,4%) par rapport au bras paclitaxel (23,0%).

Docétaxel en association à la doxorubicine

Une étude randomisée de phase III, incluant 429 patientes non traitées auparavant pour un cancer métastatique, a été réalisée avec la doxorubicine (50 mg/m²) associée au docétaxel (75 mg/m²) (bras AT) versus la doxorubicine (60 mg/m²) associée au cyclophosphamide (600 mg/m²) (bras AC). Les deux traitements ont été administrés au jour J1 toutes les trois semaines.

- Le temps jusqu'à progression (TTP) était significativement plus long dans le bras AT que dans le bras AC, $p = 0,0138$: 37,3 semaines (IC 95%: 33,4–42,1) dans le bras AT versus 31,9 semaines (IC 95%: 27,4–36,0) dans le bras AC.
- Le taux de réponse global était significativement plus élevé dans le bras AT que dans le bras AC, $p = 0,009$: 59,3% (IC 95% : 52,8–65,9) dans le bras AT versus 46,5% (IC95%: 39,8–53,2) dans le bras AC.

Dans cette étude, il a été retrouvé plus fréquemment dans le bras AT que dans le bras AC, une neutropénie sévère (90% versus 68,6%), une neutropénie fébrile (33,3% versus 10%), une infection (8% versus 2,4%), une diarrhée (7,5% versus 1,4%), une asthénie (8,5% versus 2,4%), une douleur (2,8% versus 0%). Par ailleurs, il a été mis en évidence plus fréquemment dans le bras AC que dans le

bras AT, une anémie sévère (15,8% versus 8,5%) et une plus grande incidence de toxicité cardiaque sévère : insuffisance cardiaque congestive (3,8% versus 2,8%), baisse absolue de FEVG $\geq 20\%$ (13,1% versus 6,1%), baisse absolue de FEVG $\geq 30\%$ (6,2% versus 1,1%). Des décès toxiques ont été observés chez 1 patient dans le bras AT (insuffisance cardiaque congestive) et chez 4 patients dans le bras AC (1 par choc septique et 3 par insuffisance cardiaque congestive).

Dans les 2 bras, la qualité de vie évaluée à l'aide du questionnaire EORTC était comparable et stable pendant le traitement et la période de suivi.

Docétaxel en association avec le trastuzumab

Le docétaxel en association avec le trastuzumab a été évalué chez des patientes présentant un cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, n'ayant pas reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Cent quatre-vingt-six patientes ont été randomisées pour recevoir du docétaxel (100 mg/m²) avec ou sans trastuzumab ; 60% des patientes avaient reçu une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracycline. Le docétaxel associé au trastuzumab a été efficace chez les patientes qu'elles aient, auparavant, reçu ou non des anthracyclines en traitement adjuvant. Dans cette étude pivotale, la principale méthode utilisée pour déterminer la positivité de HER2 a été l'immunohistochimie (IHC). Pour une minorité de patientes, c'est la Fluorescence in-situ Hybridation (FISH) qui a été utilisée. Dans cette étude 87% des patientes étaient IHC 3+, et 95% des patientes incluses étaient IHC 3+ et/ou FISH positive. Les résultats de l'efficacité sont résumés dans le tableau suivant :

Paramètres	docétaxel plus trastuzumab ¹ n = 92	docétaxel n = 94
Taux de réponse (IC 95%)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durée médiane de la réponse (mois) (IC 95%)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Temps médian jusqu'à progression (mois) (IC 95%)	10.6 (7,6-12,9)	5.7 (5,0-6,5)
Durée médiane de survie (mois) (IC 95%)	30,5 ² (26,8-na)	22,1 ² (17,6-28,9)

“na” indique qu'il n'a pas pu être estimé ou qu'il n'a pas encore été atteint.

¹ Analyse de toute la population (en intention de traiter)

² Médiane de survie estimée

Docétaxel en association avec la capécitabine

Les données d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée de phase III justifient l'emploi de docétaxel en association avec la capécitabine pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie à base d'anthracycline. Dans cet essai, 255 patients ont été randomisés pour recevoir 75 mg/m² de docétaxel en perfusion intraveineuse de 1 heure toutes les 3 semaines et 1250 mg/m² deux fois par jour de capécitabine pendant 2 semaines, suivi d'une période sans traitement d'une semaine. 256 patients ont été randomisés pour recevoir le docétaxel seul (100 mg/m² en perfusion intraveineuse de 1 heure toutes les 3 semaines). La survie était supérieure dans le bras avec l'association docétaxel/capécitabine (p = 0,0126). La survie médiane était de 442 jours (association) versus 352 jours (docétaxel seul). Le taux de réponse global dans la population randomisée (évaluation par l'investigateur) était de 41,6% (association) vs 29,7% (docétaxel seul); p = 0,0058. Le temps jusqu'à progression était supérieur dans l'association docétaxel/capécitabine (p < 0,0001). Le temps médian jusqu'à progression était de 186 jours (association) vs 128 jours (docétaxel seul).

Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules

Patients ayant reçu une chimiothérapie antérieure avec ou sans radiothérapie

Lors d'une étude de phase III conduite chez des patients préalablement traités, le temps jusqu'à progression (12,3 semaines versus 7 semaines) et la survie globale étaient significativement supérieurs pour le docétaxel à la dose de 75 mg/m² comparé aux meilleurs traitements palliatifs. La survie à 1 an était également significativement supérieure avec le docétaxel (40%) comparés aux meilleurs traitements palliatifs (16%).

L'utilisation d'analgésiques morphiniques ($p < 0,01$), d'analgésiques non morphiniques ($p < 0,01$), d'autres traitements liés aux pathologies ($p = 0,06$) et de radiothérapie ($p < 0,01$) étaient moindre chez les patients traités par docétaxel à la dose de 75 mg/m² comparé à ceux traités par les meilleurs traitements palliatifs.

Le taux de réponse global était de 6,8% chez les patients évaluable, et la durée médiane des réponses était de 26,1 semaines.

Docétaxel en association aux sels de platine chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure

Lors d'une étude de phase III randomisée, 1218 patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules non résecable de stade IIIB ou IV, avec un indice de performance de Karnofsky de 70% ou plus, et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour cette indication, ont été inclus soit dans le bras docétaxel (T) 75 mg/m² en perfusion d'une heure immédiatement suivie par du cisplatine (Cis) à 75 mg/m² en 30-60 minutes toutes les 3 semaines (TCis), soit dans le bras docétaxel 75 mg/m² en perfusion d'une heure en association au carboplatine (Cb) (AUC 6 mg/ml x min) en 30-60 minutes toutes les 3 semaines, soit dans le bras vinorelbine (V) 25 mg/m² administrée en 6-10 minutes à J 1, J 8, J 15 et J 22 suivi par du cisplatine à 100 mg/m² administré à J 1 du cycle, répété toutes les 4 semaines (VCis).

Les données de survie, de temps médian jusqu'à progression et de taux de réponse sont présentées, pour deux bras de l'étude, dans le tableau ci-dessous :

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analyse statistique
Survie globale (objectif primaire) :			
Survie médiane (mois)	11,3	10,1	Risque relatif : 1,122 [IC97,2% : 0,937 ; 1,342]*
Taux de Survie à 1 an (%)	46	41	Différence entre les traitements : 5,4% [IC95% : -1,1 ; 12,0]
Taux de Survie à 2 ans (%)	21	14	Différence entre les traitements : 6,2% [IC95% : 0,2 ; 12,3]
Temps médian jusqu'à progression (semaines)	22,0	23,0	Risque relatif : 1,032 [IC95% : 0,876 ; 1,216]
Taux de réponse global (%)	31,6	24,5	Différence entre les traitements : 7,1% [IC95% : 0,7 ; 13,5]

*Corrigé pour les comparaisons multiples et ajusté pour les facteurs de stratification (état de la maladie et zone géographique du traitement), basé sur la population de patients évaluable.

Les objectifs secondaires incluent la modification de la douleur, le score global de qualité de vie évalué par l'EuroQoL-5D, l'échelle des symptômes du cancer bronchique (LCSS) et les changements de l'indice de performance de Karnofsky. Ces résultats confirment ceux obtenus pour les objectifs primaires.

L'association docétaxel-Carboplatine n'a montré ni équivalence ni non-infériorité en terme d'efficacité, comparée au traitement de référence Vcis.

Cancer de la prostate

La tolérance et l'efficacité de docétaxel en association avec la prednisone ou la prednisolone chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-résistant ont été évaluées lors d'une étude de Phase III randomisée multicentrique. Un total de 1006 patients avec un score de Karnofsky ≥ 60 ont été randomisés dans les groupes de traitements suivants :

- Docétaxel 75 mg/m² toutes les trois semaines pendant 10 cycles.
- Docétaxel 30 mg/m² administré toutes les semaines pendant 5 semaines suivi d'une semaine de repos pendant 5 cycles.
- Mitoxantrone 12 mg/m² toutes les trois semaines pendant 10 cycles.

Dans les 3 groupes de traitement, la prednisone ou la prednisolone était administrée en continu à raison de 5 mg deux fois par jour.

Il a été démontré une survie globale significativement plus longue chez les patients ayant reçu du docétaxel toutes les trois semaines en comparaison à celle des patients du bras contrôle, traités par la mitoxantrone. La différence en gain de survie observée dans le bras docétaxel hebdomadaire n'a pas été statistiquement significative comparée au bras contrôle. Les critères d'efficacité pour les bras docétaxel comparés au bras contrôle sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Critères	docétaxel toutes les 3 semaines	docétaxel toutes les semaines	Mitoxantrone toutes les trois semaines
Nombre de patients	335	334	337
Survie médiane (mois)	18,9	17,4	16,5
IC 95%	(17,0 – 21,2)	(15,7 – 19,0)	(14,4 – 18,6)
Risque relatif	0,761	0,912	--
IC 95%	(0,619 – 0,936)	(0,747 – 1, 113)	--
Valeur du p [†]	0,0094	0,3624	--
Nombre de patients	291	282	300
Taux de réponse du PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
IC 95%	(39,5 – 51,3)	(41,9 – 53,9)	(26,4 – 37,3)
Valeur du p*	0,0005	< 0,0001	--
Nombre de patients	153	154	157
Taux de réponse à la douleur (%)	34,6	31,2	21,7
IC 95%	(27,1 – 42,7)	(24,0 – 39,1)	(15,5 – 28,9)
Valeur du p*	0,0107	0,0798	--
Nombre de patients	141	134	137
Taux de réponse tumoral (%)	12,1	8,2	6,6
IC 95%	(7,2 – 18,6)	(4,2 – 14,2)	(3,0 – 12,1)
Valeur du p*	0,1112	0,5853	--

[†] test log rank stratifié

*Seuil de signification statistique = 0,0175

**PSA: antigène spécifique de la prostate

Etant donné que l'administration hebdomadaire de docétaxel a présenté un profil de tolérance sensiblement meilleur que le docétaxel toutes les trois semaines, il est possible que certains patients puissent bénéficier de ce schéma.

En termes de qualité de vie, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes de traitement.

Adénocarcinome gastrique

L'étude ouverte, multicentrique, randomisée a été réalisée pour évaluer la tolérance et l'efficacité du docétaxel dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie

métastatique.

Au total 445 patients avec un indice de performance de Karnofsky >70 ont reçu soit :

- docétaxel (T) 75 mg/m² à J1 en association avec cisplatine (C) 75 mg/m² à J1 et 5-fluorouracile (F) 750 mg/m² par jour pendant 5 jours ;
- cisplatine (C) 100 mg/m² à J1 et 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m² par jour pendant 5 jours.

La durée d'un cycle de traitement était de 3 semaines pour le bras TCF et 4 semaines pour le bras CF.

Le nombre médian de cycles administrés par patient était de 6 (intervalle : 1-16) pour le bras TCF comparé à 4 (intervalle : 1-12) pour le bras CF.

Le critère principal de cette étude était le temps jusqu'à progression. La réduction du risque de progression était de 32,1% et était associée à un temps jusqu'à progression significativement plus long (p = 0,0004) en faveur du bras TCF.

La survie globale était également significativement plus longue (p = 0,0201) en faveur du bras TCF avec une réduction du risque de mortalité de 22,7%. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau suivant :

Efficacité du docétaxel
dans le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique

Critères	TCF n = 221	CF n = 224
Temps médian jusqu'à progression (mois) (95% IC)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Risque relatif (95% IC)	1,473 (1,189-1,825)	
* valeur de p	0,0004	
Survie médiane (mois) (95% IC)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
Estimation à 2 ans (%)	18,4	8,8
Risque relatif (95% IC)	1,293 (1,041-1,606)	
*valeur de p	0,0201	
Taux de réponse global (RC+RP) (%)	36,7	25,4
valeur de p	0,0106	
Taux de progression de la maladie	16,7	25,9

* test log rank stratifié

Des analyses en sous-groupe en fonction de l'âge, du sexe et de la race ethnique étaient en faveur du bras TCF par rapport au bras CF.

Une analyse actualisée de la survie réalisée avec un suivi médian de 41,6 mois a montré que la différence en faveur du bras TCF n'est alors plus statistiquement significative et que le bénéfice du bras TCF sur le bras CF se situe nettement entre le 18^{ème} et le 30^{ème} mois de suivi.

Globalement, la qualité de vie et le bénéfice clinique étaient en faveur d'une amélioration pour le bras TCF.

Le temps écoulé jusqu'à détérioration définitive de 5% de l'état de santé global déterminé par le questionnaire de qualité de vie (QLQ C30) (p = 0,0121) ainsi que le temps écoulé jusqu'à l'aggravation définitive de l'indice de performance de Karnofsky (p = 0,0088) étaient plus long dans le bras TCF par rapport bras CF.

Cancers des Voies Aéro-digestives supérieures

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX323)

L'efficacité et la tolérance du docétaxel en traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures (VADS) ont été évaluées au cours d'une étude de

phase III multicentrique, randomisée, en ouvert (TAX 323). Dans cette étude, 358 patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS, localement avancé et inopérable, et un état général (échelle OMS) de 0 ou 1, étaient randomisés dans l'un des deux bras de traitement. Les patients du bras docétaxel ont reçu du docétaxel (T) 75 mg/m² suivi de cisplatine (P) 75 mg/m² suivi de 5-fluorouracile (F) 750 mg/m²/jour en perfusion continue pendant 5 jours. Ce schéma était administré toutes les 3 semaines à raison de 4 cycles sous réserve qu'une réponse au moins mineure ($\geq 25\%$ de réduction de la taille bidimensionnelle de la tumeur) ait été observée après 2 cycles. Les patients dont la tumeur n'a pas progressé à la fin de la chimiothérapie ont débuté entre 4 et 7 semaines après celle-ci une radiothérapie (RT) d'une durée de 7 semaines, conformément aux recommandations en vigueur dans les centres participants (TPF/RT). Les patients du bras comparateur ont reçu du cisplatine (P) 100 mg/m² suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m²/jour en perfusion continue pendant 5 jours. Ce schéma était administré toutes les 3 semaines à raison de 4 cycles sous réserve qu'une réponse au moins mineure ($\geq 25\%$ de réduction de la taille bidimensionnelle de la tumeur) ait été observée après 2 cycles.

Les patients dont la tumeur n'a pas progressé à la fin de la chimiothérapie, ont débuté entre 4 et 7 semaines après celle-ci, une radiothérapie (RT) d'une durée de 7 semaines, conformément aux recommandations en vigueur dans les centres participants (PF/RT). La radiothérapie locorégionale est réalisée soit par radiothérapie conventionnelle (1,8 Gy–2,0 Gy par jour, 5 jours par semaine, pour une dose totale de 66 à 70 G), soit par radiothérapie accélérée/hyperfractionnée (2 fois par jour, avec un minimum de 6 heures entre 2 séances, 5 jours par semaine). Un total de 70 Gy était recommandé pour la radiothérapie accélérée et 74 Gy pour la radiothérapie hyperfractionnée.

Une chirurgie était autorisée après la chimiothérapie, avant ou après la radiothérapie.

Les patients dans le bras TPF ont reçu une prophylaxie antibiotique par ciprofloxacine 500 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 10 jours, en commençant le 5^{ème} jour de chaque cycle ou équivalent. La survie sans progression (SSP), critère principal de cette étude, a été significativement plus longue dans le bras TPF par rapport au bras PF, $p = 0,0042$ (médiane : 11,4 mois versus 8,3 mois respectivement) avec un suivi global médian de 33,7 mois.

La survie globale médiane a été également significativement plus longue dans le bras TPF par rapport au bras PF (18,6 mois versus 14,5 mois respectivement) avec une réduction relative du risque de mortalité de 28%, $p = 0,0128$. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Efficacité du docétaxel dans le traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde, localement avancé et inopérable, des voies aéro-digestives supérieures.
(Analyse en intention de traiter)

Critère d'évaluation	docétaxel + Cis + 5-FU	Cis + 5-FU
	n = 177	n = 181
Médiane de survie sans progression (mois) (95% IC)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Risque relatif ajusté (95% IC) *valeur de p	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Médiane de survie (mois) (95% IC)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Risque relatif (95% IC) ** valeur de p	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Réponse objective à la chimiothérapie (%) (95% IC)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
*** valeur de p	0,006	
Réponse objective au traitement [chimiothérapie +/- radiothérapie](%) (95% IC)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)

***valeur de p	0,006	
Durée médiane de réponse au traitement [chimiothérapie +/- radiothérapie (mois) (95% IC)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Risque relatif (95% IC)	0,72 (0,52-0,99)	
**valeur de p	0,0457	

Un risque relatif inférieur à 1 est en faveur de docétaxel+cisplatine+5-FU

* Modèle de Cox (Ajustement sur le Performance Status (échelle OMS), la localisation de la tumeur primitive et le stade clinique T et N)

** Test Logrank

*** Test du Chi²

Paramètres de qualité de vie

Les patients traités par le TPF ont présenté significativement moins de détérioration de leur état de santé général par rapport à ceux traités par PF (p = 0,01, échelle de l'EORTC QLQ C30)

Paramètres de bénéfices cliniques

Les paramètres de bénéfices cliniques de l'échelle d'évaluation de l'état physique PSS HN, spécifique des cancers des voies aéro-digestives supérieures et mesurant l'intelligibilité de la voix, la capacité de manger en public et à s'alimenter normalement, étaient significativement en faveur du bras TPF par rapport au bras PF.

Le temps médian avant détérioration de l'état général (échelle OMS) était significativement plus long dans le bras TPF par rapport au bras PF. Le score d'intensité de la douleur était amélioré dans les deux bras, ce qui montre une prise en charge adéquate de la douleur.

• Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX324)

L'efficacité et la tolérance du docétaxel en traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des voies aérodigestives supérieures (VADS) ont été évaluées au cours d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert (TAX324). Dans cette étude, 501 patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des VADS et un état général (échelle OMS) de 0 ou 1, étaient randomisés dans l'un des deux bras de traitement. La population de l'étude incluait des patients dont la tumeur était techniquement non résécable, des patients avec une faible probabilité de curabilité chirurgicale et des patients destinés à une préservation d'organe. L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance s'est intéressée exclusivement aux critères de survie ; le succès d'une préservation d'organe n'a pas été formellement évalué. Les patients du bras docétaxel ont reçu du docétaxel (T) 75 mg/m² en perfusion intraveineuse à J1 suivi de cisplatine (P) 100 mg/m² administré en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m²/jour en perfusion intraveineuse continue de J1 à J4. Les cycles étaient répétés toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Tous les patients n'ayant pas présenté de progression de la maladie devaient recevoir une chimioradiothérapie (CRT) conformément au protocole (TPF/CRT). Les patients du bras comparateur ont reçu du cisplatine (P) 100 mg/m² à J1 en perfusion intraveineuse de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m²/jour en perfusion intraveineuse continue de J1 à J5. Les cycles étaient répétés toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Tous les patients n'ayant pas présenté de progression de la maladie devaient recevoir une chimioradiothérapie (CRT) conformément au protocole (PF/CRT).

Les patients des deux bras de traitement devaient recevoir 7 semaines de CRT à l'issue de la chimiothérapie d'induction, avec un intervalle minimum de 3 semaines et pas plus de 8 semaines après le début du dernier cycle (de J22 à J56 du dernier cycle). Durant la radiothérapie, du carboplatine (AUC 1,5) était administré de façon hebdomadaire en perfusion intraveineuse d'une heure pour un maximum de 7 doses. L'irradiation était délivrée au moyen d'un équipement à mégavoltage utilisant un fractionnement conventionnel (2 Gy par jour, 5 jours par semaine pendant 7 semaines et pour une dose totale 70-72 Gy). La chirurgie du site primitif de la tumeur et/ou du cou pouvait être envisagée à tout moment à l'issue de la CRT. Tous les patients du bras docétaxel de l'étude ont reçu une prophylaxie antibiotique. La survie globale (SG), critère d'évaluation principal de cette étude, était significativement plus longue (test du log-rank, p = 0,0058) dans le bras contenant le docétaxel que

dans le bras PF (SG médiane : 70,6 mois versus 30,1 mois respectivement), avec une réduction de 30% du risque de mortalité comparé au bras PF (risque relatif (RR) = 0,70, intervalle de confiance à 95% (95% IC) = 0,54-0,90) et un suivi global médian de 41,9 mois. La survie sans progression (SSP), critère d'évaluation secondaire, a montré une réduction de 29% du risque de progression ou de décès et une amélioration de 22 mois de la SSP médiane (35,5 mois pour TPF et 13,1 mois pour PF). La significativité statistique était atteinte avec un RR = 0,71 ; 95%IC 0,56-0,90 ; log-rank test, p = 0,004. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Efficacité du docétaxel en traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des VADS
(Analyse en intention de traiter)

Critère d'évaluation	Docétaxel + Cis + 5-FU	Cis + 5-FU
	N = 255	N = 246
Survie globale médiane (mois) (95% IC)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Risque relatif (95% IC) *valeur de p	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Médiane de survie sans progression (mois) (95% IC)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Risque relatif (95% IC) ** valeur de p	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Réponse objective à la chimiothérapie (RC + RP) (%) (95% IC) *** valeur de p	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
Réponse objective au traitement (RC + RP) [chimiothérapie +/- chimioradiothérapie](%) (95% IC) ***valeur de p	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Un risque relatif inférieur à 1 est en faveur de docétaxel +cisplatine+5-fluorouracile

* test du log-rank non ajusté

** test Log-rank non ajusté, non ajusté pour les comparaisons multiples

*** test du Chi², non ajusté pour les comparaisons multiples

NA Non atteint

Population pédiatrique

L'Agence du Médicament Européenne a dérogé à l'obligation de soumettre les résultats des études avec Docetaxel dans les sous-populations pédiatriques dans le cancer du sein, cancer du sein, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de la prostate, le cancer gastrique, le cancer des voies aéro-digestives supérieures, n'incluant pas les cancers nasopharyngés type II et III moins différenciés (voir rubrique 4.2 pour une information sur l'utilisation dans les populations pédiatriques).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel ont été évalués chez des patients cancéreux après administration d'une dose de 20 à 115 mg/m², dans des essais de phase I. La cinétique du docétaxel est

indépendante de la dose et correspond à un modèle à trois compartiments, avec des demi-vies de 4 mn, 36 mn et 11,1 heures pour les phases α , β et γ , respectivement. La phase tardive est due en partie à une sortie relativement lente du docétaxel du compartiment périphérique.

Distribution

Après administration d'une dose de 100 mg/m², sous forme d'une perfusion d'une heure, la concentration plasmatique moyenne atteint 3,7 µg/ml, avec une aire sous la courbe (AUC) de 4,6 h.µg/ml. Les valeurs moyennes de la clairance totale et du volume de distribution à l'équilibre étaient respectivement égales à 21 l/h/m² et 113 l. Les variations interindividuelles de la clairance totale étaient approximativement de 50%. Le docétaxel se lie à plus de 95% aux protéines plasmatiques.

Élimination

Une étude portant sur le docétaxel marqué au C¹⁴ a été menée chez trois sujets cancéreux. Le docétaxel a été éliminé en sept jours dans l'urine et les fèces, après un processus de métabolisme oxydatif lié au cytochrome P-450 du groupement ester tert-butylique. L'excrétion urinaire et fécale correspondait respectivement à 6 et 75% de la radioactivité administrée. Environ 80% de la radioactivité retrouvée dans les fèces est excrétée au cours des 48 premières heures sous forme de métabolites inactifs (un métabolite principal et trois métabolites secondaires) et de très faibles quantités de produit inchangé.

Populations particulières

Age et sexe

Une analyse pharmacocinétique a été réalisée sur une population de 577 patients. Les paramètres pharmacocinétiques estimés à l'aide du modèle étaient très proches de ceux qui avaient été déduits des essais de phase I. Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel n'ont pas varié en fonction de l'âge ni du sexe.

Insuffisance hépatique

Chez quelques sujets (n = 23) présentant une élévation modérée des taux d'ALAT et/ou d'ASAT ($\geq 1,5$ fois la LSN) et des taux de phosphatases alcalines ($\geq 2,5$ fois la LSN), la clairance corporelle totale moyenne a diminué de 27% (cf. rubrique 4.2).

Rétention hydrique

La clairance du docétaxel n'était pas modifiée chez les sujets présentant une rétention hydrique faible à modérée et il n'y a aucune donnée disponible chez les sujets ayant une rétention hydrique sévère.

Chimiothérapie associée

Doxorubicine

Utilisé en association, le docétaxel ne modifie ni la clairance de la doxorubicine, ni le niveau plasmatique du doxorubicinol (un métabolite de la doxorubicine).

Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel, de la doxorubicine et du cyclophosphamide ne sont pas modifiés par leur co-administration.

Capécitabine

Une étude de phase I évaluant l'effet de la capécitabine sur la pharmacocinétique du docétaxel et réciproquement, n'a démontré aucun effet de la capécitabine sur la pharmacocinétique du docétaxel (C_{max} et ASC) ni d'effet du docétaxel sur la pharmacocinétique du 5' DFUR, un métabolite significatif de la capécitabine.

Cisplatine

La clairance du docétaxel associé au cisplatine est similaire à celle observée en monothérapie. Le profil pharmacocinétique du cisplatine administré peu après la perfusion de docétaxel est similaire à celui observé avec le cisplatine seul.

Cisplatine et 5-fluorouracile

L'association du docétaxel avec le cisplatine et le 5-fluorouracile chez 12 patients présentant des tumeurs solides n'a pas montré d'influence sur le profil pharmacocinétique de chacun des produits.

Prednisone et dexaméthasone

L'effet de la prednisone sur la pharmacocinétique du docétaxel administré avec une prémédication standard de dexaméthasone a été étudié chez 42 patients.

Prednisone

Aucun effet de la prednisone sur la pharmacocinétique du docétaxel n'a été observé.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le potentiel carcinogène du docétaxel n'a pas été étudié.

Le docétaxel s'est révélé mutagène dans les tests du micronoyau et d'aberration chromosomique *in vitro* sur des cellules CHO K₁ ainsi que dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris. Ni le test d'Ames ni l'essai de mutation génique CHO/HGPRT n'ont mis en évidence un effet mutagène du produit. Ces résultats concordent avec l'activité pharmacologique du docétaxel.

Des anomalies portant sur les testicules ont été observées dans les études chez les rongeurs et suggèrent que le docétaxel pourrait altérer la fertilité chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polysorbate 80

Ethanol anhydre

Acide citrique anhydre

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture

24 mois

Après ouverture du flacon

Chaque flacon est à usage unique et doit être utilisé immédiatement après ouverture. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

Après addition dans la poche de perfusion

D'un point de vue microbiologique, la dilution doit être réalisée dans des conditions contrôlées et aseptiques et le médicament devrait être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

Après addition dans la poche de perfusion, comme recommandé, la solution de docétaxel pour perfusion est stable pendant 6 heures conservée à une température inférieure à 25°C. Cette solution doit être utilisée dans les 6 heures (incluant l'heure d'administration intraveineuse de la perfusion IV). La solution pour perfusion ne doit pas être combinée au système de perfusion pendant plus de 8 heures à 25°C.

De plus, la stabilité physico-chimique en condition d'utilisation, de la solution pour perfusion, préparée selon les recommandations, a été démontrée dans des poches exemptes de PVC, jusqu'à 48 heures entre 2 et 8°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre (type I) incolore fermé par un bouchon en caoutchouc fluorotec plus (film d'éthylène tétrafluoroéthylène), recouvert d'une capsule en aluminium et d'une sur-capsule orange de type flip-off, contenant 1 ml de solution à diluer.

Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Docétaxel est un agent antinéoplasique et, comme tous les autres composés potentiellement toxiques, doit être manipulé et préparé avec précautions. L'usage de gants est recommandé.

En cas de contact cutané avec la solution à diluer ou la solution pour perfusion de Docetaxel Accord, il convient de rincer immédiatement et soigneusement la peau à l'eau et au savon. En cas de contact d'une muqueuse avec la solution à diluer ou la solution pour perfusion de Docetaxel Accord, il convient de laver immédiatement la région souillée, à grande eau.

Préparation pour l'administration intraveineuse

Préparation de la solution pour perfusion

NE PAS utiliser d'autres médicaments contenant du docétaxel se présentant sous 2 flacons (solution à diluer et solvant) avec ce médicament, qui contient seulement 1 flacon de solution. Docetaxel Accord 20 mg/1 ml solution à diluer pour perfusion ne requiert PAS de dilution préalable avec un solvant et est prêt à être ajouté à la solution pour perfusion.

Chaque flacon est à usage unique et doit être utilisé immédiatement.

Si les flacons sont conservés au réfrigérateur, laisser reposer le nombre requis de boîtes de Docetaxel Accord solution à diluer pour perfusion à une température ne dépassant pas 25°C pendant 5 minutes avant utilisation.

Plus d'un flacon de Docetaxel Accord solution à diluer pour perfusion peuvent être nécessaires pour obtenir la dose prescrite à un patient. Extraire de façon aseptique la quantité requise de Docetaxel Accord solution à diluer pour perfusion à l'aide d'une seringue graduée.

Dans un flacon de Docetaxel Accord 20 mg/1 ml, la concentration de docétaxel est de 20 mg/ml.
Le volume requis de Docetaxel Accord solution à diluer pour perfusion doit être injecté en une injection unique (en une seule fois) dans une poche de perfusion de 250 ml contenant soit une solution de glucose à 5% soit une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour injection.

Si une dose supérieure à 190 mg de docétaxel est requise, utiliser un volume plus important de vecteur de perfusion de sorte que la concentration en docétaxel de 0,74 mg/ml ne soit pas dépassée.

Mélanger manuellement la poche de perfusion par rotation manuelle.

La poche de solution pour perfusion doit être utilisée dans les 6 heures à une température ne dépassant pas 25°C incluant l'heure de perfusion au patient.

Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, la solution pour perfusion de Docetaxel Accord doit être contrôlée visuellement avant toute utilisation ; les solutions contenant un précipité doivent être éliminées.

La solution pour perfusion de docétaxel est hyper-saturée, et peut par conséquent cristalliser dans le temps. En cas d'apparition de cristaux, la solution ne devra plus être utilisée et devra être jetée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4 HF
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution à diluer contient 20 mg de docétaxel.

Un flacon de 4 ml de solution à diluer contient 80 mg de docétaxel.

Excipient à effet notoire:

Chaque flacon de solution à diluer contient 2 ml d'éthanol anhydre (1,58 g).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

La solution à diluer se présente sous forme d'une solution transparente jaune pâle à jaune marron.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer du sein

Docetaxel Accord en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du :

- cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire
- cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire

Pour des patients avec cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire, le traitement adjuvant devra être restreint aux patients éligibles à une chimiothérapie selon les critères internationalement établis pour le traitement initial du cancer du sein au stade précoce (voir rubrique 5.1).

Docetaxel Accord en association à la doxorubicine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection.

Docetaxel Accord est indiqué en monothérapie dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant.

Docetaxel Accord en association au trastuzumab est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique avec sur-expression tumorale de HER2, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Docetaxel Accord en association à la capécitabine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline.

Cancer du poumon non à petites cellules

Docetaxel Accord est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure.

Docetaxel Accord en association au cisplatine est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résecable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.

Cancer de la prostate

Docetaxel Accord en association à la prednisone ou à la prednisolone est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant.

Cancer gastrique

Docetaxel Accord, en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Cancer des voies aéro-digestives supérieures

Docetaxel Accord en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés des voies aéro-digestives supérieures.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'utilisation du docétaxel doit être réservée aux unités spécialisées dans l'administration de cytotoxiques et le docétaxel doit être administré sous contrôle d'un médecin qualifié dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses (voir rubrique 6.6).

Posologie recommandée :

Dans les cancers du sein, du poumon non à petites cellules, gastrique et des voies aéro-digestives supérieures, et sauf contre-indication, une prémédication par un corticoïde oral peut être utilisée, tel que la dexaméthasone à raison de 16 mg par jour (par exemple: 8 mg 2 fois par jour) pendant 3 jours en commençant la veille de la perfusion du docétaxel (cf. paragraphe 4.4). Une prophylaxie par G CSF peut être utilisée pour diminuer le risque de toxicité hématologique.

Dans le cancer de la prostate, compte tenu de l'utilisation concomitante de prednisone ou de prednisolone, la prémédication orale de dexaméthasone recommandée est de 8 mg, 12 heures, 3 heures et 1 heure avant la perfusion de docétaxel (cf. paragraphe 4.4).

Docétaxel est administré en une perfusion d'une heure, toutes les trois semaines.

Cancer du sein :

Dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable avec ou sans envahissement ganglionnaire, la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² administrée 1 heure après 50 mg/m² de doxorubicine et 500 mg/m² de cyclophosphamide, toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (schéma TAC) (cf. Ajustement posologique).

Pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, la posologie recommandée du docétaxel en monothérapie est de 100 mg/m². En première ligne, le docétaxel à la dose recommandée de 75 mg/m² est associé à la doxorubicine (50 mg/m²).

En association au trastuzumab, la posologie recommandée de docétaxel est de 100 mg/m² toutes les 3 semaines, associé au trastuzumab administré toutes les semaines. Dans l'étude pivotale, la première perfusion de docétaxel a été effectuée le lendemain de la première administration de trastuzumab. Les cures suivantes de docétaxel ont été administrées immédiatement après la fin de la perfusion du

trastuzumab si la dose précédente de trastuzumab avait été bien tolérée. Pour la posologie et le mode d'administration du trastuzumab, voir le résumé des caractéristiques du produit.

En association à la capécitabine, la posologie recommandée du docétaxel est de 75 mg/m² toutes les trois semaines, associé à 1250 mg/m² de capécitabine deux fois par jour (dans les 30 minutes qui suivent un repas) pendant deux semaines suivi d'une période sans traitement d'une semaine. Pour le calcul de la dose de capécitabine en fonction de la surface corporelle, voir le résumé des caractéristiques du produit de la capécitabine.

Cancer du poumon non à petites cellules :

Chez les patients traités pour un cancer bronchique non à petites cellules et n'ayant reçu aucune chimiothérapie antérieure, les doses recommandées sont de 75 mg/m² de docétaxel suivi immédiatement par 75 mg/m² de cisplatine en 30-60 minutes. Après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine, la dose recommandée est de 75 mg/m² de docétaxel en monothérapie.

Cancer de la prostate :

La posologie recommandée du docétaxel est de 75 mg/m². La prednisone ou la prednisolone orale est administrée en continu, à raison de 5 mg deux fois par jour (cf. paragraphe 5.1).

Cancer gastrique :

La posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² suivi le même jour par une perfusion de 1 à 3 heures de cisplatine à la posologie de 75 mg/m². Immédiatement après la fin de la perfusion de cisplatine, débute la perfusion continue sur 5 jours de 5 fluorouracile à la posologie de 750 mg/m²/jour. Le traitement est répété toutes les 3 semaines. Une prémédication par des anti-émétiques et une hydratation adéquate préalable à l'administration de cisplatine devront être réalisées. Une prophylaxie par G-CSF devrait être utilisée pour diminuer le risque de toxicité hématologique (Voir aussi les ajustements de doses pendant le traitement).

Cancer des voies aéro-digestives supérieures :

Les patients doivent recevoir une prémédication par des anti-émétiques et une hydratation adéquate (avant et après administration du cisplatine). Une prophylaxie par G-CSF peut être utilisée pour diminuer le risque de toxicité hématologique. Tous les patients du bras docétaxel des études TAX323 et TAX324 ont reçu une prophylaxie antibiotique.

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX323)
Dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés et inopérables des voies aéro-digestives supérieures, la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² en perfusion de 1 heure, suivi de cisplatine à la posologie de 75 mg/m² en perfusion de 1 heure à J1, suivi de 5 fluorouracile à la posologie de 750 mg/m²/jour en perfusion continue sur 5 jours. Ce schéma est répété toutes les 3 semaines pendant 4 cycles. Après la chimiothérapie, les patients doivent être traités par radiothérapie.
- Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX324)
Dans le traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des voies aéro-digestives supérieures (VADS) (non résécable techniquement, faible probabilité de curabilité chirurgicale ou préservation d'organe), la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² en perfusion intraveineuse de 1 heure à J1, suivi de cisplatine à la posologie de 100 mg/m² en perfusion de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile 1000 mg/m²/jour en perfusion continue de J1 à J4. Ce schéma est administré toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Après la chimiothérapie, les patients doivent être traités par chimioradiothérapie.

Pour les ajustements posologiques du cisplatine et du 5-fluorouracile, se référer au résumé des caractéristiques du produit correspondant.

Ajustement posologique :

Généralités

Le docétaxel ne doit pas être administré tant que le nombre de neutrophiles est inférieur à $1500/\text{mm}^3$. Chez les patientes ayant présenté, pendant le traitement par le docétaxel, une neutropénie fébrile, un nombre de polynucléaires neutrophiles $<500/\text{mm}^3$ pendant plus d'une semaine, des réactions cutanées sévères ou répétées ou une neuropathie périphérique sévère, la dose de docétaxel doit être réduite de $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ à $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ et/ou de 75 à $60 \text{ mg}/\text{m}^2$. Si ces réactions persistent à $60 \text{ mg}/\text{m}^2$, le traitement doit être interrompu.

Traitement adjuvant du cancer du sein

Une prophylaxie primaire par G-CSF doit être considérée, chez les patientes qui reçoivent docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide (TAC) en traitement adjuvant pour leur cancer du sein. Les patientes présentant une neutropénie fébrile et/ou une infection neutropénique, doivent avoir une réduction de dose de docétaxel à $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ pour tous les cycles ultérieurs (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Pour les patientes présentant une stomatite de grade 3 ou 4, la dose de docétaxel devrait être diminuée à $60 \text{ mg}/\text{m}^2$.

En association avec le cisplatine

Chez les patients ayant reçu une dose initiale de docétaxel à $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ en association au cisplatine, pour lesquels le nadir du nombre des plaquettes lors de la cure précédente était $<25000/\text{mm}^3$, ou présentant une neutropénie fébrile, ou des toxicités sévères non hématologiques, la dose de docétaxel doit être réduite à $65 \text{ mg}/\text{m}^2$ lors des cycles suivants. Pour l'ajustement posologique du cisplatine, se reporter au résumé des caractéristiques du produit correspondant.

En association avec la capécitabine

- Pour l'ajustement posologique de la capécitabine, voir son résumé des caractéristiques du produit.
- Chez les patients qui présentent une première apparition de toxicité de Grade 2, qui persiste jusqu'à l'administration suivante de docétaxel/capécitabine, retarder le traitement jusqu'au retour au Grade 0-1, puis continuer à 100% des posologies initiales
- Chez les patients qui présentent une 2^{ème} apparition de toxicité de Grade 2 ou une 1^{ère} apparition de toxicité de Grade 3, quel que soit le stade du cycle de traitement, retarder le traitement jusqu'au retour au Grade 0-1, puis reprendre le traitement avec $55 \text{ mg}/\text{m}^2$ de docétaxel.
- Pour toute apparition ultérieure de toxicité, ou toute toxicité de Grade 4, arrêter le traitement par docétaxel.

Pour les modifications de posologie du trastuzumab, voir le résumé des caractéristiques du produit.

En association avec le cisplatine et le 5 fluorouracile

Si un épisode de neutropénie compliquée (fébrile, prolongée ou infection neutropénique) survient malgré l'utilisation de G-CSF, la posologie de docétaxel devra être réduite de 75 à $60 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Si d'autres épisodes de neutropénie compliquée surviennent, la posologie de docétaxel devra être réduite de 60 à $45 \text{ mg}/\text{m}^2$.

En cas de thrombopénie de Grade 4, la posologie de docétaxel devra être réduite de 75 à $60 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Les administrations suivantes de docétaxel ne devront reprendre que si le nombre de polynucléaires neutrophiles est $>1500/\text{mm}^3$ et le nombre de plaquettes est $>100\ 000/\text{mm}^3$. Si ces toxicités hématologiques persistent le traitement devra être arrêté (cf. paragraphe 4.4).

En cas de toxicités, les ajustements posologiques des patients recevant du docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (5-FU) sont les suivantes :

Toxicité – grade	Ajustements posologiques
Diarrhée – grade 3	1 ^{er} épisode : réduction de 20% de la dose de 5-FU. 2 ^{ème} épisode : réduction de 20% de la dose de docétaxel.
Diarrhée – grade 4	1 ^{er} épisode : réduction de 20% de la dose de docétaxel et de 5-FU. 2 ^{ème} épisode : arrêt du traitement.
Stomatites/mucites – grade 3	1 ^{er} épisode : réduction de 20% de la dose de 5-FU. 2 ^{ème} épisode : arrêt définitif du 5-FU seulement. 3 ^{ème} épisode : réduction de 20% de la dose de docétaxel.
Stomatites/mucites – grade 4	1 ^{er} épisode : arrêt définitif du 5-FU seulement. 2 ^{ème} épisode : réduction de 20% de la dose de docétaxel.

Pour les ajustements posologiques du 5-fluorouracile et du cisplatine, se référer aux résumés des caractéristiques des produits.

Dans les études pivotales chez les patients traités par chimiothérapie d'induction pour un cancer des VADS, et ayant présenté une neutropénie compliquée (incluant neutropénie prolongée, neutropénie fébrile ou infection), une prophylaxie par G-CSF (ex : du 6^{ème} au 15^{ème} jour) était recommandée pour les cycles suivants.

Populations à risque :

Patients avec insuffisance hépatique :

D'après les données pharmacocinétiques relatives au docétaxel à 100 mg/m² administré en monothérapie, la dose de docétaxel recommandée chez les patients ayant des transaminases (ALAT et/ou ASAT) supérieures à 1,5 fois la LSN ainsi que des phosphatases alcalines supérieures à 2,5 fois la LSN, est de 75 mg/m² (cf. paragraphes 4.4 et 5.2). Chez les patients ayant une bilirubinémie >LSN et/ou des ASAT et ALAT 3,5 fois supérieures à la LSN ainsi que des phosphatases alcalines supérieures à 6 fois la LSN, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne doit pas être administré sauf s'il est strictement indiqué.

Dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique, en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile, l'étude pivotale a exclu les patients présentant un taux de transaminases (ASAT et/ou ALAT) >1,5 fois la LSN associé à des phosphatases alcalines >2,5 fois la LSN et un taux de bilirubine >1 fois la LSN : en conséquence pour ces patients, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne doit pas être administré sauf si il est strictement indiqué.

On ne dispose d'aucune donnée sur les insuffisants hépatiques traités par le docétaxel en association dans les autres indications.

Populations pédiatriques

La tolérance et l'efficacité de docétaxel dans le carcinome nasopharyngé chez des enfants âgés de plus d'un mois et de moins de 18 ans n'est pas encore établi.

L'utilisation de docétaxel dans les populations pédiatriques dans le cancer du sein, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de la prostate, le cancer gastrique, le cancer des voies aéro-digestives supérieures, n'incluant pas les cancers nasopharyngés type II et III peu différenciés, n'est pas pertinent.

Sujets âgés :

Au vu des données de pharmacocinétique de population, aucune précaution particulière n'est à prendre chez le sujet âgé.

En association avec la capécitabine, il est recommandé de réduire à 75% la dose initiale de capécitabine chez les sujets âgés de 60 ans ou plus (se reporter au résumé des caractéristiques du produit de capécitabine).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients dont le nombre initial de neutrophiles est $<1500/\text{mm}^3$.

Patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf. paragraphes 4.2 et 4.4).

Tenir compte également des contre-indications des spécialités associées au docétaxel.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour les cancers du sein et du poumon non à petites cellules, une prémédication par un corticoïde oral, tel que la dexaméthasone à raison de 16 mg par jour (par exemple: 8 mg 2 fois par jour) pendant 3 jours en commençant la veille de la perfusion du docétaxel, sauf contre-indication, peut réduire l'incidence et la sévérité de la rétention hydrique et la sévérité des réactions d'hypersensibilité. Pour le cancer de la prostate, la prémédication orale par la dexaméthasone est de 8 mg, 12 heures, 3 heures et 1 heure avant la perfusion de docétaxel (cf. paragraphe 4.2).

Hématologie

La neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquent observé avec le docétaxel. Le nadir a été observé en médiane 7 jours après le traitement mais cet intervalle peut être plus court chez les patients prétraités. Une surveillance fréquente de la formule sanguine doit être exercée chez tous les patients traités par le docétaxel. Le traitement par le docétaxel ne doit pas être repris tant que le nombre de neutrophiles n'est pas remonté $\geq 1500/\text{mm}^3$ (cf. paragraphe 4.2).

En cas de neutropénie sévère ($<500/\text{mm}^3$ durant 7 jours ou plus) pendant une cure de docétaxel, il est recommandé de réduire la dose lors des cures suivantes ou de prendre les mesures symptomatiques appropriées (cf. paragraphe 4.2).

Chez les patients traités par docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (protocole TCF), l'administration de G-CSF en prophylaxie permet de réduire la fréquence des neutropénies fébriles et des infections neutropéniques. Les patients traités selon le protocole TCF devront recevoir du G-CSF en prophylaxie pour diminuer le risque de survenue de neutropénies compliquées (neutropénie fébrile, prolongée ou infection neutropénique).

Les patients traités selon le protocole TCF devront faire l'objet d'une surveillance attentive (cf. paragraphes 4.2 et 4.8).

Chez les patients traités par docétaxel en association avec doxorubicine et cyclophosphamide (TAC), la neutropénie fébrile et/ou l'infection neutropénique surviennent à des taux plus faibles quand les patients ont reçu une prophylaxie primaire par G-CSF. Une prophylaxie primaire par G-CSF devrait être considérée chez des patients recevant le protocole TAC en traitement adjuvant du cancer du sein pour atténuer le risque de complications neutropéniques (neutropénie fébrile, neutropénie prolongée ou infection neutropénique). Les patients recevant le protocole TAC doivent avoir un suivi étroit (voir rubrique 4.2 et 4.8).

Réactions d'hypersensibilité

Les patients doivent être strictement surveillés en raison du risque de réactions d'hypersensibilité, particulièrement pendant la première et la seconde perfusion. Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir dans les minutes qui suivent le début d'une perfusion du docétaxel ; pour cette raison le matériel médical approprié doit être disponible pour traiter l'hypotension et le bronchospasme. Les manifestations mineures, comme les bouffées vasomotrices ou les réactions cutanées localisées, ne justifient pas l'interruption du traitement. En revanche, les réactions sévères, telles une hypotension sévère, un bronchospasme ou un rash/érythème généralisé, imposent l'arrêt immédiat du docétaxel et l'instauration d'un traitement symptomatique. Le docétaxel ne doit pas être réadministré aux patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité sévères.

Réactions cutanées

Des cas d'érythèmes cutanés localisés aux extrémités (paumes des mains et plantes des pieds), accompagnés d'œdème et suivis de desquamation ont été observés. Des symptômes sévères tels que des éruptions suivies de desquamation conduisant à l'interruption temporaire ou définitive du traitement par le docétaxel ont été rapportés (cf. paragraphe 4.2).

Rétention liquidienne

Les patients présentant une rétention liquidienne sévère telle qu'épanchement pleural, épanchement cardiaque et ascite devront être particulièrement surveillés.

Affections respiratoires

Des cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë, de pneumonie/pneumopathie interstitielle, d'atteinte pulmonaire interstitielle, de fibrose pulmonaire et d'insuffisance respiratoire, parfois d'évolution fatale, ont été rapportés. Des cas de pneumopathie radio-induite ont été rapportés chez des patients traités de manière concomitante par radiothérapie.

En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes pulmonaires, il est conseillé de mettre en place une surveillance étroite, d'effectuer rapidement un examen et de débiter un traitement approprié. Il est recommandé d'interrompre le traitement par docétaxel jusqu'à l'établissement d'un diagnostic. Le recours précoce aux soins de support peut contribuer à l'amélioration de l'état du patient. Le bénéfice de la reprise du docétaxel doit être soigneusement évalué.

Patients avec insuffisance hépatique

Chez les patients traités par le docétaxel à 100 mg/m² en monothérapie et présentant des taux de transaminases (ALAT et/ou ASAT) supérieurs à 1,5 fois la LSN ainsi que des taux sériques de phosphatases alcalines supérieurs à 2,5 fois la LSN, le risque de développer des effets indésirables sévères tels que décès toxiques, incluant septicémies et hémorragies gastro-intestinales qui peuvent être fatales, neutropénie fébrile, infections, thrombocytopénies, stomatites et asthénie, est augmenté. En conséquence, la dose recommandée de docétaxel chez les patients ayant un bilan de la fonction hépatique élevé (BFH) est de 75 mg/m² et un bilan de la fonction hépatique (BFH) doit être fait en début de traitement et avant chaque cure (cf. paragraphe 4.2).

Chez les patients avec une bilirubinémie >LSN et/ou des ALAT et ASAT 3,5 fois supérieures à la LSN avec des phosphatases alcalines supérieures à 6 fois la LSN, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne devrait pas être administré sauf s'il est strictement indiqué.

Dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique en association avec le cisplatine et le 5 fluorouracile, l'étude pivotale a exclu les patients présentant un taux de transaminases (ASAT et/ou ALAT) >1,5 fois la LSN associé à des phosphatases alcalines >2,5 fois la LSN et un taux de bilirubine > 1 fois la LSN : en conséquence pour ces patients, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne devrait pas être administré sauf si il est strictement indiqué.

On ne dispose d'aucune donnée sur les insuffisants hépatiques traités par le docétaxel en association dans les autres indications.

Patients avec insuffisance rénale

Il n'existe aucune donnée disponible chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère traités par docétaxel.

Système nerveux

L'apparition d'une neurotoxicité périphérique sévère impose une réduction de la dose (cf. paragraphe 4.2).

Toxicité cardiaque

Une insuffisance cardiaque a été observée chez des patientes recevant du docétaxel en association avec du trastuzumab, en particulier après une chimiothérapie contenant une anthracycline (doxorubicine ou épirubicine). Celle-ci peut être modérée à sévère, voire même d'issue fatale (cf. paragraphe 4.8).

Quand les patientes sont susceptibles d'être traitées par le docétaxel en association avec le trastuzumab, elles doivent bénéficier d'une évaluation cardiaque avant traitement. La fonction cardiaque doit être surveillée pendant le traitement (ex : tous les trois mois) pour permettre d'identifier les patientes susceptibles de développer un dysfonctionnement cardiaque. Pour plus de détails, voir le résumé des caractéristiques du produit de trastuzumab.

Affections oculaires

Des cas d'œdème maculaire cystoïde (OMC) ont été rapportés chez des patients traités par docétaxel. Les patients présentant des troubles de la vision doivent réaliser un examen ophtalmologique rapide et complet. En cas de diagnostic d'OMC, le traitement par docétaxel devra être arrêté et un traitement approprié devra être initié (voir rubrique 4.8).

Divers

Des mesures contraceptives doivent être prises à la fois chez les hommes et les femmes en cours de traitement et poursuivies chez les hommes au moins 6 mois après la fin du traitement (voir rubrique 4.6).

L'administration concomitante du docétaxel et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, téliithromycine et voriconazole) devrait être évitée (voir rubrique 4.5).

Précautions particulières pour l'utilisation en traitement adjuvant du cancer du sein

Neutropénie compliquée

Chez les patientes ayant présenté une neutropénie compliquée (une neutropénie prolongée, une neutropénie fébrile ou une infection), l'utilisation de G-CSF et une réduction de dose devraient être envisagées (cf. paragraphe 4.2).

Effets gastro-intestinaux

Des symptômes tels que douleurs et sensibilité abdominales précoces, fièvre, diarrhée, avec ou sans neutropénie, peuvent être des manifestations précoces d'une toxicité gastro-intestinale sévère et doivent être évalués et traités rapidement.

Insuffisance cardiaque congestive (ICC)

Les patientes doivent être surveillées pour des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive pendant le traitement et pendant la période de suivi. Chez les patientes traitées par TAC pour un cancer du sein présentant un envahissement ganglionnaire, il a été montré que le risque d'ICC était plus élevé la première année après le traitement (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Leucémie

Chez les femmes traitées par docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide (TAC), le risque de développer une myélodysplasie secondaire ou une leucémie myéloïde nécessite un suivi hématologique.

Patientes présentant au moins 4 ganglions envahis

Comme le bénéfice observé chez les patientes présentant au moins 4 ganglions envahis n'était pas statistiquement significatif sur la survie sans maladie (SSM) et la survie globale (SG), le rapport bénéfice/risque positif de TAC chez les patientes ayant au moins 4 ganglions envahis n'a pas été complètement démontré par l'analyse finale (cf. paragraphe 5.1.).

Sujets âgés

Il existe des données limitées disponibles sur l'utilisation du docétaxel en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide chez des patientes de plus de 70 ans.

Dans une étude dans le cancer de la prostate sur les 333 patients traités avec docétaxel toutes les 3 semaines, 209 patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 68 patients étaient âgés de plus de 75 ans. Chez les patients traités par docétaxel toutes les trois semaines, le taux d'incidence d'altérations des ongles attribués au médicament était supérieur d'au moins 10% chez les patients âgés de 65 ans ou plus, au taux observé chez les sujets plus jeunes.

Les taux d'incidence des cas de fièvre, diarrhée, anorexie et œdème périphérique attribués au médicament étaient supérieurs d'au moins 10% chez les patients de 75 ans et plus, aux taux observés chez les sujets de moins de 65 ans.

Dans une étude sur le cancer gastrique, sur les 300 patients (221 patients en phase III et 79 patients en phase II) traités par docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile, 74 patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 4 patients étaient âgés de 75 ans ou plus. L'incidence des effets indésirables graves était supérieure chez les patients âgés comparés aux patients plus jeunes. L'incidence des effets indésirables suivants (quel que soit le grade) léthargie, stomatites, infections était supérieure d'au moins 10% chez les patients âgés de 65 ans ou plus par rapport à celle observée chez les sujets plus jeunes.

Les patients âgés traités avec le protocole TCF feront l'objet d'une surveillance attentive.

Excipients

Ce médicament contient 50% (en volume) d'éthanol (alcool), c.-à-d. jusqu'à 1,58 g (2 ml) par flacon, équivalent à 40 ml de bière ou 17 ml de vin par flacon.

Délétère pour les personnes souffrant d'alcoolisme.

A prendre en compte chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les groupes de patients à haut risque tels que les patients atteints de troubles hépatiques ou d'épilepsie.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut altérer les effets des autres médicaments.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut avoir un effet sur la capacité des patients à conduire ou utiliser des machines.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Des études *in vitro* ont montré que le métabolisme du docétaxel peut être modifié par l'administration concomitante de composés qui induisent, inhibent ou sont métabolisés par (et ceux inhibant de manière compétitive) le cytochrome P450-3A tels que : la ciclosporine, le kétoconazole et l'érythromycine. La prudence s'impose donc en cas de traitement simultané par le docétaxel et l'un de ces composés du fait de la possibilité d'interactions significatives.

En cas d'association à des inhibiteurs du CYP3A4, la survenue d'effets indésirables liés au docétaxel peut s'accroître, conséquence d'une réduction du métabolisme. Si l'utilisation concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, téli-thromycine et voriconazole) ne peut pas être évitée, une surveillance clinique étroite est justifiée et une adaptation de la dose de docétaxel peut être appropriée (voir rubrique 4.4). Dans une étude pharmacocinétique menée chez 7 patients, la co-

administration de docétaxel avec le kétoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4, a conduit à une diminution significative de la clairance de docétaxel de 49%.

La pharmacocinétique du docétaxel en présence de la prednisone a été étudiée chez les patients atteints de cancer de la prostate. Le docétaxel est métabolisé par le cytochrome CYP3A4 et la prednisone est connue pour induire le CYP3A4. Aucun effet statistiquement significatif de la prednisone sur la pharmacocinétique du docétaxel n'a été observé.

Le docétaxel se lie fortement aux protéines plasmatiques (>95%). Bien que les interactions éventuelles *in vivo* du docétaxel et de médicaments administrés simultanément n'aient pas été étudiées formellement, les interactions *in vitro* avec des agents fortement liés aux protéines, comme l'érythromycine, la diphenhydramine, le propranolol, la propafénone, la phénytoïne, les salicylés, le sulfaméthoxazole et le valproate de sodium, n'ont pas affecté la liaison du docétaxel aux protéines plasmatiques. La dexaméthasone n'a pas davantage affecté la liaison du docétaxel aux protéines plasmatiques. Le docétaxel n'a pas eu d'influence sur la liaison de la digitoxine.

Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel, de la doxorubicine et du cyclophosphamide ne sont pas modifiés par leur co-administration. Des données limitées d'une étude non contrôlée ont suggéré une interaction entre le docétaxel et le carboplatine. Associé au docétaxel, la clairance du carboplatine est supérieure de 50% par rapport aux valeurs observées précédemment pour le carboplatine en monothérapie.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune information sur l'utilisation du docétaxel chez la femme enceinte n'est disponible. Le docétaxel s'est révélé embryotoxique et fœtotoxique chez le lapin et le rat, et réduit la fertilité chez le rat. Comme d'autres médicaments cytotoxiques, le docétaxel peut entraîner des dommages fœtaux quand il est administré à la femme enceinte. Par conséquent, le docétaxel ne doit pas être administré au cours de la grossesse sauf si clairement indiqué.

Les femmes en âge de procréer sous docétaxel doivent éviter de tomber enceinte et informer immédiatement le médecin si cela arrivait.

Allaitement

Le docétaxel est une substance lipophile mais le passage du docétaxel dans le lait maternel n'est pas connu. Par conséquent, étant donné les risques d'effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement devra être arrêté, durant le traitement par le docétaxel.

Contraception chez les hommes et les femmes

Une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement.

Fertilité

Les études précliniques montrent que le docétaxel a des effets génotoxiques et peut altérer la fertilité masculine (voir rubrique 5.3).

Par conséquent, il est déconseillé aux hommes traités par docétaxel de procréer pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après. Il est conseillé de se renseigner sur la conservation du sperme avant le traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance pour toutes les indications

Des réactions indésirables considérées comme étant liées de façon possible ou probable à l'administration de docétaxel ont été rapportées chez :

- 1312 et 121 patients ayant reçu respectivement 100 mg/m² et 75 mg/m² de docétaxel en monothérapie.
- 258 patients ayant reçu du docétaxel en association avec la doxorubicine.
- 406 patients ayant reçu du docétaxel en association avec le cisplatine.
- 92 patientes ayant reçu du docétaxel en association avec le trastuzumab.
- 255 patients ayant reçu du docétaxel en association avec la capécitabine.
- 332 patients ayant reçu du docétaxel en association avec la prednisone ou la prednisolone (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés).
- 1276 patientes (744 et 532 respectivement dans les études TAX 316 et GEICAM 9805) ayant reçu du docétaxel en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés ci-dessous).
- 300 patients présentant un adénocarcinome gastrique (221 patients en phase III et 79 patients en phase II) ayant reçu du docétaxel en association avec le cisplatine et le 5 fluorouracile (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés ci-dessous).
- 174 et 251 patients présentant un cancer des voies aéro-digestives supérieures et traités par docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés ci-dessous).

Ces événements ont été décrits en utilisant les Critères Communs de Toxicité NCI (grade 3 = G3 ; grade 3-4 = G3/4 ; grade 4 = G4) ainsi que les termes COSTART et MedRA. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de l'utilisation du docétaxel en monothérapie sont : neutropénie (réversible et non cumulative ; la médiane d'apparition du nadir ainsi que la durée médiane de neutropénie sévère ($< 500/\text{mm}^3$) ont été de 7 jours), anémie, alopecie, nausées, vomissements, stomatites, diarrhées et asthénie.

La sévérité des effets indésirables du docétaxel peut être majorée lors de l'association avec d'autres cytotoxiques.

Pour l'association avec le trastuzumab, sont présentés les effets indésirables (tous grades) rapportés dans au moins 10% des cas. Une augmentation de l'incidence des effets indésirables graves (40% vs. 31%) et des effets indésirables de grade 4 (34% vs. 23%) a été observée pour l'association avec le trastuzumab par rapport au docétaxel en monothérapie.

Pour l'association avec la capécitabine, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) dans un essai de phase III chez des patientes traitées pour un cancer du sein après échec d'un traitement avec une anthracycline sont présentés (voir résumé des caractéristiques de la capécitabine).

Les effets indésirables suivants ont été fréquemment observés avec docétaxel :

Affections du système immunitaire :

Des réactions d'hypersensibilité sont généralement survenues dans les minutes qui suivaient le début d'une perfusion de docétaxel et étaient habituellement légères à modérées. Les symptômes les plus fréquemment rapportés ont été des flushs, des éruptions avec ou sans prurit, une sensation de constriction thoracique, des lombalgies, une dyspnée et une fièvre ou des frissons. Des réactions intenses étaient caractérisées par une hypotension et/ou un bronchospasme ou un rash/érythème généralisé (cf. paragraphe 4.4).

Affections du système nerveux :

L'apparition d'une neurotoxicité périphérique sévère nécessite une réduction de dose (cf. paragraphes 4.2 et 4.4).

Les signes neurosensoriels légers à modérés sont caractérisés par des paresthésies, des dysesthésies ou des sensations douloureuses à type de brûlure. Les manifestations neuromotrices sont principalement caractérisées par une faiblesse.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Des réactions cutanées réversibles ont été observées et étaient généralement considérées comme légères à modérées. Les réactions ont été caractérisées par un rash avec des éruptions localisées principalement au niveau des pieds et des mains (incluant des syndromes mains-pieds sévères) mais également au niveau des bras, du visage ou du thorax, et fréquemment associées à un prurit. Ces éruptions sont généralement survenues dans la semaine suivant la perfusion du docétaxel. Des symptômes sévères tels que des éruptions suivies d'une desquamation, conduisant rarement à l'interruption provisoire ou définitive du traitement par le docétaxel, ont été moins fréquemment rapportés (cf. paragraphes 4.2 et 4.4). Des troubles unguéaux sévères sont caractérisés par une hypo ou une hyperpigmentation des ongles et parfois une douleur et une onycholyse.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Les réactions au site d'injection étaient généralement mineures et se manifestaient par une hyperpigmentation, une inflammation, une rougeur ou une sécheresse de la peau, une phlébite ou une extravasation et une tuméfaction de la veine.

La rétention hydrique peut se traduire par un œdème périphérique et, moins fréquemment, un épanchement pleural, un épanchement péricardique, une ascite et une prise de poids. L'œdème périphérique débute généralement au niveau des membres inférieurs et peut se généraliser avec une prise de poids de 3 kg ou plus. La rétention hydrique est cumulative en incidence et en sévérité (cf. paragraphe 4.4).

Tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour Docétaxel 100 mg/m² en monothérapie

Base de données MeDRA des classes de systèmes d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infections (G3/4: 5,7%; incluant septicémie et pneumonie, d'évolution fatale dans 1,7% des cas)	Infection associée à une neutropénie de grade 4 (G3/4: 4,6%)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4: 76,4%); Anémie (G3/4: 8,9%); Neutropénie fébrile	Thrombopénie (G4: 0,2%)	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4: 5,3%)		

Base de données MeDRA des classes de systèmes d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie		
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3: 4,1%); Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 4%) ; Dysgueusie (sévère 0,07%)		
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 0,7%)	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires		Hypotension; Hypertension; Hémorragie	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée (sévère : 2,7%)		
Affections gastro-intestinales	Stomatite (G3/4: 5,3%); Diarrhée (G3/4: 4%); Nausées (G3/4: 4%); Vomissements (G3/4: 3%)	Constipation (sévère: 0,2%); Douleur abdominale (sévère: 1%); Hémorragies gastro-intestinales (sévère: 0,3%)	Œsophagite (sévère: 0,4%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Réactions cutanées (G3/4: 5,9%); Altération des ongles (sévère : 2,6%)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (sévère : 1,4%)	Arthralgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique (sévère: 6,5%); Asthénie (sévère: 11,2%); Douleurs	Réaction au site d'injection; Douleur thoracique d'origine non cardiaque (sévère: 0,4%)	
Investigations		Elévation de la bilirubine (G3/4 <5%); Elévation des phosphatases alcalines (G3/4 <4%); Elévation des ASAT (G3/4 <3%); Elévation des ALAT (G3/4 <2%)	

Description de certains effets indésirables dans le cancer du sein pour Docétaxel 100 mg/m² en monothérapie

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Rare : épisodes hémorragiques associés à des thrombopénies de grade 3/4.

Affections du système nerveux :

Les données sur la réversibilité sont disponibles pour 35,3% des patients ayant eu des manifestations neurotoxiques à la suite du traitement par docétaxel en monothérapie à raison de 100 mg/m². Ces effets ont été spontanément réversibles dans les 3 mois.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Très rare : 1 cas d'alopécie non réversible à la fin de l'étude. 73% des réactions cutanées ont été réversibles dans les 21 jours.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Pour la rétention hydrique, la dose cumulative médiane à l'arrêt du traitement était supérieure à 1 000 mg/m² et le temps médian de réversibilité était de 16,4 semaines (intervalle de 0 à 42 semaines). L'apparition de la rétention hydrique modérée à sévère est retardée (dose cumulative médiane : 818,9 mg/m²) chez les patients ayant reçu une prémédication par rapport aux patients qui n'en ont pas reçu (dose cumulative médiane : 489,7 mg/m²) ; toutefois, cette manifestation a été rapportée chez certains patients pendant les premiers cycles de traitement.

Tableau des effets indésirables dans le cancer du poumon non à petites cellules pour Docétaxel 75 mg/m² en monothérapie

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations	Infections (G3/4: 5%)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4: 54,2%); Anémie (G3/4: 10,8%); Thrombopénie (G4: 1,7%)	Neutropénie fébrile
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (jamais sévère)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: 0,8%)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 2,5%)
Affections cardiaques		Arythmie (jamais sévère);
Affections vasculaires		Hypotension
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 3,3%); Stomatite (G3/4: 1,7%); Vomissements (G3/4: 0,8%); Diarrhée (G3/4: 1,7%)	Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Réactions cutanées (G3/4: 0,8%)	Altération des ongles (sévere : 0,8%)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (sévere : 12,4%); Rétention hydrique (sévere: 0,8%); Douleurs	
Investigations		Elévation de la bilirubine (G3/4 <2%)

Tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour Docétaxel 75 mg/m² en association avec la doxorubicine

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infection (G3/4: 7,8%)		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4: 91,7%); Anémie (G3/4: 9,4%); Neutropénie fébrile; Thrombopénie (G4: 0,8%)		
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (G3/4: 1,2%)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3: 0,4%)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 0,4%)	
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque; Arythmie (jamais sévère)	
Affections vasculaires			Hypotension
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 5%); Stomatite (G3/4: 7,8%); Diarrhée (G3/4: 6,2%); Vomissements (G3/4: 5%); Constipation		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Altération des ongles (sévere: 0,4%); Réactions cutanées (jamais sévères)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (sévere : 8,1%); Rétention hydrique (sévere: 1.2%); Douleurs	Réactions au site d'injection	
Investigations		Augmentation de la bilirubine (G3/4<2,5%); Augmentation des phosphatases alcalines (G3/4<2,5%)	Augmentation des ASAT (G3/4<1%); Augmentation des ALAT (G3/4<1%)

Tableau des effets indésirables dans le cancer du poumon non à petites cellules pour Docétaxel 75 mg/m² en association avec le cisplatine

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infection (G3/4: 5,7%)		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4: 51,5%); Anémie (G3/4: 6,9%); Thrombopénie (G4:0,5%)	Neutropénie fébrile	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4: 2,5%)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie		
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3: 3,7%); Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 2%)		
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 0,7%)	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires		Hypotension (G3/4: 0,7%)	
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 9,6%); Vomissements (G3/4: 7,6%); Diarrhée (G3/4: 6,4 %); Stomatite (G3/4: 2%)	Constipation	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Altération des ongles (sévère : 0,7%); Réactions cutanées (G3/4: 0,2%)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (sévère: 0,5%)		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (sévère : 9,9%); Rétention hydrique (sévère: 0,7%); Fièvre (G3/4: 1,2%)	Réactions au site d'injection; Douleurs	
Investigations		Augmentation de la bilirubine (G3/4: 2,1%); Augmentation des ALAT (G3/4 : 1,3%)	Augmentation des ASAT (G3/4 : 0,5%); Augmentation des phosphatases alcalines (G3/4 : 0,3%)

Tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour Docétaxel 100 mg/m² en association avec le trastuzumab

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4: 32%); Neutropénie fébrile (incluant la neutropénie associée à de la fièvre et à l'utilisation d'antibiotiques) ou neutropénie avec sepsis	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	
Affections psychiatriques	Insomnie	
Affections du système nerveux	Paresthésie; Céphalée; Dysgueusie; Hypoesthésie	
Affections oculaires	Augmentation du larmoiement ; Conjonctivite	
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	Lymphœdème	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Epistaxis; Douleurs pharyngo-laryngée; Rhinopharyngite; Dyspnée; Toux; Rhinorrhée	
Affections gastro-intestinales	Nausées; Diarrhée; Vomissements; Constipation; Stomatite; Dyspepsie; Douleurs abdominales	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Erythème; Rash; Altération des ongles	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie; Arthralgie; Douleurs des extrémités; Douleurs osseuses, Douleurs dorsales	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie; Œdème périphérique; Fièvre; Fatigue; Inflammation des muqueuses; Douleurs; syndrome pseudo-grippal; Douleur thoracique; Frissons	Léthargie
Investigations	Augmentation du poids	

Description de certains effets indésirables dans le cancer du sein pour Docétaxel 100 mg/m² en association avec le trastuzumab

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Très fréquent : la toxicité hématologique a été plus élevée chez les patientes recevant du trastuzumab et du docétaxel que chez celles recevant du docétaxel seul (neutropénie G 3/4 : 32% vs.22%, selon les critères NCI-CTC). Il est possible que ces chiffres soient sous-estimés puisque selon la formule sanguine au nadir, le docétaxel en monothérapie à la dose de 100 mg/m² est connu pour provoquer une neutropénie chez 97% des patients, 76% de grade 4. L'incidence des neutropénies fébriles/ neutropénie avec sepsis était également augmentée chez les patientes traitées par le trastuzumab en association au docétaxel par rapport à celles traitées par le docétaxel seul (23% vs. 17%).

Affections cardiaques :

Une insuffisance cardiaque symptomatique a été rapportée chez 2,2% des patientes ayant reçu du docétaxel associé au trastuzumab, par rapport à 0% des patientes ayant reçu du docétaxel seul.

Dans le bras docétaxel associé au trastuzumab, 64% des patientes avaient reçu auparavant une anthracycline en traitement adjuvant, par rapport à 55% dans le bras docétaxel seul.

Tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour Docétaxel 75 mg/m² en association avec la capécitabine

Base de données MedRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations		Candidoses buccales (G3/4: <1%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4: 63%); Anémie (G3/4: 10%)	Thrombopénie (G3/4: 3%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 1%); Diminution de l'appétit	Déshydratation (G3/4: 2%)
Affections du système nerveux	Dysgueusie (G3/4: <1%); Paresthésie (G3/4: <1%)	Vertiges ; Céphalées (G3/4: <1%); Neuropathie périphérique
Affections oculaires	Augmentation du larmoiement	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleurs pharyngo-laryngées (G3/4: 2%)	Dyspnée (G3/4: 1%); Toux (G3/4: <1%); Epistaxis (G3/4: <1%)
Affections gastro-intestinales	Stomatite (G3/4: 18%); Diarrhée (G3/4: 14%); Nausées (G3/4: 6%); Vomissements (G3/4: 4%); Constipation (G3/4: 1%); Douleurs abdominales (G3/4: 2%); Dyspepsie	Douleurs épigastriques; Sécheresse de la bouche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Syndrome main-pieds (G3/4: 24%) ; Alopécie (G3/4: 6%); Altération des ongles (G3/4: 2%)	Dermatites; Eruption érythémateuse (G3/4: <1%); Décoloration des ongles; Onycholyse (G3/4: 1%)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (G3/4: 2%); Arthralgie (G3/4: 1%)	Douleurs des extrémités (G3/4: <1%); Douleurs dorsales (G3/4: 1%);
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (G3/4: 3%); Fièvre (G3/4: 1%); Fatigue/ faiblesse (G3/4: 5%); Œdème périphérique (G3/4: 1%);	Léthargie; Douleurs
Investigations		Diminution du poids; Augmentation de la bilirubine (G3/4 : 9%)

Tableau des effets indésirables dans le cancer de la prostate pour Docétaxel 75 mg/m² en association avec la prednisone ou la prednisolone

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations	Infection (G3/4: 3,3%)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4: 32%); Anémie (G3/4: 4,9%)	Thrombopénie; (G3/4: 0,6%); Neutropénie fébrile
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (G3/4: 0,6%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 0,6%)	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: 1,2%); Dysgueusie (G3/4: 0%)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 0%)
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement (G3/4: 0,6%)
Affections cardiaques		Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (G3/4: 0,3%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspnée (G3/4: 0,6%); Toux (G3/4: 0%)
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 2,4%); Diarrhée (G3/4: 1,2%); Stomatite/Pharyngite (G3/4: 0,9%); Vomissements (G3/4: 1,2%)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Altération des ongles (jamais sévère)	Eruption avec desquamation (G3/4: 0,3%)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie (G3/4: 0,3%); Myalgie (G3/4: 0,3%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue (G3/4: 3,9%); Rétention hydrique (sévère : 0,6%)	

Tableau des effets indésirables pour le traitement adjuvant avec Docétaxel 75 mg/m² en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide chez des patients avec cancer du sein avec envahissement ganglionnaire (TAX 316) et sans envahissement ganglionnaire (GEICAM 9805) – données poolées

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infection (G3/4: 2,4%); Infection neutropénique (G3/4 : 2,6%).		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie (G3/4: 3%); Neutropénie (G3/4: 59,2%); Thrombopénie (G3/4: 1,6%); Neutropénie fébrile (G3/4 : non déterminé)		
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (G3/4: 0,6%)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 1,5%)		
Affections du système nerveux	Dysgueusie (G3/4: 0,6%); Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: <0,1%)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 0%);	Syncope (G3/4: 0%) Neurotoxicité (G3/4 : 0%) Somnolence (G3/4 : 0%)
Affections oculaires	Conjonctivite (G3/4: <0,1%)	Larmoiement (G3/4: <0,1%);	
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 0,2%);	
Affections vasculaires	Vasodilatation (G3/4: 0,5%);	Hypotension (G3/4: 0%) Phlébite (G3/4: 0%)	Lymphœdème (G3/4: 0%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux (G3/4: 0%)	
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 5,0%); Stomatite (G3/4: 6,0%); Vomissements (G3/4: 4,2%); Diarrhées (G3/4: 3,4%); Constipation (G3/4: 0,5%)	Douleurs abdominales (G3/4: 0,4%)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (persistante : <3%); Toxicité cutanée (G3/4: 0,6%); Altération des ongles (G3/4: 0,4%)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (G3/4: 0,7%); Arthralgie (G3/4: 0,2%)		

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein	Aménorrhée (G3/4: non déterminé);		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (G3/4: 10,0%); Fièvre (G3/4: non déterminé); Œdème périphérique (G3/4: 0,2%)		
Investigations		Prise de poids (G3/4: 0%) Perte de poids ((G3/4: 0,2%);	

Description de certains effets indésirables pour le traitement adjuvant avec Docétaxel 75 mg/m² en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide chez des patients avec cancer du sein avec envahissement ganglionnaire (TAX 316) et sans envahissement ganglionnaire (GEICAM 9805)

Affections du système nerveux :

Sur 84 patientes ayant présenté une neuropathie sensitive périphérique à la fin de la chimiothérapie, dans l'étude cancer du sein avec envahissement ganglionnaire (TAX316), les troubles neurosensoriels persistaient encore chez 10 patientes après le suivi.

Affections cardiaques :

Dans l'étude TAX316, 26 patientes dans le bras TAC (3,5%) et 17 patientes dans le bras FAC (2,3%) présentaient une insuffisance cardiaque congestive. Une insuffisance cardiaque congestive a été diagnostiquée chez toutes les patientes, plus de 30 jours après la période de traitement, à l'exception d'une patiente dans chaque bras. Deux patientes dans le bras TAC et 4 patientes dans le bras FAC sont décédées à cause d'une insuffisance cardiaque.

Dans l'étude GEICAM 9805, 3 patientes (0,6%) dans le bras TAC et 3 patientes (0,6%) dans le bras FAC ont développé une insuffisance cardiaque congestive pendant la période de suivi. Une patiente dans le bras TAC est décédée à cause d'une cardiomyopathie dilatée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Dans l'étude TAX316, des alopecies persistantes ont été rapportées pendant la période de suivi après la fin de la chimiothérapie, chez 687 des 744 patientes TAC et chez 645 des 736 patientes FAC. A la fin de la période de suivi (temps réel médian de période de suivi de 96 mois), l'alopecie persistait chez 29 patientes TAC (3,9%) et chez 16 patientes FAC (2,2%).

Dans l'étude GEICAM 9805, des alopecies ont persisté pendant la période de suivi (temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois) et perduraient chez 49 patientes (9,2%) dans le bras TAC et chez 35 patientes (6,7%) dans le bras FAC. Des alopecies liées au traitement étudié ont débuté ou se sont aggravées pendant la période de suivi chez 42 patientes (7,9%) dans le bras TAC et chez 30 patientes (5,8%) dans le bras FAC.

Affections des organes de reproduction et du sein :

Dans l'étude TAX316, sur les 202 patientes ayant présenté une aménorrhée à la fin de la chimiothérapie, l'aménorrhée persistait encore chez 121 patientes après le suivi.

Dans l'étude GEICAM 9805, une aménorrhée a persisté pendant la période de suivi (temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois) et perdurait chez 18 patientes (3,4%) dans le bras TAC et chez 5 patientes (1,0%) dans le bras FAC.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Dans l'étude TAX316, sur les 119 patientes ayant présenté un œdème périphérique dans le bras TAC, l'œdème périphérique persistait encore chez 19 patientes et sur les 23 patientes ayant présenté un

œdème périphérique dans le bras FAC, l'œdème périphérique persistait encore chez 4 patientes. Dans l'étude GEICAM 9805, un lymphœdème persistait chez 4 des 5 patientes dans le bras TAC et chez 1 des 2 patientes dans le bras FAC à l'arrêt de la chimiothérapie et ne s'est pas résorbé pendant la période de suivi (temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois). Une asthénie a persisté pendant la période de suivi (temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois) et perdurait chez 12 patientes (2,3%) dans le bras TAC et chez 4 patientes (0,8%) dans le bras FAC.

Leucémie aiguë / Syndrome myélodysplasique

Après un suivi de 10 ans dans l'étude TAX316, une leucémie aiguë a été rapportée chez 4 patientes TAC sur 744 et chez 1 patiente FAC sur 736. Un syndrome myélodysplasique a été rapporté chez 2 patientes TAC sur 744 et 1 patiente FAC sur 736.

Après un suivi de 10 ans dans l'étude GEICAM 9805, 1 patiente sur 532 présentait une leucémie aiguë dans le bras TAC (0,2%). Aucun cas n'a été rapporté chez des patientes du bras FAC. Aucun syndrome myélodysplasique n'a été diagnostiqué dans l'un des deux groupes de traitement.

Complications neutropéniques

Le tableau ci-dessous montre que l'incidence des neutropénies de Grade 4, des neutropénies fébriles et des infections neutropéniques diminue chez des patientes ayant reçu une prophylaxie primaire par G-CSF après amendement du protocole, rendant cette prophylaxie obligatoire dans le groupe TAC – Etude GEICAM.

Les complications neutropéniques chez des patientes recevant le protocole TAC avec ou sans prophylaxie primaire par G-CSF (GEICAM 9805).

	Sans prophylaxie primaire par G-CSF (n=111) n(%)	Avec prophylaxie primaire par G-CSF (n=421) n(%)
Neutropénie (Grade 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Neutropénie fébrile	28 (25,2)	23 (5,5)
Infection neutropénique	14 (12,6)	21 (5,0)
Infection neutropénique (Grade 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tableau des effets indésirables dans l'adénocarcinome gastrique pour Docétaxel 75 mg/m² en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations	Infection neutropénique; Infection (G3/4: 11,7%)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie (G3/4: 20,9%); Neutropénie (G3/4: 83,2%); Thrombopénie (G3/4: 8,8%); Neutropénie fébrile	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4: 1,7%)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 11,7%)	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: 8,7%)	Vertiges (G3/4: 2,3%); Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 1,3%)
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement (G3/4: 0%)
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Troubles de l'audition (G3/4: 0%)
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 1,0%)
Affections gastro-intestinales	Diarrhée (G3/4: 19,7%); Nausées (G3/4: 16%); Stomatite (G3/4: 23,7%); Vomissements (G3/4: 14,3%)	Constipation (G3/4: 1,0 %); Douleurs gastro-intestinales (G3/4: 1,0%); Œsophagite/dysphagie/odynophagie (G3/4: 0,7%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (G3/4: 4,0%)	Rash, démangeaison (G3/4: 0,7%); Altération des ongles (G3/4: 0,7%); Desquamation (G3/4: 0%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Léthargie (G3/4: 19,0%); Fièvre (G3/4: 2,3%); Rétention hydrique (sévère/menaçant le pronostic vital: 1%)	

Description de certains effets indésirables dans l'adénocarcinome gastrique pour Docétaxel 75 mg/m² en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile

Affections hématologiques et du système lymphatique :

La neutropénie fébrile et l'infection neutropénique surviennent respectivement chez 17,2% et 13,5% des patients sans tenir compte de l'utilisation du G-CSF. Le G-CSF a été utilisé en prophylaxie secondaire chez 19,3% des patients (10,7% des cycles de chimiothérapie). La neutropénie fébrile et l'infection neutropénique surviennent respectivement chez 12,1% et 3,4% des patients ayant reçu du G-CSF en prophylaxie et chez 15,6% et 12,9% des patients n'ayant pas reçu de G-CSF (cf. paragraphe 4.2).

Tableau des effets indésirables dans le cancer des voies aéro-digestives supérieures pour Docétaxel 75 mg/m² en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX323)

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infections (G3/4: 6,3%) ; Infections neutropéniques		
Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes)		Douleur cancéreuse (G3/4: 0,6%)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4: 76,3%) ; Anémie (G3/4: 9,2%) ; Thrombopénie (G3/4: 5,2%)	Neutropénie fébrile	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (jamais sévère)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4 : 0,6%)		
Affection du système nerveux	Dysgueusie/Parosmie ; Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: 0,6%)	Vertige	
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement ; Conjonctivite	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Troubles de l'audition	
Affections cardiaques		Ischémie myocardique (G3/4: 1,7%)	Arythmie (G3/4: 0,6%)
Affections vasculaires		Troubles veineux (G3/4 : 0,6%)	
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 0,6%) ; Stomatite (G3/4: 4,0%) ; Diarrhées (G3/4: 2,9%) ; Vomissements (G3/4: 0,6%)	Constipation ; Œsophagite/dysphagie/odynophagie (G3/4 : 0,6%) ; Douleur abdominale ; Dyspepsie ; Hémorragie gastro-intestinale (G3/4: 0,6%)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (G3/4: 10,9%)	Rash avec prurit ; Peau sèche ; Desquamation (G3/4: 0,6%)	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgies (G3/4: 0,6%)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Léthargie (G3/4 : 3,4%) ; Fièvre (G3/4: 0,6%) ; Rétention hydrique ; Œdème		
Investigations		Augmentation du poids	

- Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX324)

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infection (G3/4: 3,6%)	Infection avec neutropénie	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisé (incluant kystes et polypes)		Douleur cancéreuse (G3/4: 1,2%)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4: 83,5%); anémie (G3/4 : 12,4%); thrombopénie (G3/4: 4,0%) ; Neutropénie fébrile		
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 12,0%)		
Affections du système nerveux	Dysgueusie/parosmie (G3/4: 0,4%); Neuropathie sensitive périphérique (G3/4 : 1,2%)	Vertiges (G3/4: 2,0%) ; Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 0,4%)	
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement	Conjonctivite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Trouble de l'audition (G3/4: 1,2%)		
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 2,0%)	Ischémie myocardique
Affections vasculaires			Troubles veineux
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 13,9%); Stomatite (G3/4: 20,7%); Vomissements (G3/4: 8,4%); Diarrhées (G3/4: 6,8%); Œsophagite/dysphagie/odynophagie (G3/4: 12,0%); Constipation (G3/4 : 0,4%)	Dyspepsie (G3/4: 0,8%) ; Douleurs gastro-intestinales (G3/4 : 1,2%) ; Hémorragie gastro-intestinale (G3/4: 0,4%)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (G3/4 : 4,0%) ; Rash avec prurit	Peau sèche ; Desquamation	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgies (G3/4: 0,4%)	

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Léthargie (G3/4: 4,0%) ; Fièvre (G3/4: 3,6%) ; Rétention hydrique (G3/4: 1,2%) ; Œdèmes (G3/4: 1,2%)		
Investigations	Perte de poids		Augmentation du poids

Autres effets indésirables observés après la mise sur le marché :

Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes) :

Des cas de leucémies myéloïdes aiguës et de syndromes myélodysplasiques ont été rapportés avec le docétaxel en association avec d'autres antinéoplasiques et/ou une radiothérapie.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Une myélosuppression et d'autres effets indésirables hématologiques ont été rapportés. Des cas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), souvent associés à un sepsis ou une défaillance multiviscérale, ont été rapportés.

Affections du système immunitaire :

Quelques cas de chocs anaphylactiques parfois fatals ont été rapportés.

Affections du système nerveux :

De rares cas de convulsion ou de perte transitoire de conscience ont été observés à la suite de l'administration du docétaxel. Ces réactions apparaissent parfois au cours de la perfusion du médicament.

Affections oculaires :

De très rares cas de troubles visuels transitoires (flashes, scintillements, scotomes) se produisant typiquement au cours de la perfusion du produit et en association avec des réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Ces effets sont réversibles à l'arrêt de la perfusion. De rares cas de larmoiement, avec ou sans conjonctivite, et d'obstruction du canal lacrymal avec larmoiement intempestif ont été rapportés. Des cas d'œdème maculaire cystoïde (OMC) ont été rapportés chez des patients traités par docétaxel.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

De rares cas d'ototoxicité, de troubles de l'audition et/ou de perte auditive ont été rapportés.

Affections cardiaques :

De rares cas d'infarctus du myocarde ont été rapportés.

Affections vasculaires :

Des effets thrombo-emboliques veineux ont rarement été rapportés.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

De rares cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë, de pneumonie/pneumopathie interstitielle, d'atteinte pulmonaire interstitielle, de fibrose pulmonaire et d'insuffisance respiratoire d'évolution parfois fatale ont été rapportés. De rares cas de pneumopathie radique ont été rapportés chez les patients recevant une radiothérapie concomitante.

Affections gastro-intestinales :

De rares cas de déshydratation suite à des événements gastro-intestinaux, de perforations intestinales, de colites ischémiques, de colites et d'entéocolites en période de neutropénie ont été signalés. De rares cas d'iléus et d'occlusion intestinale ont été rapportés.

Affections hépatobiliaires :

De très rares cas d'hépatites parfois fatales ont été rapportés, essentiellement chez les patients avec des atteintes hépatiques pré-existantes.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

De très rares cas de lupus érythémateux cutané et d'éruptions bulleuses tel qu'un érythème polymorphe, un syndrome de Stevens-Johnson, un syndrome de Lyell, ont été rapportés avec le docétaxel. Dans certains cas, d'autres facteurs concomitants peuvent avoir contribué au développement de ces effets. Des modifications cutanées de type sclérodémie généralement précédées par un lymphœdème périphérique ont été rapportées avec le docétaxel. Des cas d'alopecie persistante ont été rapportés.

Affections rénales et urinaires

Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés.

Dans environ 20% de ces cas, il n'y avait aucun facteur de risque d'insuffisance rénale aiguë tels qu'une administration concomitante de médicaments néphrotoxiques ou de troubles gastro-intestinaux.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Des phénomènes de réactivation de réaction radique ont été rarement rapportés.

Les cas de rétention hydrique n'étaient pas accompagnés d'épisodes aigus d'oligurie ou d'hypotension. Une déshydratation et un œdème pulmonaire ont rarement été rapportés.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Des cas d'hyponatremie ont été rapportés, le plus souvent associés à une déshydratation, des vomissements et une pneumonie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Quelques cas de surdosage ont été rapportés. Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage par le docétaxel. En cas de surdosage, le patient doit être admis dans une unité spécialisée afin de surveiller étroitement les fonctions vitales. En cas de surdosage une majoration des effets indésirables pourra être observée. Les principales complications prévisibles d'un surdosage se traduiraient par une myélosuppression, une neurotoxicité périphérique et une mucite. Les patients doivent recevoir du G-CSF à titre thérapeutique dès que possible après la découverte du surdosage. D'autres mesures symptomatiques appropriées doivent être prises, si besoin.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés Pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Taxanes - Code ATC : L01CD02

Mécanisme d'action

Le docétaxel est un agent antinéoplasique qui agit en favorisant l'assemblage de la tubuline en microtubules stables et en inhibant leur dépolymérisation conduisant à une diminution marquée de la tubuline libre. La fixation du docétaxel aux microtubules ne modifie pas le nombre de protofilaments.

In vitro, le docétaxel désorganise le réseau intracellulaire des microtubules, qui est essentiel aux fonctions vitales de la mitose et de l'interphase.

Effets pharmacodynamiques

Le docétaxel s'est révélé cytotoxique *in vitro* sur plusieurs lignées cellulaires tumorales murines et humaines ainsi que sur des cellules tumorales humaines fraîchement excisées, lors des essais clonogéniques qui ont été effectués. Le docétaxel pénètre dans les cellules à des concentrations élevées et y persiste pendant une durée prolongée. Le docétaxel s'est par ailleurs révélé actif sur beaucoup mais pas sur toutes les lignées cellulaires surexprimant la glycoprotéine *p* codée par le gène de multirésistance. *In vivo*, l'activité du docétaxel est indépendante des modalités d'administration et les expérimentations ont révélé un large spectre antitumoral vis-à-vis de tumeurs greffées avancées, d'origine murine ou humaine.

Efficacité et sécurité clinique

Cancer du sein

Docétaxel en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide : traitement adjuvant

Patientes présentant un cancer du sein opérable avec envahissement ganglionnaire (TAX 316)

L'utilisation de docétaxel en traitement adjuvant chez des patientes présentant un cancer du sein opérable avec envahissement ganglionnaire et un indice de performance de Karnofsky supérieur ou égal à 80%, ayant entre 18 et 70 ans, s'appuie sur une étude randomisée multicentrique ouverte. Après stratification selon le nombre de ganglions lymphatiques envahis (1-3,4+), 1491 patientes ont été randomisées et ont reçu soit docétaxel 75 mg/m² administré une heure après 50 mg/m² de doxorubicine et 500 mg/m² de cyclophosphamide (bras TAC), soit 50 mg/m² de doxorubicine suivie par 500 mg/m² de fluorouracile et 500 mg/m² de cyclophosphamide (bras FAC). Les deux traitements ont été administrés toutes les 3 semaines pendant 6 cycles. Le docétaxel a été administré en perfusion d'une heure, les autres médicaments ayant été administrés en bolus intraveineux le premier jour. Du G-CSF a été administré en prophylaxie secondaire chez les patientes ayant présenté une neutropénie compliquée (une neutropénie fébrile, une neutropénie prolongée ou une infection). Les patientes du bras TAC ont reçu une prophylaxie antibiotique par 500 mg de ciprofloxacine par voie orale deux fois par jour pendant 10 jours, en commençant le 5^{ème} jour de chaque cycle, ou équivalent. Dans les deux bras, après le dernier cycle de chimiothérapie, les patientes présentant des récepteurs positifs aux estrogènes et/ou à la progestérone ont reçu 20 mg par jour de tamoxifène pendant 5 ans. Une radiothérapie adjuvante a été prescrite suivant les recommandations en vigueur dans les centres participants et a été administré à 69% des patientes du bras TAC et 72% des patientes du bras FAC. Deux analyses intermédiaires et une analyse finale ont été réalisées. La première analyse intermédiaire a été planifiée 3 ans après la date à laquelle la moitié des inclusions était réalisée. La seconde analyse intermédiaire a été faite après enregistrement de 400 évènements de survie sans maladie, ce qui a permis un suivi médian de 55 mois. L'analyse finale a été réalisée quand toutes les patientes avaient fait leur visite de suivi à 10 ans (sauf apparition d'évènements de SSR ou patientes perdues de vue). La survie sans maladie (SSM) était le critère principal d'efficacité et la survie globale (SG) était le critère secondaire d'efficacité.

Une analyse finale a été réalisée avec un suivi médian réel de 96 mois. Une survie sans maladie significativement plus longue dans le bras TAC par rapport au bras FAC a été démontrée. L'incidence des rechutes à 10 ans a été diminuée dans le bras TAC par rapport au bras FAC (39% versus 45% respectivement), soit une réduction du risque absolu de 6% ($p = 0,0043$). La survie globale à 10 ans a été significativement augmentée dans le bras TAC par rapport au bras FAC (76% versus 69% respectivement), soit une réduction du risque absolu de décès de 7% ($p = 0,002$). Comme le bénéfice observé chez des patientes ayant au moins 4 ganglions envahis n'était pas statistiquement significatif en terme de SSM et de SG, le rapport bénéfice/risque positif en faveur de TAC chez les patientes avec au moins 4 ganglions envahis, n'a pas été complètement démontré à l'analyse finale.

Globalement, les résultats de l'étude démontrent un rapport bénéfice/risque positif pour TAC comparé à FAC.

Des sous-groupes des patientes traitées par TAC, stratifiés selon des facteurs pronostics majeurs définis prospectivement ont été analysés.

Sous-groupe de patientes	Nombre de patientes	Survie sans maladie			Survie globale		
		Risque Relatif*	IC 95%	p =	Risque Relatif*	IC 95%	p =
No de ganglions envahis							
Total	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

*Un risque relatif inférieur à 1 signifie que TAC est associé à une survie sans maladie et une survie globale plus longue que FAC.

Patientes présentant un cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire éligible à une chimiothérapie (GEICAM 9805)

L'utilisation de Docétaxel dans le traitement adjuvant des patientes atteintes d'un cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire éligible à une chimiothérapie s'appuie sur les données d'une étude multicentrique ouverte randomisée. 1060 patientes ont été randomisées pour recevoir soit Docétaxel 75 mg/m² administré une heure après 50 mg/m² de doxorubicine et 500 mg/m² de cyclophosphamide (539 patientes dans le bras TAC), soit doxorubicine 50 mg/m² suivie par 500 mg/m² de fluorouracile et 500 mg/m² de cyclophosphamide (521 patientes dans le bras FAC). Ces patientes présentaient de patientes présentaient un cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire avec un haut risque de rechute selon les critères de St Gallen de 1998 (taille tumorale >2cm et/ou RE négatif et RP négatif et/ou un grade histologique élevé (grade 2 à 3) et/ou âge <35 ans). Les deux traitements ont été administrés toutes les 3 semaines pendant 6 cycles. Docétaxel a été administré en perfusion d'une heure, les autres médicaments ayant été administrés en bolus intraveineux le premier jour toutes les trois semaines. Une prophylaxie primaire par G-CSF a été recommandée dans le bras TAC après randomisation de 230 patientes. L'incidence des neutropénies Grade 4, des neutropénies fébriles, et des infections neutropéniques a été diminuée chez les patientes ayant reçu une prophylaxie primaire par G-CSF (voir rubrique 4.8). Dans chacun des bras, après le dernier cycle de chimiothérapie, les patientes ayant des tumeurs RE+ et/ou RP+ ont reçu 20mg tamoxifène une fois par jour pendant 5 ans. Une radiothérapie adjuvante a été administrée selon les recommandations en vigueur dans les différents centres investigateurs et a été donnée chez 57,3% des patientes ayant reçu le protocole TAC et chez 51,2% des patientes ayant reçu le protocole FAC.

Une analyse primaire et une analyse actualisée ont été réalisées. L'analyse primaire a été menée lorsque toutes les patientes avaient plus de 5 ans de suivi (temps médian de suivi de 77 mois). L'analyse actualisée a été réalisée lorsque toutes les patientes avaient atteint leur visite de suivi à 10 ans (temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois) (à moins qu'elles aient eu un évènement de SSM ou qu'elles aient été précédemment perdues de vue). La survie sans maladie (SSM) était le critère principal d'efficacité et la survie globale (SG) était le critère secondaire d'efficacité.

Au temps médian de suivi de 77 mois, une survie sans maladie significativement plus longue a été démontrée dans le bras TAC par rapport au bras FAC. Les patientes traitées par TAC avaient une réduction du risque de rechute de 32% comparativement à celles traitées par FAC (hazard ratio=0,68, 95% IC (0,49-0,93), p=0,01).

Au temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois, les patientes traitées par TAC avaient une réduction du risque de rechute de 16,5% comparativement à celles traitées par FAC (hazard ratio=0,84, 95% IC, (0,65-1,08), p=0,1646). Les données de SSM n'étaient pas statistiquement significatives mais étaient encore associées à une tendance positive en faveur de TAC.

Au temps médian de suivi de 77 mois, la survie globale (SG) était plus longue dans le bras TAC, avec une réduction du risque de décès de 24% chez les patientes traitées par TAC, par rapport au bras FAC (hazard ratio=0,76, 95% IC (0,46-1,26) p=0,29). Cependant la distribution de la survie globale n'a pas montré de différence significative dans les 2 groupes.

Au temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois, les patientes traitées par TAC avaient une réduction du risque de décès de 9% comparativement à celles traitées par FAC (hazard ratio=0,91, 95% IC, (0,63-1,32)).

Le taux de survie était de 93,7% dans le bras TAC et de 91,4% dans le bras FAC, au bout de 8 ans de suivi et de 91,3% dans le bras TAC et de 89% dans le bras FAC au bout de 10 ans de suivi.

Le rapport bénéfice/risque positif de TAC comparé à FAC reste inchangé.

Des sous-groupes des patientes traitées par TAC, stratifiés selon des facteurs pronostics majeurs définis prospectivement ont été analysés dans l'analyse primaire (au temps médian de suivi de 77 mois) (voir tableau ci-dessous) :

Analyse en sous-groupe de l'étude du traitement adjuvant des patientes présentant un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire (analyse en Intention de Traiter)

Sous-groupe de patientes	Nombre de patientes dans le groupe TAC	Survie sans maladie	
		Hazard ratio*	95% IC
Globale	539	0,68	0,49-0,93
Age Catégorie1			
<50ans	260	0,67	0,43-1,05
>50ans	279	0,67	0,43-1,05
Age Catégorie2			
<35ans	42	0,31	0,11-0,89
>35ans	497	0,73	0,52-1,01
Statut des récepteurs hormonaux			
Négatif	195	0,7	0,45-1,1
Positif	344	0,62	0,4-0,97
Taille tumorale			
<2cm	285	0,69	0,43-1,1
>2cm	254	0,68	0,45-1,04
Grade histologique			
Grade 1 (inclus grade non évalué)	64	0,79	0,24-2,6
Grade 2	216	0,77	0,46-1,3
Grade 3	259	0,59	0,39-0,9
Statut ménopause			
Pré-ménopause	285	0,64	0,40-1
Post-ménopause	254	0,72	0,47-1,12

*un hazard ratio (TAC/FAC) inférieur à 1 indique que TAC est associé à une survie sans maladie plus longue comparé à FAC.

Analyses exploratoires en sous-groupe de la survie sans maladie des patientes relevant des critères d'indication de la chimiothérapie de St Gallen de 2009 – (population en intention de traiter) ont été réalisées et présentées ci-dessous :

	TAC	FAC	Hazard ratio (TAC/FAC)	Valeur de p
Sous-groupes	(n=539)	(N=521)	(95% IC)	
Conformité à l'indication d'une chimiothérapie ^a				
Non	18/214 (8.4%)	26/227 (11.5%)	0.796 (0.434 - 1.459)	0.4593
Oui	48/325 (14.8%)	69/294 (23.5%)	0.606 (0.42 - 0.877)	0.0072

TAC = docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide
 FAC = 5-fluorouracile, doxorubicine et cyclophosphamide
 IC = intervalle de confiance; RE = récepteurs aux œstrogènes
 RP = récepteurs à la progestérone

^a RE/RP-négatif ou Grade 3 ou taille tumorale >5 cm

Le hazard ratio a été estimé selon le modèle proportionnel de Cox avec de groupe comme facteur.

Docétaxel en monothérapie

Deux études comparatives randomisées de phase III ont été conduites chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique. Elles ont été réalisées respectivement chez 326 patientes en échec d'un agent alkylant et chez 392 patientes en échec d'une anthracycline. Dans ces études cliniques, le docétaxel a été administré selon le schéma posologique recommandé de 100 mg/m² toutes les 3 semaines.

Après échec d'une chimiothérapie ayant comporté un agent alkylant, le docétaxel a été comparé à la doxorubicine (75 mg/m² toutes les 3 semaines). Sans modifier la survie globale (docétaxel 15 mois versus doxorubicine 14 mois, $p = 0,38$) ou la survie sans progression (docétaxel 27 semaines versus doxorubicine 23 semaines, $p = 0,54$), le docétaxel augmente le taux de réponse (52% versus 37%, $p = 0,01$) et réduit le délai d'obtention de la réponse (12 semaines versus 23 semaines, $p = 0,007$). Trois patients sous docétaxel (2%) ont arrêté le traitement en raison de rétention hydrique tandis que 15 patients sous doxorubicine (9%) ont arrêté le traitement en raison d'une toxicité cardiaque (3 insuffisances cardiaques congestives d'évolution fatale).

Chez les patientes en échec d'une chimiothérapie avec anthracycline, le docétaxel a été comparé à une association à base de mitomycine C et vinblastine (12 mg/m² toutes les 6 semaines et 6 mg/m² toutes les 3 semaines). Le docétaxel accroît le taux de réponse (33% versus 12%, $p < 0,0001$), la survie sans progression (19 semaines versus 11 semaines, $p = 0,0004$) et la survie globale (11 mois versus 9 mois, $p = 0,01$).

Au cours de ces deux études de phase III, le profil de tolérance de docétaxel a été comparable à celui observé dans les études de phase II (cf. paragraphe 4.8).

Une étude ouverte multicentrique randomisée de phase III a été réalisée pour comparer docétaxel en monothérapie au paclitaxel dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patients ayant reçu préalablement une chimiothérapie à base d'anthracycline. Un total de 449 patients ont été randomisés pour recevoir, soit 100 mg/m² de docétaxel en monothérapie en perfusion d'une heure, soit 175 mg/m² de paclitaxel en perfusion de 3 heures. Les deux traitements ont été administrés toutes les trois semaines.

Sans modifier l'objectif primaire (taux de réponse global : 32% vs 25%, $p = 0,10$), le docétaxel a prolongé le temps médian jusqu'à progression (24,6 vs 15,6 semaines ; $p < 0,01$) et la survie médiane (15,3 vs 12,7 mois ; $p = 0,03$),

Plus d'effets indésirables de grade 3/4 ont été observés dans le bras docétaxel en monothérapie (55,4%) par rapport au bras paclitaxel (23,0%).

Docétaxel en association à la doxorubicine

Une étude randomisée de phase III, incluant 429 patientes non traitées auparavant pour un cancer métastatique, a été réalisée avec la doxorubicine (50 mg/m²) associée au docétaxel (75 mg/m²) (bras AT) versus la doxorubicine (60 mg/m²) associée au cyclophosphamide (600 mg/m²) (bras AC). Les deux traitements ont été administrés au jour J1 toutes les trois semaines.

- Le temps jusqu'à progression (TTP) était significativement plus long dans le bras AT que dans le bras AC, $p = 0,0138$: 37,3 semaines (IC 95% : 33,4–42,1) dans le bras AT versus 31,9 semaines (IC 95% : 27,4–36,0) dans le bras AC.
- Le taux de réponse global était significativement plus élevé dans le bras AT que dans le bras AC, $p = 0,009$: 59,3% (IC 95% : 52,8–65,9) dans le bras AT versus 46,5% (IC95% : 39,8–53,2) dans le bras AC.

Dans cette étude, il a été retrouvé plus fréquemment dans le bras AT que dans le bras AC, une neutropénie sévère (90% versus 68,6%), une neutropénie fébrile (33,3% versus 10%), une infection (8% versus 2,4%), une diarrhée (7,5% versus 1,4%), une asthénie (8,5% versus 2,4%), une douleur (2,8% versus 0%). Par ailleurs, il a été mis en évidence plus fréquemment dans le bras AC que dans le bras AT, une anémie sévère (15,8% versus 8,5%) et une plus grande incidence de toxicité cardiaque sévère : insuffisance cardiaque congestive (3,8% versus 2,8%), baisse absolue de FEVG $\geq 20\%$ (13,1% versus 6,1%), baisse absolue de FEVG $\geq 30\%$ (6,2% versus 1,1%). Des décès toxiques ont été observés chez 1 patient dans le bras AT (insuffisance cardiaque congestive) et chez 4 patients dans le bras AC (1 par choc septique et 3 par insuffisance cardiaque congestive).

Dans les 2 bras, la qualité de vie évaluée à l'aide du questionnaire EORTC était comparable et stable pendant le traitement et la période de suivi.

Docétaxel en association avec le trastuzumab

Le docétaxel en association avec le trastuzumab a été évalué chez des patientes présentant un cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, n'ayant pas reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Cent quatre-vingt-six patientes ont été randomisées pour recevoir du docétaxel (100 mg/m²) avec ou sans trastuzumab ; 60% des patientes avaient reçu une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracycline. Le docétaxel associé au trastuzumab a été efficace chez les patientes qu'elles aient, auparavant, reçu ou non des anthracyclines en traitement adjuvant. Dans cette étude pivotale, la principale méthode utilisée pour déterminer la positivité de HER2 a été l'immunohistochimie (IHC). Pour une minorité de patientes, c'est la Fluorescence in-situ Hybridation (FISH) qui a été utilisée. Dans cette étude 87% des patientes étaient IHC 3+, et 95% des patientes incluses étaient IHC 3+ et/ou FISH positive. Les résultats de l'efficacité sont résumés dans le tableau suivant :

Paramètres	docétaxel plus trastuzumab ¹ n = 92	docétaxel n = 94
Taux de réponse (IC 95%)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durée médiane de la réponse (mois) (IC 95%)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Temps médian jusqu'à progression (mois) (IC 95%)	10.6 (7,6-12,9)	5.7 (5,0-6,5)
Durée médiane de survie (mois) (IC 95%)	30,5 ² (26,8-na)	22,1 ² (17,6-28,9)

“na” indique qu'il n'a pas pu être estimé ou qu'il n'a pas encore été atteint.

¹ Analyse de toute la population (en intention de traiter)

² Médiane de survie estimée

Docétaxel en association avec la capécitabine

Les données d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée de phase III justifient l'emploi de docétaxel en association avec la capécitabine pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie à base d'anthracycline. Dans cet essai, 255 patients ont été randomisés pour recevoir 75 mg/m² de docétaxel en perfusion intraveineuse de 1 heure toutes les 3 semaines et 1250 mg/m² deux fois par jour de capécitabine pendant 2 semaines, suivi d'une période sans traitement d'une semaine. 256 patients ont été randomisés pour recevoir le docétaxel seul (100 mg/m² en perfusion intraveineuse de 1 heure toutes les 3 semaines). La survie était supérieure dans le bras avec l'association docétaxel/capécitabine (p = 0,0126). La survie médiane était de 442 jours (association) versus 352 jours (docétaxel seul). Le taux de réponse global dans la population randomisée (évaluation par l'investigateur) était de 41,6% (association) vs 29,7% (docétaxel seul); p = 0,0058. Le temps jusqu'à progression était supérieur dans l'association docétaxel/capécitabine (p < 0,0001). Le temps médian jusqu'à progression était de 186 jours (association) vs 128 jours

(docétaxel seul).

Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules

Patients ayant reçu une chimiothérapie antérieure avec ou sans radiothérapie

Lors d'une étude de phase III conduite chez des patients préalablement traités, le temps jusqu'à progression (12,3 semaines versus 7 semaines) et la survie globale étaient significativement supérieurs pour le docétaxel à la dose de 75 mg/m² comparé aux meilleurs traitements palliatifs. La survie à 1 an était également significativement supérieure avec le docétaxel (40%) comparés aux meilleurs traitements palliatifs (16%).

L'utilisation d'analgésiques morphiniques ($p < 0,01$), d'analgésiques non morphiniques ($p < 0,01$), d'autres traitements liés aux pathologies ($p = 0,06$) et de radiothérapie ($p < 0,01$) étaient moindre chez les patients traités par docétaxel à la dose de 75 mg/m² comparé à ceux traités par les meilleurs traitements palliatifs.

Le taux de réponse global était de 6,8% chez les patients évaluable, et la durée médiane des réponses était de 26,1 semaines.

Docétaxel en association aux sels de platine chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure

Lors d'une étude de phase III randomisée, 1218 patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules non résecable de stade IIIB ou IV, avec un indice de performance de Karnofsky de 70% ou plus, et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour cette indication, ont été inclus soit dans le bras docétaxel (T) 75 mg/m² en perfusion d'une heure immédiatement suivie par du cisplatine (Cis) à 75 mg/m² en 30-60 minutes toutes les 3 semaines (TCis), soit dans le bras docétaxel 75 mg/m² en perfusion d'une heure en association au carboplatine (Cb) (AUC 6 mg/ml x min) en 30-60 minutes toutes les 3 semaines, soit dans le bras vinorelbine (V) 25 mg/m² administrée en 6-10 minutes à J 1, J 8, J 15 et J 22 suivi par du cisplatine à 100 mg/m² administré à J 1 du cycle, répété toutes les 4 semaines (VCis).

Les données de survie, de temps médian jusqu'à progression et de taux de réponse sont présentées, pour deux bras de l'étude, dans le tableau ci-dessous :

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analyse statistique
Survie globale (objectif primaire) :			
Survie médiane (mois)	11,3	10,1	Risque relatif : 1,122 [IC97,2% : 0,937 ; 1,342]*
Taux de Survie à 1 an (%)	46	41	Différence entre les traitements : 5,4% [IC95% : -1,1 ; 12,0]
Taux de Survie à 2 ans (%)	21	14	Différence entre les traitements : 6,2% [IC95% : 0,2 ; 12,3]
Temps médian jusqu'à progression (semaines)	22,0	23,0	Risque relatif : 1,032 [IC95% : 0,876 ; 1,216]
Taux de réponse global (%)	31,6	24,5	Différence entre les traitements : 7,1% [IC95% : 0,7 ; 13,5]

*Corrigé pour les comparaisons multiples et ajusté pour les facteurs de stratification (état de la maladie et zone géographique du traitement), basé sur la population de patients évaluable.

Les objectifs secondaires incluent la modification de la douleur, le score global de qualité de vie évalué par l'EuroQoL-5D, l'échelle des symptômes du cancer bronchique (LCSS) et les changements de l'indice de performance de Karnofsky. Ces résultats confirment ceux obtenus pour les objectifs primaires.

L'association docétaxel-Carboplatine n'a montré ni équivalence ni non-infériorité en terme d'efficacité, comparée au traitement de référence Vcis.

Cancer de la prostate

La tolérance et l'efficacité de docétaxel en association avec la prednisone ou la prednisolone chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-résistant ont été évaluées lors d'une étude de Phase III randomisée multicentrique. Un total de 1006 patients avec un score de Karnofsky ≥ 60 ont été randomisés dans les groupes de traitements suivants :

- Docétaxel 75 mg/m² toutes les trois semaines pendant 10 cycles.
- Docétaxel 30 mg/m² administré toutes les semaines pendant 5 semaines suivi d'une semaine de repos pendant 5 cycles.
- Mitoxantrone 12 mg/m² toutes les trois semaines pendant 10 cycles.

Dans les 3 groupes de traitement, la prednisone ou la prednisolone était administrée en continu à raison de 5 mg deux fois par jour.

Il a été démontré une survie globale significativement plus longue chez les patients ayant reçu du docétaxel toutes les trois semaines en comparaison à celle des patients du bras contrôle, traités par la mitoxantrone. La différence en gain de survie observée dans le bras docétaxel hebdomadaire n'a pas été statistiquement significative comparée au bras contrôle. Les critères d'efficacité pour les bras docétaxel comparés au bras contrôle sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Critères	docétaxel toutes les 3 semaines	docétaxel toutes les semaines	Mitoxantrone toutes les trois semaines
Nombre de patients	335	334	337
Survie médiane (mois)	18,9	17,4	16,5
IC 95%	(17,0 – 21,2)	(15,7 – 19,0)	(14,4 – 18,6)
Risque relatif	0,761	0,912	--
IC 95%	(0,619 – 0,936)	(0,747 – 1, 113)	--
Valeur du p [†]	0,0094	0,3624	--
Nombre de patients	291	282	300
Taux de réponse du PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
IC 95%	(39,5 – 51,3)	(41,9 – 53,9)	(26,4 – 37,3)
Valeur du p*	0,0005	< 0,0001	--
Nombre de patients	153	154	157
Taux de réponse à la douleur (%)	34,6	31,2	21,7
IC 95%	(27,1 – 42,7)	(24,0 – 39,1)	(15,5 – 28,9)
Valeur du p*	0,0107	0,0798	--
Nombre de patients	141	134	137
Taux de réponse tumoral (%)	12,1	8,2	6,6
IC 95%	(7,2 – 18,6)	(4,2 – 14,2)	(3,0 – 12,1)
Valeur du p*	0,1112	0,5853	--

[†] test log rank stratifié

*Seuil de signification statistique = 0,0175

**PSA: antigène spécifique de la prostate

Etant donné que l'administration hebdomadaire de docétaxel a présenté un profil de tolérance sensiblement meilleur que le docétaxel toutes les trois semaines, il est possible que certains patients puissent bénéficier de ce schéma.

En termes de qualité de vie, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes de traitement.

Adénocarcinome gastrique

L'étude ouverte, multicentrique, randomisée a été réalisée pour évaluer la tolérance et l'efficacité du

docétaxel dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Au total 445 patients avec un indice de performance de Karnofsky >70 ont reçu soit :

- docétaxel (T) 75 mg/m² à J1 en association avec cisplatine (C) 75 mg/m² à J1 et 5-fluorouracile (F) 750 mg/m² par jour pendant 5 jours ;
- cisplatine (C) 100 mg/m² à J1 et 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m² par jour pendant 5 jours.

La durée d'un cycle de traitement était de 3 semaines pour le bras TCF et 4 semaines pour le bras CF. Le nombre médian de cycles administrés par patient était de 6 (intervalle : 1-16) pour le bras TCF comparé à 4 (intervalle : 1-12) pour le bras CF.

Le critère principal de cette étude était le temps jusqu'à progression. La réduction du risque de progression était de 32,1% et était associé à un temps jusqu'à progression significativement plus long (p = 0,0004) en faveur du bras TCF.

La survie globale était également significativement plus longue (p = 0,0201) en faveur du bras TCF avec une réduction du risque de mortalité de 22,7%. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau suivant :

Efficacité du docétaxel
dans le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique

Critères	TCF n = 221	CF n = 224
Temps médian jusqu'à progression (mois) (95% IC)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Risque relatif (95% IC)	1,473 (1,189-1,825)	
* valeur de p	0,0004	
Survie médiane (mois) (95% IC)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
Estimation à 2 ans (%)	18,4	8,8
Risque relatif (95% IC)	1,293 (1,041-1,606)	
*valeur de p	0,0201	
Taux de réponse global (RC+RP) (%)	36,7	25,4
valeur de p	0,0106	
Taux de progression de la maladie	16,7	25,9

* test log rank stratifié

Des analyses en sous-groupe en fonction de l'âge, du sexe et de la race ethnique étaient en faveur du bras TCF par rapport au bras CF.

Une analyse actualisée de la survie réalisée avec un suivi médian de 41,6 mois a montré que la différence en faveur du bras TCF n'est alors plus statistiquement significative et que le bénéfice du bras TCF sur le bras CF se situe nettement entre le 18^{ème} et le 30^{ème} mois de suivi.

Globalement, la qualité de vie et le bénéfice clinique étaient en faveur d'une amélioration pour le bras TCF.

Le temps écoulé jusqu'à détérioration définitive de 5% de l'état de santé global déterminé par le questionnaire de qualité de vie (QLQ C30) (p = 0,0121) ainsi que le temps écoulé jusqu'à l'aggravation définitive de l'indice de performance de Karnofsky (p = 0,0088) étaient plus long dans le bras TCF par rapport bras CF.

Cancers des Voies Aéro-digestives supérieures

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX323)

L'efficacité et la tolérance du docétaxel en traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures (VADS) ont été évaluées au cours d'une étude de

phase III multicentrique, randomisée, en ouvert (TAX 323). Dans cette étude, 358 patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS, localement avancé et inopérable, et un état général (échelle OMS) de 0 ou 1, étaient randomisés dans l'un des deux bras de traitement. Les patients du bras docétaxel ont reçu du docétaxel (T) 75 mg/m² suivi de cisplatine (P) 75 mg/m² suivi de 5-fluorouracile (F) 750 mg/m²/jour en perfusion continue pendant 5 jours. Ce schéma était administré toutes les 3 semaines à raison de 4 cycles sous réserve qu'une réponse au moins mineure ($\geq 25\%$ de réduction de la taille bidimensionnelle de la tumeur) ait été observée après 2 cycles. Les patients dont la tumeur n'a pas progressé à la fin de la chimiothérapie ont débuté entre 4 et 7 semaines après celle-ci une radiothérapie (RT) d'une durée de 7 semaines, conformément aux recommandations en vigueur dans les centres participants (TPF/RT). Les patients du bras comparateur ont reçu du cisplatine (P) 100 mg/m² suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m²/jour en perfusion continue pendant 5 jours. Ce schéma était administré toutes les 3 semaines à raison de 4 cycles sous réserve qu'une réponse au moins mineure ($\geq 25\%$ de réduction de la taille bidimensionnelle de la tumeur) ait été observée après 2 cycles.

Les patients dont la tumeur n'a pas progressé à la fin de la chimiothérapie, ont débuté entre 4 et 7 semaines après celle-ci, une radiothérapie (RT) d'une durée de 7 semaines, conformément aux recommandations en vigueur dans les centres participants (PF/RT). La radiothérapie locorégionale est réalisée soit par radiothérapie conventionnelle (1,8 Gy–2,0 Gy par jour, 5 jours par semaine, pour une dose totale de 66 à 70 Gy), soit par radiothérapie accélérée/hyperfractionnée (2 fois par jour, avec un minimum de 6 heures entre 2 séances, 5 jours par semaine). Un total de 70 Gy était recommandé pour la radiothérapie accélérée et 74 Gy pour la radiothérapie hyperfractionnée.

Une chirurgie était autorisée après la chimiothérapie, avant ou après la radiothérapie.

Les patients dans le bras TPF ont reçu une prophylaxie antibiotique par ciprofloxacine 500 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 10 jours, en commençant le 5^{ème} jour de chaque cycle ou équivalent. La survie sans progression (SSP), critère principal de cette étude, a été significativement plus longue dans le bras TPF par rapport au bras PF, $p = 0,0042$ (médiane : 11,4 mois versus 8,3 mois respectivement) avec un suivi global médian de 33,7 mois.

La survie globale médiane a été également significativement plus longue dans le bras TPF par rapport au bras PF (18,6 mois versus 14,5 mois respectivement) avec une réduction relative du risque de mortalité de 28%, $p = 0,0128$. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Effacité du docétaxel dans le traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde, localement avancé et inopérable, des voies aéro-digestives supérieures.
(Analyse en intention de traiter)

Critère d'évaluation	docétaxel + Cis + 5-FU	Cis + 5-FU
	n = 177	n = 181
Médiane de survie sans progression (mois) (95% IC)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Risque relatif ajusté (95% IC) *valeur de p	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Médiane de survie (mois) (95% IC)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Risque relatif (95% IC) ** valeur de p	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Réponse objective à la chimiothérapie (%) (95% IC)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
*** valeur de p	0,006	
Réponse objective au traitement [chimiothérapie +/- radiothérapie](%) (95% IC)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)

***valeur de p	0,006	
Durée médiane de réponse au traitement [chimiothérapie +/- radiothérapie (mois) (95% IC)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Risque relatif (95% IC)	0,72 (0,52-0,99)	
**valeur de p	0,0457	

Un risque relatif inférieur à 1 est en faveur de docétaxel+cisplatine+5-FU

* Modèle de Cox (Ajustement sur le Performance Status (échelle OMS), la localisation de la tumeur primitive et le stade clinique T et N)

** Test Logrank

*** Test du Chi²

Paramètres de qualité de vie

Les patients traités par le TPF ont présenté significativement moins de détérioration de leur état de santé général par rapport à ceux traités par PF (p = 0,01, échelle de l'EORTC QLQ C30)

Paramètres de bénéfices cliniques

Les paramètres de bénéfices cliniques de l'échelle d'évaluation de l'état physique PSS HN, spécifique des cancers des voies aéro-digestives supérieures et mesurant l'intelligibilité de la voix, la capacité de manger en public et à s'alimenter normalement, étaient significativement en faveur du bras TPF par rapport au bras PF.

Le temps médian avant détérioration de l'état général (échelle OMS) était significativement plus long dans le bras TPF par rapport au bras PF. Le score d'intensité de la douleur était amélioré dans les deux bras, ce qui montre une prise en charge adéquate de la douleur.

- Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX324)

L'efficacité et la tolérance du docétaxel en traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des voies aérodigestives supérieures (VADS) ont été évaluées au cours d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert (TAX324). Dans cette étude, 501 patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des VADS et un état général (échelle OMS) de 0 ou 1, étaient randomisés dans l'un des deux bras de traitement. La population de l'étude incluait des patients dont la tumeur était techniquement non résecable, des patients avec une faible probabilité de curabilité chirurgicale et des patients destinés à une préservation d'organe. L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance s'est intéressée exclusivement aux critères de survie ; le succès d'une préservation d'organe n'a pas été formellement évalué. Les patients du bras docétaxel ont reçu du docétaxel (T) 75 mg/m² en perfusion intraveineuse à J1 suivi de cisplatine (P) 100 mg/m² administré en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m²/jour en perfusion intraveineuse continue de J1 à J4. Les cycles étaient répétés toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Tous les patients n'ayant pas présenté de progression de la maladie devaient recevoir une chimioradiothérapie (CRT) conformément au protocole (TPF/CRT). Les patients du bras comparateur ont reçu du cisplatine (P) 100 mg/m² à J1 en perfusion intraveineuse de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m²/jour en perfusion intraveineuse continue de J1 à J5. Les cycles étaient répétés toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Tous les patients n'ayant pas présenté de progression de la maladie devaient recevoir une chimioradiothérapie (CRT) conformément au protocole (PF/CRT).

Les patients des deux bras de traitement devaient recevoir 7 semaines de CRT à l'issue de la chimiothérapie d'induction, avec un intervalle minimum de 3 semaines et pas plus de 8 semaines après le début du dernier cycle (de J22 à J56 du dernier cycle). Durant la radiothérapie, du carboplatine (AUC 1,5) était administré de façon hebdomadaire en perfusion intraveineuse d'une heure pour un maximum de 7 doses. L'irradiation était délivrée au moyen d'un équipement à mégavoltage utilisant un fractionnement conventionnel (2 Gy par jour, 5 jours par semaine pendant 7 semaines et pour une dose totale 70-72 Gy). La chirurgie du site primitif de la tumeur et/ou du cou pouvait être envisagée à tout moment à l'issue de la CRT. Tous les patients du bras docétaxel de l'étude ont reçu une prophylaxie antibiotique. La survie globale (SG), critère d'évaluation principal de cette étude, était significativement plus longue (test du log-rank, p = 0,0058) dans le bras contenant le docétaxel que

dans le bras PF (SG médiane : 70,6 mois versus 30,1 mois respectivement), avec une réduction de 30% du risque de mortalité comparé au bras PF (risque relatif (RR) = 0,70, intervalle de confiance à 95% (95% IC) = 0,54-0,90) et un suivi global médian de 41,9 mois. La survie sans progression (SSP), critère d'évaluation secondaire, a montré une réduction de 29% du risque de progression ou de décès et une amélioration de 22 mois de la SSP médiane (35,5 mois pour TPF et 13,1 mois pour PF). La significativité statistique était atteinte avec un RR = 0,71 ; 95%IC 0,56-0,90 ; log-rank test, p = 0,004. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Efficacité du docétaxel en traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des VADS
(Analyse en intention de traiter)

Critère d'évaluation	Docétaxel + Cis + 5-FU	Cis + 5-FU
	N = 255	N = 246
Survie globale médiane (mois) (95% IC)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Risque relatif (95% IC) *valeur de p	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Médiane de survie sans progression (mois) (95% IC)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Risque relatif (95% IC) ** valeur de p	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Réponse objective à la chimiothérapie (RC + RP) (%) (95% IC) *** valeur de p	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
Réponse objective au traitement (RC + RP) [chimiothérapie +/- chimioradiothérapie](%) (95% IC) ***valeur de p	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Un risque relatif inférieur à 1 est en faveur de docétaxel +cisplatine+5-fluorouracile

* test du log-rank non ajusté

** test Log-rank non ajusté, non ajusté pour les comparaisons multiples

*** test du Chi², non ajusté pour les comparaisons multiples

NA Non atteint

Population pédiatrique

L'Agence du Médicament Européenne a dérogé à l'obligation de soumettre les résultats des études avec Docetaxel dans les sous-populations pédiatriques dans le cancer du sein, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de la prostate, le cancer gastrique, le cancer des voies aéro-digestives supérieures, n'incluant pas les cancers nasopharyngés type II et III moins différenciés (voir rubrique 4.2 pour une information sur l'utilisation dans les populations pédiatriques).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel ont été évalués chez des patients cancéreux après administration d'une dose de 20 à 115 mg/m², dans des essais de phase I. La cinétique du docétaxel est indépendante de la dose et correspond à un modèle à trois compartiments, avec des demi-vies de 4 mn, 36 mn et 11,1 heures pour les phases α , β et γ , respectivement. La phase tardive est due en partie à une sortie relativement lente du docétaxel du compartiment périphérique.

Distribution

Après administration d'une dose de 100 mg/m², sous forme d'une perfusion d'une heure, la concentration plasmatique moyenne atteint 3,7 µg/ml, avec une aire sous la courbe (AUC) de 4,6 h.µg/ml. Les valeurs moyennes de la clairance totale et du volume de distribution à l'équilibre étaient respectivement égales à 21 l/h/m² et 113 l. Les variations interindividuelles de la clairance totale étaient approximativement de 50%. Le docétaxel se lie à plus de 95% aux protéines plasmatiques.

Élimination

Une étude portant sur le docétaxel marqué au C¹⁴ a été menée chez trois sujets cancéreux. Le docétaxel a été éliminé en sept jours dans l'urine et les fèces, après un processus de métabolisme oxydatif lié au cytochrome P-450 du groupement ester tert-butylique. L'excrétion urinaire et fécale correspondait respectivement à 6 et 75% de la radioactivité administrée. Environ 80% de la radioactivité retrouvée dans les fèces est excrétée au cours des 48 premières heures sous forme de métabolites inactifs (un métabolite principal et trois métabolites secondaires) et de très faibles quantités de produit inchangé.

Populations particulières

Age et sexe

Une analyse pharmacocinétique a été réalisée sur une population de 577 patients. Les paramètres pharmacocinétiques estimés à l'aide du modèle étaient très proches de ceux qui avaient été déduits des essais de phase I. Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel n'ont pas varié en fonction de l'âge ni du sexe.

Insuffisance hépatique

Chez quelques sujets (n = 23) présentant une élévation modérée des taux d'ALAT et/ou d'ASAT ($\geq 1,5$ fois la LSN) et des taux de phosphatases alcalines ($\geq 2,5$ fois la LSN), la clairance corporelle totale moyenne a diminué de 27% (cf. paragraphe 4.2).

Rétention hydrique

La clairance du docétaxel n'était pas modifiée chez les sujets présentant une rétention hydrique faible à modérée et il n'y a aucune donnée disponible chez les sujets ayant une rétention hydrique sévère.

Chimiothérapie associée

Doxorubicine

Utilisé en association, le docétaxel ne modifie ni la clairance de la doxorubicine, ni le niveau plasmatique du doxorubicinol (un métabolite de la doxorubicine).

Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel, de la doxorubicine et du cyclophosphamide ne sont pas modifiés par leur co-administration.

Capécitabine

Une étude de phase I évaluant l'effet de la capécitabine sur la pharmacocinétique du docétaxel et réciproquement, n'a démontré aucun effet de la capécitabine sur la pharmacocinétique du docétaxel (C_{max} et ASC) ni d'effet du docétaxel sur la pharmacocinétique du 5' DFUR, un métabolite significatif de la capécitabine.

Cisplatine

La clairance du docétaxel associé au cisplatine est similaire à celle observée en monothérapie. Le profil pharmacocinétique du cisplatine administré peu après la perfusion de docétaxel est similaire à celui observé avec le cisplatine seul.

Cisplatine et 5-fluorouracile

L'association du docétaxel avec le cisplatine et le 5-fluorouracile chez 12 patients présentant des tumeurs solides n'a pas montré d'influence sur le profil pharmacocinétique de chacun des produits.

Prednisone et dexaméthasone

L'effet de la prednisone sur la pharmacocinétique du docétaxel administré avec une prémédication standard de dexaméthasone a été étudié chez 42 patients.

Prednisone

Aucun effet de la prednisone sur la pharmacocinétique du docétaxel n'a été observé.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le potentiel carcinogène du docétaxel n'a pas été étudié.

Le docétaxel s'est révélé mutagène dans les tests du micronoyau et d'aberration chromosomique *in vitro* sur des cellules CHO K₁ ainsi que dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris. Ni le test d'Ames ni l'essai de mutation génique CHO/HGPRT n'ont mis en évidence un effet mutagène du produit. Ces résultats concordent avec l'activité pharmacologique du docétaxel.

Des anomalies portant sur les testicules ont été observées dans les études chez les rongeurs et suggèrent que le docétaxel pourrait altérer la fertilité chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polysorbate 80

Ethanol anhydre

Acide citrique anhydre

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture

24 mois

Après ouverture du flacon

Chaque flacon est à usage unique et doit être utilisé immédiatement après ouverture. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

Après addition dans la poche de perfusion

D'un point de vue microbiologique, la dilution doit être réalisée dans des conditions contrôlées et aseptiques et le médicament devrait être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

Après addition dans la poche de perfusion, comme recommandé, la solution de docétaxel pour perfusion est stable pendant 6 heures conservée à une température inférieure à 25°C. Cette solution doit être utilisée dans le 6 heures (incluant l'heure d'administration intraveineuse de la perfusion). La solution pour perfusion ne doit pas être combinée au système de perfusion pendant plus de 8 heures à 25°C.

De plus, la stabilité physico-chimique en condition d'utilisation, de la solution pour perfusion, préparée selon les recommandations, a été démontrée dans des poches exemptes de PVC, jusqu'à 48 heures entre 2 et 8°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre (type I) incolore fermé par un bouchon en caoutchouc fluorotec plus (film d'éthylène tétrafluoroéthylène), recouvert d'une capsule en aluminium et d'une sur-capsule magenta de type flip-off, contenant 4 ml de solution à diluer.

Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Docétaxel est un agent antinéoplasique et, comme tous les autres composés potentiellement toxiques, doit être manipulé et préparé avec précautions. L'usage de gants est recommandé.

En cas de contact cutané avec la solution à diluer ou la solution pour perfusion de Docetaxel Accord, il convient de rincer immédiatement et soigneusement la peau à l'eau et au savon. En cas de contact d'une muqueuse avec la solution à diluer ou la solution pour perfusion de Docetaxel Accord, il convient de laver immédiatement la région souillée, à grande eau.

Préparation pour l'administration intraveineuse

Préparation de la solution pour perfusion

NE PAS utiliser d'autres médicaments contenant du docétaxel se présentant sous 2 flacons (solution à diluer et solvant) avec ce médicament, qui contient seulement 1 flacon.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml solution à diluer pour perfusion ne requiert PAS de dilution préalable avec un solvant et est prêt à être ajouté à la solution pour perfusion.

Chaque flacon est à usage unique et doit être utilisé immédiatement.

Si les flacons sont conservés au réfrigérateur, laisser reposer le nombre requis de boîtes de Docetaxel Accord solution à diluer pour perfusion à une température ne dépassant pas 25°C pendant 5 minutes avant utilisation.

Plus d'un flacon de Docetaxel Accord solution à diluer pour perfusion peuvent être nécessaires pour obtenir la dose prescrite à un patient. Extraire de façon aseptique la quantité requise de Docetaxel Accord solution à diluer pour perfusion à l'aide d'une seringue graduée.

Dans un flacon de Docetaxel Accord 80 mg/4 ml, la concentration de docétaxel est de 20 mg/ml.

Le volume requis de Docetaxel Accord solution à diluer pour perfusion doit être injecté en une injection unique (en une seule fois) dans une poche de perfusion de 250 ml contenant soit une solution de glucose à 5% soit une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour injection.

Si une dose supérieure à 190 mg de docétaxel est requise, utiliser un volume plus important de vecteur de perfusion de sorte que la concentration en docétaxel de 0,74 mg/ml ne soit pas dépassée.

Mélanger manuellement la poche de perfusion par rotation manuelle.

La poche de solution pour perfusion doit être utilisée dans les 6 heures à une température ne dépassant pas 25°C incluant l'heure de perfusion au patient.

Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, la solution pour perfusion de Docetaxel Accord doit être contrôlée visuellement avant toute utilisation ; les solutions contenant un précipité doivent être éliminées.

La solution pour perfusion de docétaxel est hyper-saturée, et peut par conséquent cristalliser dans le temps. En cas d'apparition de cristaux, la solution ne devra plus être utilisée et devra être jetée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4 HF
Royaume-Uni

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution à diluer contient 20 mg de docétaxel.

Un flacon de 8 ml de solution à diluer contient 160 mg de docétaxel.

Excipient à effet notoire:

Chaque flacon de solution à diluer contient 4 ml d'éthanol anhydre (3,16 g).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

La solution à diluer se présente sous forme d'une solution transparente jaune pâle à jaune marron.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer du sein

Docetaxel Accord en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du :

- cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire
- Cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire

Pour des patients avec cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire, le traitement adjuvant devra être restreint aux patients éligibles à une chimiothérapie selon les critères internationalement établis pour le traitement initial du cancer du sein au stade précoce (voir rubrique 5.1).

Docetaxel Accord en association à la doxorubicine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection.

Docetaxel Accord est indiqué en monothérapie dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant.

Docetaxel Accord en association au trastuzumab est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique avec sur-expression tumorale de HER2, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Docetaxel Accord en association à la capécitabine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline.

Cancer du poumon non à petites cellules

Docetaxel Accord est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure.

Docetaxel Accord en association au cisplatine est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résecable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.

Cancer de la prostate

Docetaxel Accord en association à la prednisone ou à la prednisolone est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant.

Cancer gastrique

Docetaxel Accord, en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Cancer des voies aéro-digestives supérieures

Docetaxel Accord en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés des voies aéro-digestives supérieures.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'utilisation du docétaxel doit être réservée aux unités spécialisées dans l'administration de cytotoxiques et le docétaxel doit être administré sous contrôle d'un médecin qualifié dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses (voir rubrique 6.6).

Posologie recommandée :

Dans les cancers du sein, du poumon non à petites cellules, gastrique et des voies aéro-digestives supérieures, et sauf contre-indication, une prémédication par un corticoïde oral peut être utilisée, tel que la dexaméthasone à raison de 16 mg par jour (par exemple: 8 mg 2 fois par jour) pendant 3 jours en commençant la veille de la perfusion du docétaxel (cf. paragraphe 4.4). Une prophylaxie par G CSF peut être utilisée pour diminuer le risque de toxicité hématologique.

Dans le cancer de la prostate, compte tenu de l'utilisation concomitante de prednisone ou de prednisolone, la prémédication orale de dexaméthasone recommandée est de 8 mg, 12 heures, 3 heures et 1 heure avant la perfusion de docétaxel (cf. paragraphe 4.4).

Docétaxel est administré en une perfusion d'une heure, toutes les trois semaines.

Cancer du sein :

Dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable présentant un envahissement ganglionnaire et sans envahissement ganglionnaire, la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² administrée 1 heure après 50 mg/m² de doxorubicine et 500 mg/m² de cyclophosphamide, toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (protocole TAC) (cf. Ajustement posologique).

Pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, la posologie recommandée du docétaxel en monothérapie est de 100 mg/m². En première ligne, le docétaxel à la dose recommandée de 75 mg/m² est associé à la doxorubicine (50 mg/m²).

En association au trastuzumab, la posologie recommandée de docétaxel est de 100 mg/m² toutes les 3 semaines, associé au trastuzumab administré toutes les semaines. Dans l'étude pivotale, la première perfusion de docétaxel a été effectuée le lendemain de la première administration de trastuzumab. Les cures suivantes de docétaxel ont été administrées immédiatement après la fin de la perfusion du

trastuzumab si la dose précédente de trastuzumab avait été bien tolérée. Pour la posologie et le mode d'administration du trastuzumab, voir le résumé des caractéristiques du produit.

En association à la capécitabine, la posologie recommandée du docétaxel est de 75 mg/m² toutes les trois semaines, associé à 1250 mg/m² de capécitabine deux fois par jour (dans les 30 minutes qui suivent un repas) pendant deux semaines suivi d'une période sans traitement d'une semaine. Pour le calcul de la dose de capécitabine en fonction de la surface corporelle, voir le résumé des caractéristiques du produit de la capécitabine.

Cancer du poumon non à petites cellules :

Chez les patients traités pour un cancer bronchique non à petites cellules et n'ayant reçu aucune chimiothérapie antérieure, les doses recommandées sont de 75 mg/m² de docétaxel suivi immédiatement par 75 mg/m² de cisplatine en 30-60 minutes. Après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine, la dose recommandée est de 75 mg/m² de docétaxel en monothérapie.

Cancer de la prostate :

La posologie recommandée du docétaxel est de 75 mg/m². La prednisone ou la prednisolone orale est administrée en continu, à raison de 5 mg deux fois par jour (cf. paragraphe 5.1).

Cancer gastrique :

La posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² suivi le même jour par une perfusion de 1 à 3 heures de cisplatine à la posologie de 75 mg/m². Immédiatement après la fin de la perfusion de cisplatine, débute la perfusion continue sur 5 jours de 5 fluorouracile à la posologie de 750 mg/m²/jour. Le traitement est répété toutes les 3 semaines. Une prémédication par des anti-émétiques et une hydratation adéquate préalable à l'administration de cisplatine devront être réalisées. Une prophylaxie par G-CSF devrait être utilisée pour diminuer le risque de toxicité hématologique (Voir aussi les ajustements de doses pendant le traitement).

Cancer des voies aéro-digestives supérieures :

Les patients doivent recevoir une prémédication par des anti-émétiques et une hydratation adéquate (avant et après administration du cisplatine). Une prophylaxie par G-CSF peut être utilisée pour diminuer le risque de toxicité hématologique. Tous les patients du bras docétaxel des études TAX323 et TAX324 ont reçu une prophylaxie antibiotique.

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX323)
Dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés et inopérables des voies aéro-digestives supérieures, la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² en perfusion de 1 heure, suivi de cisplatine à la posologie de 75 mg/m² en perfusion de 1 heure à J1, suivi de 5 fluorouracile à la posologie de 750 mg/m²/jour en perfusion continue sur 5 jours. Ce schéma est répété toutes les 3 semaines pendant 4 cycles. Après la chimiothérapie, les patients doivent être traités par radiothérapie.
- Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX324)
Dans le traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des voies aéro-digestives supérieures (VADS) (non résécable techniquement, faible probabilité de curabilité chirurgicale ou préservation d'organe), la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² en perfusion intraveineuse de 1 heure à J1, suivi de cisplatine à la posologie de 100 mg/m² en perfusion de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile 1000 mg/m²/jour en perfusion continue de J1 à J4. Ce schéma est administré toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Après la chimiothérapie, les patients doivent être traités par chimioradiothérapie.

Pour les ajustements posologiques du cisplatine et du 5-fluorouracile, se référer au résumé des caractéristiques du produit correspondant.

Ajustement posologique :

Généralités

Le docétaxel ne doit pas être administré tant que le nombre de neutrophiles est inférieur à $1500/\text{mm}^3$. Chez les patientes ayant présenté, pendant le traitement par le docétaxel, une neutropénie fébrile, un nombre de polynucléaires neutrophiles $<500/\text{mm}^3$ pendant plus d'une semaine, des réactions cutanées sévères ou répétées ou une neuropathie périphérique sévère, la dose de docétaxel doit être réduite de $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ à $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ et/ou de 75 à $60 \text{ mg}/\text{m}^2$. Si ces réactions persistent à $60 \text{ mg}/\text{m}^2$, le traitement doit être interrompu.

Traitement adjuvant du cancer du sein

Une prophylaxie primaire par G-CSF doit être considérée chez les patientes qui reçoivent docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide (TAC) en traitement adjuvant pour leur cancer du sein. Les patientes présentant une neutropénie fébrile et/ou une infection neutropénique, doivent avoir une réduction de dose de docétaxel à $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ pour tous les cycles ultérieurs (voir rubriques 4.4 et 4.8). Pour les patientes présentant une stomatite de grade 3 ou 4, la dose de docétaxel devrait être diminuée à $60 \text{ mg}/\text{m}^2$.

En association avec le cisplatine

Chez les patients ayant reçu une dose initiale de docétaxel à $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ en association au cisplatine, pour lesquels le nadir du nombre des plaquettes lors de la cure précédente était $<25000/\text{mm}^3$, ou présentant une neutropénie fébrile, ou des toxicités sévères non hématologiques, la dose de docétaxel doit être réduite à $65 \text{ mg}/\text{m}^2$ lors des cycles suivants. Pour l'ajustement posologique du cisplatine, se reporter au résumé des caractéristiques du produit correspondant.

En association avec la capécitabine

- Pour l'ajustement posologique de la capécitabine, voir son résumé des caractéristiques du produit.
- Chez les patients qui présentent une première apparition de toxicité de Grade 2, qui persiste jusqu'à l'administration suivante de docétaxel/capécitabine, retarder le traitement jusqu'au retour au Grade 0-1, puis continuer à 100% des posologies initiales
- Chez les patients qui présentent une 2^{ème} apparition de toxicité de Grade 2 ou une 1^{ère} apparition de toxicité de Grade 3, quel que soit le stade du cycle de traitement, retarder le traitement jusqu'au retour au Grade 0-1, puis reprendre le traitement avec $55 \text{ mg}/\text{m}^2$ de docétaxel.
- Pour toute apparition ultérieure de toxicité, ou toute toxicité de Grade 4, arrêter le traitement par docétaxel.

Pour les modifications de posologie du trastuzumab, voir le résumé des caractéristiques du produit.

En association avec le cisplatine et le 5 fluorouracile

Si un épisode de neutropénie compliquée (fébrile, prolongée ou infection neutropénique) survient malgré l'utilisation de G-CSF, la posologie de docétaxel devra être réduite de 75 à $60 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Si d'autres épisodes de neutropénie compliquée surviennent, la posologie de docétaxel devra être réduite de 60 à $45 \text{ mg}/\text{m}^2$.

En cas de thrombopénie de Grade 4, la posologie de docétaxel devra être réduite de 75 à $60 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Les administrations suivantes de docétaxel ne devront reprendre que si le nombre de polynucléaires neutrophiles est $>1500/\text{mm}^3$ et le nombre de plaquettes est $>100\ 000/\text{mm}^3$. Si ces toxicités hématologiques persistent le traitement devra être arrêté (cf. paragraphe 4.4).

En cas de toxicités, les ajustements posologiques des patients recevant du docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (5-FU) sont les suivantes :

Toxicité – grade	Ajustements posologiques
Diarrhée – grade 3	1 ^{er} épisode : réduction de 20% de la dose de 5-FU. 2 ^{ème} épisode : réduction de 20% de la dose de docétaxel.
Diarrhée – grade 4	1 ^{er} épisode : réduction de 20% de la dose de docétaxel et de 5-FU. 2 ^{ème} épisode : arrêt du traitement.
Stomatites/mucites – grade 3	1 ^{er} épisode : réduction de 20% de la dose de 5-FU. 2 ^{ème} épisode : arrêt définitif du 5-FU seulement. 3 ^{ème} épisode : réduction de 20% de la dose de docétaxel.
Stomatites/mucites – grade 4	1 ^{er} épisode : arrêt définitif du 5-FU seulement. 2 ^{ème} épisode : réduction de 20% de la dose de docétaxel.

Pour les ajustements posologiques du 5-fluorouracile et du cisplatine, se référer aux résumés des caractéristiques des produits.

Dans les études pivotales chez les patients traités par chimiothérapie d'induction pour un cancer des VADS, et ayant présenté une neutropénie compliquée (incluant neutropénie prolongée, neutropénie fébrile ou infection), une prophylaxie par G-CSF (ex : du 6^{ème} au 15^{ème} jour) était recommandée pour les cycles suivants.

Populations à risque :

Patients avec insuffisance hépatique :

D'après les données pharmacocinétiques relatives au docétaxel à 100 mg/m² administré en monothérapie, la dose de docétaxel recommandée chez les patients ayant des transaminases (ALAT et/ou ASAT) supérieures à 1,5 fois la LSN ainsi que des phosphatases alcalines supérieures à 2,5 fois la LSN, est de 75 mg/m² (cf. paragraphes 4.4 et 5.2). Chez les patients ayant une bilirubinémie >LSN et/ou des ASAT et ALAT 3,5 fois supérieures à la LSN ainsi que des phosphatases alcalines supérieures à 6 fois la LSN, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne doit pas être administré sauf s'il est strictement indiqué.

Dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique, en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile, l'étude pivotale a exclu les patients présentant un taux de transaminases (ASAT et/ou ALAT) >1,5 fois la LSN associé à des phosphatases alcalines >2,5 fois la LSN et un taux de bilirubine >1 fois la LSN : en conséquence pour ces patients, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne doit pas être administré sauf si il est strictement indiqué.

On ne dispose d'aucune donnée sur les insuffisants hépatiques traités par le docétaxel en association dans les autres indications.

Populations pédiatriques

La tolérance et l'efficacité de docétaxel dans le carcinome nasopharyngé chez des enfants âgés de plus d'un mois et de moins de 18 ans n'est pas encore établi.

L'utilisation de docétaxel dans les populations pédiatriques dans le cancer du sein, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de la prostate, le cancer gastrique, le cancer des voies aéro-digestives supérieures, n'incluant pas les cancers nasopharyngés type II et III peu différenciés, n'est pas pertinent.

Sujets âgés :

Au vu des données de pharmacocinétique de population, aucune précaution particulière n'est à prendre chez le sujet âgé.

En association avec la capécitabine, il est recommandé de réduire à 75% la dose initiale de capécitabine chez les sujets âgés de 60 ans ou plus (se reporter au résumé des caractéristiques du produit de capécitabine).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients dont le nombre initial de neutrophiles est <1500/mm³.

Patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf. paragraphes 4.2 et 4.4).

Tenir compte également des contre-indications des spécialités associées au docétaxel.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour les cancers du sein et du poumon non à petites cellules, une prémédication par un corticoïde oral, tel que la dexaméthasone à raison de 16 mg par jour (par exemple: 8 mg 2 fois par jour) pendant 3 jours en commençant la veille de la perfusion du docétaxel, sauf contre-indication, peut réduire l'incidence et la sévérité de la rétention hydrique et la sévérité des réactions d'hypersensibilité. Pour le cancer de la prostate, la prémédication orale par la dexaméthasone est de 8 mg, 12 heures, 3 heures et 1 heure avant la perfusion de docétaxel (cf. paragraphe 4.2).

Hématologie

La neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquent observé avec le docétaxel. Le nadir a été observé en médiane 7 jours après le traitement mais cet intervalle peut être plus court chez les patients prétraités. Une surveillance fréquente de la formule sanguine doit être exercée chez tous les patients traités par le docétaxel. Le traitement par le docétaxel ne doit pas être repris tant que le nombre de neutrophiles n'est pas remonté $\geq 1500/\text{mm}^3$ (cf. paragraphe 4.2).

En cas de neutropénie sévère ($< 500/\text{mm}^3$ durant 7 jours ou plus) pendant une cure de docétaxel, il est recommandé de réduire la dose lors des cures suivantes ou de prendre les mesures symptomatiques appropriées (cf. paragraphe 4.2).

Chez les patients traités par docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (protocole TCF), l'administration de G-CSF en prophylaxie permet de réduire la fréquence des neutropénies fébriles et des infections neutropéniques. Les patients traités selon le protocole TCF devront recevoir du G-CSF en prophylaxie pour diminuer le risque de survenue de neutropénies compliquées (neutropénie fébrile, prolongée ou infection neutropénique).

Les patients traités selon le protocole TCF devront faire l'objet d'une surveillance attentive (cf. paragraphes 4.2 et 4.8).

Chez les patients traités par docétaxel en association avec doxorubicine et cyclophosphamide (TAC), la neutropénie fébrile et/ou l'infection neutropénique surviennent à des taux plus faibles quand les patients ont reçu une prophylaxie primaire par G-CSF. Une prophylaxie primaire par G-CSF devrait être considérée chez des patients recevant le protocole TAC en traitement adjuvant du cancer du sein pour atténuer le risque de complications neutropéniques (neutropénie fébrile, neutropénie prolongée ou infection neutropénique). Les patients recevant le protocole TAC doivent avoir un suivi étroit (voir rubrique 4.2 et 4.8).

Réactions d'hypersensibilité

Les patients doivent être strictement surveillés en raison du risque de réactions d'hypersensibilité, particulièrement pendant la première et la seconde perfusion. Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir dans les minutes qui suivent le début d'une perfusion du docétaxel ; pour cette raison le matériel médical approprié doit être disponible pour traiter l'hypotension et le bronchospasme. Les manifestations mineures, comme les bouffées vasomotrices ou les réactions cutanées localisées, ne justifient pas l'interruption du traitement. En revanche, les réactions sévères, telles une hypotension sévère, un bronchospasme ou un rash/érythème généralisé, imposent l'arrêt immédiat du docétaxel et l'instauration d'un traitement symptomatique. Le docétaxel ne doit pas être réadministré aux patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité sévères.

Réactions cutanées

Des cas d'érythèmes cutanés localisés aux extrémités (paumes des mains et plantes des pieds), accompagnés d'œdème et suivis de desquamation ont été observés. Des symptômes sévères tels que des éruptions suivies de desquamation conduisant à l'interruption temporaire ou définitive du traitement par le docétaxel ont été rapportés (cf. paragraphe 4.2).

Rétention liquidienne

Les patients présentant une rétention liquidienne sévère telle qu'épanchement pleural, épanchement cardiaque et ascite devront être particulièrement surveillés.

Affections respiratoires

Des cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë, de pneumonie/pneumopathie interstitielle, d'atteinte pulmonaire interstitielle, de fibrose pulmonaire et d'insuffisance respiratoire, parfois d'évolution fatale, ont été rapportés. Des cas de pneumopathie radio-induite ont été rapportés chez des patients traités de manière concomitante par radiothérapie.

En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes pulmonaires, il est conseillé de mettre en place une surveillance étroite, d'effectuer rapidement un examen et de débiter un traitement approprié. Il est recommandé d'interrompre le traitement par docétaxel jusqu'à l'établissement d'un diagnostic. Le recours précoce aux soins de support peut contribuer à l'amélioration de l'état du patient. Le bénéfice de la reprise du docétaxel doit être soigneusement évalué.

Patients avec insuffisance hépatique

Chez les patients traités par le docétaxel à 100 mg/m² en monothérapie et présentant des taux de transaminases (ALAT et/ou ASAT) supérieurs à 1,5 fois la LSN ainsi que des taux sériques de phosphatases alcalines supérieurs à 2,5 fois la LSN, le risque de développer des effets indésirables sévères tels que décès toxiques, incluant septicémies et hémorragies gastro-intestinales qui peuvent être fatales, neutropénie fébrile, infections, thrombocytopénies, stomatites et asthénie, est augmenté. En conséquence, la dose recommandée de docétaxel chez les patients ayant un bilan de la fonction hépatique élevé (BFH) est de 75 mg/m² et un bilan de la fonction hépatique (BFH) doit être fait en début de traitement et avant chaque cure (cf. paragraphe 4.2).

Chez les patients avec une bilirubinémie >LSN et/ou des ALAT et ASAT 3,5 fois supérieures à la LSN avec des phosphatases alcalines supérieures à 6 fois la LSN, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne devrait pas être administré sauf s'il est strictement indiqué.

Dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique en association avec le cisplatine et le 5 fluorouracile, l'étude pivotale a exclu les patients présentant un taux de transaminases (ASAT et/ou ALAT) >1,5 fois la LSN associé à des phosphatases alcalines >2,5 fois la LSN et un taux de bilirubine > 1 fois la LSN : en conséquence pour ces patients, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne devrait pas être administré sauf si il est strictement indiqué.

On ne dispose d'aucune donnée sur les insuffisants hépatiques traités par le docétaxel en association dans les autres indications.

Patients avec insuffisance rénale

Il n'existe aucune donnée disponible chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère traités par docétaxel.

Système nerveux

L'apparition d'une neurotoxicité périphérique sévère impose une réduction de la dose (cf. paragraphe 4.2).

Toxicité cardiaque

Une insuffisance cardiaque a été observée chez des patientes recevant du docétaxel en association avec du trastuzumab, en particulier après une chimiothérapie contenant une anthracycline (doxorubicine ou épirubicine). Celle-ci peut être modérée à sévère, voire même d'issue fatale (cf. paragraphe 4.8).

Quand les patientes sont susceptibles d'être traitées par le docétaxel en association avec le trastuzumab, elles doivent bénéficier d'une évaluation cardiaque avant traitement. La fonction cardiaque doit être surveillée pendant le traitement (ex : tous les trois mois) pour permettre d'identifier les patientes susceptibles de développer un dysfonctionnement cardiaque. Pour plus de détails, voir le résumé des caractéristiques du produit de trastuzumab.

Affections oculaires

Des cas d'œdème maculaire cystoïde (OMC) ont été rapportés chez des patients traités par docétaxel. Les patients présentant des troubles de la vision doivent réaliser un examen ophtalmologique rapide et complet. En cas de diagnostic d'OMC, le traitement par docétaxel devra être arrêté et un traitement approprié devra être initié (voir rubrique 4.8).

Divers

Des mesures contraceptives doivent être prises à la fois chez les hommes et les femmes en cours de traitement et poursuivies chez les hommes au moins 6 mois après la fin du traitement (voir rubrique 4.6).

L'administration concomitante du docétaxel et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, téli-thromycine et voriconazole) devrait être évitée (voir rubrique 4.5).

Précautions particulières pour l'utilisation en traitement adjuvant du cancer du sein

Neutropénie compliquée

Chez les patientes ayant présenté une neutropénie compliquée (une neutropénie prolongée, une neutropénie fébrile ou une infection), l'utilisation de G-CSF et une réduction de dose devraient être envisagées (cf. paragraphe 4.2).

Effets gastro-intestinaux

Des symptômes tels que douleurs et sensibilité abdominales précoces, fièvre, diarrhée, avec ou sans neutropénie, peuvent être des manifestations précoces d'une toxicité gastro-intestinale sévère et doivent être évalués et traités rapidement.

Insuffisance cardiaque congestive (ICC)

Les patientes doivent être surveillées pour des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive pendant le traitement et pendant la période de suivi. Chez les patientes traitées par TAC pour un cancer du sein présentant un envahissement ganglionnaire, il a été montré que le risque d'ICC était plus élevé la première année après le traitement (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Leucémie

Chez les femmes traitées par docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide (TAC), le risque de développer une myélodysplasie secondaire ou une leucémie myéloïde nécessite un suivi hématologique.

Patientes présentant au moins 4 ganglions envahis

Comme le bénéfice observé chez les patientes présentant au moins 4 ganglions envahis n'était pas statistiquement significatif sur la survie sans maladie (SSM) et la survie globale (SG), le rapport bénéfice/risque positif de TAC chez les patientes ayant au moins 4 ganglions envahis n'a pas été complètement démontré par l'analyse finale (cf. paragraphe 5.1.)

Sujets âgés

Il existe des données limitées disponibles sur l'utilisation du docétaxel en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide chez des patientes de plus de 70 ans.

Dans une étude dans le cancer de la prostate sur les 333 patients traités avec docétaxel toutes les 3 semaines, 209 patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 68 patients étaient âgés de plus de 75 ans. Chez les patients traités par docétaxel toutes les trois semaines, le taux d'incidence d'altérations des ongles attribués au médicament était supérieur d'au moins 10% chez les patients âgés de 65 ans ou plus, au taux observé chez les sujets plus jeunes.

Les taux d'incidence des cas de fièvre, diarrhée, anorexie et œdème périphérique attribués au médicament étaient supérieurs d'au moins 10% chez les patients de 75 ans et plus, aux taux observés chez les sujets de moins de 65 ans.

Dans une étude sur le cancer gastrique, sur les 300 patients (221 patients en phase III et 79 patients en phase II) traités par docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile, 74 patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 4 patients étaient âgés de 75 ans ou plus. L'incidence des effets indésirables graves était supérieure chez les patients âgés comparés aux patients plus jeunes. L'incidence des effets indésirables suivants (quel que soit le grade) léthargie, stomatites, infections était supérieure d'au moins 10% chez les patients âgés de 65 ans ou plus par rapport à celle observée chez les sujets plus jeunes.

Les patients âgés traités avec le protocole TCF feront l'objet d'une surveillance attentive.

Excipients

Ce médicament contient 50% (en volume) d'éthanol (alcool), c.-à-d. jusqu'à 3,16 g (4 ml) par flacon, équivalent à 80 ml de bière ou 33 ml de vin par flacon.

Délétère pour les personnes souffrant d'alcoolisme.

A prendre en compte chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les groupes de patients à haut risque tels que les patients atteints de troubles hépatiques ou d'épilepsie.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut altérer les effets des autres médicaments.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut avoir un effet sur la capacité des patients à conduire ou utiliser des machines.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Des études *in vitro* ont montré que le métabolisme du docétaxel peut être modifié par l'administration concomitante de composés qui induisent, inhibent ou sont métabolisés par (et ceux inhibant de manière compétitive) le cytochrome P450-3A tels que : la ciclosporine, le kétoconazole et l'érythromycine. La prudence s'impose donc en cas de traitement simultané par le docétaxel et l'un de ces composés du fait de la possibilité d'interactions significatives.

En cas d'association à des inhibiteurs du CYP3A4, la survenue d'effets indésirables liés au docétaxel peut s'accroître, conséquence d'une réduction du métabolisme. Si l'utilisation concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, téli-thromycine et voriconazole) ne peut pas être évitée, une surveillance clinique étroite est justifiée et une adaptation de la dose de docétaxel peut être appropriée (voir rubrique 4.4). Dans une étude pharmacocinétique menée chez 7 patients, la co-

administration de docétaxel avec le kétoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4, a conduit à une diminution significative de la clairance de docétaxel de 49%.

La pharmacocinétique du docétaxel en présence de la prednisone a été étudiée chez les patients atteints de cancer de la prostate. Le docétaxel est métabolisé par le cytochrome CYP3A4 et la prednisone est connue pour induire le CYP3A4. Aucun effet statistiquement significatif de la prednisone sur la pharmacocinétique du docétaxel n'a été observé.

Le docétaxel se lie fortement aux protéines plasmatiques (>95%). Bien que les interactions éventuelles *in vivo* du docétaxel et de médicaments administrés simultanément n'aient pas été étudiées formellement, les interactions *in vitro* avec des agents fortement liés aux protéines, comme l'érythromycine, la diphenhydramine, le propranolol, la propafénone, la phénytoïne, les salicylés, le sulfaméthoxazole et le valproate de sodium, n'ont pas affecté la liaison du docétaxel aux protéines plasmatiques. La dexaméthasone n'a pas davantage affecté la liaison du docétaxel aux protéines plasmatiques. Le docétaxel n'a pas eu d'influence sur la liaison de la digitoxine.

Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel, de la doxorubicine et du cyclophosphamide ne sont pas modifiés par leur co-administration. Des données limitées d'une étude non contrôlée ont suggéré une interaction entre le docétaxel et le carboplatine. Associé au docétaxel, la clairance du carboplatine est supérieure de 50% par rapport aux valeurs observées précédemment pour le carboplatine en monothérapie.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune information sur l'utilisation du docétaxel chez la femme enceinte n'est disponible. Le docétaxel s'est révélé embryotoxique et fœtotoxique chez le lapin et le rat, et réduit la fertilité chez le rat. Comme d'autres médicaments cytotoxiques, le docétaxel peut entraîner des dommages fœtaux quand il est administré à la femme enceinte. Par conséquent, le docétaxel ne doit pas être administré au cours de la grossesse sauf si clairement indiqué.

Les femmes en âge de procréer sous docétaxel doivent éviter de tomber enceinte et informer immédiatement le médecin si cela arrivait.

Allaitement

Le docétaxel est une substance lipophile mais le passage du docétaxel dans le lait maternel n'est pas connu. Par conséquent, étant donné les risques d'effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement devra être arrêté, durant le traitement par le docétaxel.

Contraception chez les hommes et les femmes

Une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement.

Fertilité

Les études précliniques montrent que le docétaxel a des effets génotoxiques et peut altérer la fertilité masculine (voir rubrique 5.3).

Par conséquent, il est déconseillé aux hommes traités par docétaxel de procréer pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après. Il est conseillé de se renseigner sur la conservation du sperme avant le traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance pour toutes les indications

Des réactions indésirables considérées comme étant liées de façon possible ou probable à l'administration de docétaxel ont été rapportées chez :

- 1312 et 121 patients ayant reçu respectivement 100 mg/m² et 75 mg/m² de docétaxel en monothérapie.
- 258 patients ayant reçu du docétaxel en association avec la doxorubicine.
- 406 patients ayant reçu du docétaxel en association avec le cisplatine.
- 92 patientes ayant reçu du docétaxel en association avec le trastuzumab.
- 255 patients ayant reçu du docétaxel en association avec la capécitabine.
- 332 patients ayant reçu du docétaxel en association avec la prednisone ou la prednisolone (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés).
- 1276 patientes (744 et 532 respectivement dans les études TAX 316 et GEICAM 9805) ayant reçu du docétaxel en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés ci-dessous).
- 300 patients présentant un adénocarcinome gastrique (221 patients en phase III et 79 patients en phase II) ayant reçu du docétaxel en association avec le cisplatine et le 5 fluorouracile (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés ci-dessous).
- 174 et 251 patients présentant un cancer des voies aéro-digestives supérieures et traités par docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés ci-dessous).

Ces événements ont été décrits en utilisant les Critères Communs de Toxicité NCI (grade 3 = G3 ; grade 3-4 = G3/4 ; grade 4 = G4) ainsi que les termes COSTART et MedDRA. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de l'utilisation du docétaxel en monothérapie sont : neutropénie (réversible et non cumulative ; la médiane d'apparition du nadir ainsi que la durée médiane de neutropénie sévère ($< 500/\text{mm}^3$) ont été de 7 jours), anémie, alopecie, nausées, vomissements, stomatites, diarrhées et asthénie.

La sévérité des effets indésirables du docétaxel peut être majorée lors de l'association avec d'autres cytotoxiques.

Pour l'association avec le trastuzumab, sont présentés les effets indésirables (tous grades) rapportés dans au moins 10% des cas. Une augmentation de l'incidence des effets indésirables graves (40% vs. 31%) et des effets indésirables de grade 4 (34% vs. 23%) a été observée pour l'association avec le trastuzumab par rapport au docétaxel en monothérapie.

Pour l'association avec la capécitabine, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) dans un essai de phase III chez des patientes traitées pour un cancer du sein après échec d'un traitement avec une anthracycline sont présentés (voir résumé des caractéristiques de la capécitabine).

Les effets indésirables suivants ont été fréquemment observés avec docétaxel :

Affections du système immunitaire :

Des réactions d'hypersensibilité sont généralement survenues dans les minutes qui suivaient le début d'une perfusion de docétaxel et étaient habituellement légères à modérées. Les symptômes les plus fréquemment rapportés ont été des flushs, des éruptions avec ou sans prurit, une sensation de constriction thoracique, des lombalgies, une dyspnée et une fièvre ou des frissons. Des réactions intenses étaient caractérisées par une hypotension et/ou un bronchospasme ou un rash/érythème généralisé (cf. paragraphe 4.4).

Affections du système nerveux :

L'apparition d'une neurotoxicité périphérique sévère nécessite une réduction de dose (cf. paragraphes 4.2 et 4.4).

Les signes neurosensoriels légers à modérés sont caractérisés par des paresthésies, des dysesthésies ou des sensations douloureuses à type de brûlure. Les manifestations neuromotrices sont principalement caractérisées par une faiblesse.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Des réactions cutanées réversibles ont été observées et étaient généralement considérées comme légères à modérées. Les réactions ont été caractérisées par un rash avec des éruptions localisées principalement au niveau des pieds et des mains (incluant des syndromes mains-pieds sévères) mais également au niveau des bras, du visage ou du thorax, et fréquemment associées à un prurit. Ces éruptions sont généralement survenues dans la semaine suivant la perfusion du docétaxel. Des symptômes sévères tels que des éruptions suivies d'une desquamation, conduisant rarement à l'interruption provisoire ou définitive du traitement par le docétaxel, ont été moins fréquemment rapportés (cf. paragraphes 4.2 et 4.4). Des troubles unguéaux sévères sont caractérisés par une hypo ou une hyperpigmentation des ongles et parfois une douleur et une onycholyse.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Les réactions au site d'injection étaient généralement mineures et se manifestaient par une hyperpigmentation, une inflammation, une rougeur ou une sécheresse de la peau, une phlébite ou une extravasation et une tuméfaction de la veine.

La rétention hydrique peut se traduire par un œdème périphérique et, moins fréquemment, un épanchement pleural, un épanchement péricardique, une ascite et une prise de poids. L'œdème périphérique débute généralement au niveau des membres inférieurs et peut se généraliser avec une prise de poids de 3 kg ou plus. La rétention hydrique est cumulative en incidence et en sévérité (cf. paragraphe 4.4).

Tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour Docétaxel 100 mg/m² en monothérapie

Base de données MeDRA des classes de systèmes d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infections (G3/4: 5,7%; incluant septicémie et pneumonie, d'évolution fatale dans 1,7% des cas)	Infection associée à une neutropénie de grade 4 (G3/4: 4,6%)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4: 76,4%); Anémie (G3/4: 8,9%); Neutropénie fébrile	Thrombopénie (G4: 0,2%)	
Affections du système	Hypersensibilité (G3/4:		

Base de données MeDRA des classes de systèmes d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
immunitaire	5,3%)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie		
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3: 4,1%); Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 4%) ; Dysgueusie (sévère 0,07%)		
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 0,7%)	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires		Hypotension; Hypertension; Hémorragie	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée (sévère : 2,7%)		
Affections gastro-intestinales	Stomatite (G3/4: 5,3%); Diarrhée (G3/4: 4%); Nausées (G3/4: 4%); Vomissements (G3/4: 3%)	Constipation (sévère: 0,2%); Douleur abdominale (sévère: 1%); Hémorragies gastro-intestinales (sévère: 0,3%)	Œsophagite (sévère: 0,4%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Réactions cutanées (G3/4: 5,9%); Altération des ongles (sévère : 2,6%)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (sévère : 1,4%)	Arthralgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique (sévère: 6,5%); Asthénie (sévère: 11,2%); Douleurs	Réaction au site d'injection; Douleur thoracique d'origine non cardiaque (sévère: 0,4%)	
Investigations		Elévation de la bilirubine (G3/4 <5%); Elévation des phosphatases alcalines (G3/4 <4%); Elévation des ASAT (G3/4 <3%); Elévation des ALAT (G3/4 <2%)	

Description de certains effets indésirables dans le cancer du sein pour Docétaxel 100 mg/m² en monothérapie

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Rare : épisodes hémorragiques associés à des thrombopénies de grade 3/4.

Affections du système nerveux :

Les données sur la réversibilité sont disponibles pour 35,3% des patients ayant eu des manifestations neurotoxiques à la suite du traitement par docétaxel en monothérapie à raison de 100 mg/m². Ces effets ont été spontanément réversibles dans les 3 mois.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Très rare : 1 cas d'alopecie non réversible à la fin de l'étude. 73% des réactions cutanées ont été réversibles dans les 21 jours.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Pour la rétention hydrique, la dose cumulative médiane à l'arrêt du traitement était supérieure à 1 000 mg/m² et le temps médian de réversibilité était de 16,4 semaines (intervalle de 0 à 42 semaines). L'apparition de la rétention hydrique modérée à sévère est retardée (dose cumulative médiane : 818,9 mg/m²) chez les patients ayant reçu une prémédication par rapport aux patients qui n'en ont pas reçu (dose cumulative médiane : 489,7 mg/m²) ; toutefois, cette manifestation a été rapportée chez certains patients pendant les premiers cycles de traitement.

Tableau des effets indésirables dans le cancer du poumon non à petites cellules pour Docétaxel 75 mg/m² en monothérapie

Base de données MedRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations	Infections (G3/4: 5%)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4: 54,2%); Anémie (G3/4: 10,8%); Thrombopénie (G4: 1,7%)	Neutropénie fébrile
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (jamais sévère)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: 0,8%)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 2,5%)
Affections cardiaques		Arythmie (jamais sévère);
Affections vasculaires		Hypotension
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 3,3%); Stomatite (G3/4: 1,7%); Vomissements (G3/4: 0,8%); Diarrhée (G3/4: 1,7%)	Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopecie; Réactions cutanées (G3/4: 0,8%)	Altération des ongles (sévere : 0,8%)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (sévere : 12,4%); Rétention hydrique (sévere: 0,8%); Douleurs	
Investigations		Elévation de la bilirubine (G3/4 <2%)

Tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour Docétaxel 75 mg/m² en association avec la doxorubicine

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infection (G3/4: 7,8%)		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4: 91,7%); Anémie (G3/4: 9,4%); Neutropénie fébrile; Thrombopénie (G4: 0,8%)		
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (G3/4: 1,2%)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3: 0,4%)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 0,4%)	
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque; Arythmie (jamais sévère)	
Affections vasculaires			Hypotension
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 5%); Stomatite (G3/4: 7,8%); Diarrhée (G3/4: 6,2%); Vomissements (G3/4: 5%); Constipation		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Altération des ongles (sévere: 0,4%); Réactions cutanées (jamais sévères)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (sévere : 8,1%); Rétention hydrique (sévere: 1.2%); Douleurs	Réactions au site d'injection	
Investigations		Augmentation de la bilirubine (G3/4<2,5%); Augmentation des phosphatases alcalines (G3/4<2,5%)	Augmentation des ASAT (G3/4<1%); Augmentation des ALAT (G3/4<1%)

Tableau des effets indésirables dans le cancer du poumon non à petites cellules pour Docétaxel 75 mg/m² en association avec le cisplatine

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infection (G3/4: 5,7%)		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4: 51,5%); Anémie (G3/4: 6,9%); Thrombopénie (G4:0,5%)	Neutropénie fébrile	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4: 2,5%)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie		
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3: 3,7%); Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 2%)		
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 0,7%)	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires		Hypotension (G3/4: 0,7%)	
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 9,6%); Vomissements (G3/4: 7,6%); Diarrhée (G3/4: 6,4 %); Stomatite (G3/4: 2%)	Constipation	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Altération des ongles (sévère : 0,7%); Réactions cutanées (G3/4: 0,2%)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (sévère: 0,5%)		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (sévère : 9,9%); Rétention hydrique (sévère: 0,7%); Fièvre (G3/4: 1,2%)	Réactions au site d'injection; Douleurs	
Investigations		Augmentation de la bilirubine (G3/4: 2,1%); Augmentation des ALAT (G3/4 : 1,3%)	Augmentation des ASAT (G3/4 : 0,5%); Augmentation des phosphatases alcalines (G3/4 : 0,3%)

Tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour Docétaxel 100 mg/m² en association avec le trastuzumab

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4: 32%); Neutropénie fébrile (incluant la neutropénie associée à de la fièvre et à l'utilisation d'antibiotiques) ou neutropénie avec sepsis	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	
Affections psychiatriques	Insomnie	
Affections du système nerveux	Paresthésie; Céphalée; Dysgueusie; Hypoesthésie	
Affections oculaires	Augmentation du larmoiement ; Conjonctivite	
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	Lymphœdème	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Epistaxis; Douleurs pharyngo-laryngée; Rhinopharyngite; Dyspnée; Toux; Rhinorrhée	
Affections gastro-intestinales	Nausées; Diarrhée; Vomissements; Constipation; Stomatite; Dyspepsie; Douleurs abdominales	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Erythème; Rash; Altération des ongles	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie; Arthralgie; Douleurs des extrémités; Douleurs osseuses, Douleurs dorsales	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie; Œdème périphérique; Fièvre; Fatigue; Inflammation des muqueuses; Douleurs; syndrome pseudo-grippal; Douleur thoracique; Frissons	Léthargie
Investigations	Augmentation du poids	

Description de certains effets indésirables dans le cancer du sein pour Docétaxel 100 mg/m² en association avec le trastuzumab

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Très fréquent : la toxicité hématologique a été plus élevée chez les patientes recevant du trastuzumab et du docétaxel que chez celles recevant du docétaxel seul (neutropénie G 3/4 : 32% vs.22%, selon les critères NCI-CTC). Il est possible que ces chiffres soient sous-estimés puisque selon la formule sanguine au nadir, le docétaxel en monothérapie à la dose de 100 mg/m² est connu pour provoquer une neutropénie chez 97% des patients, 76% de grade 4. L'incidence des neutropénies fébriles/ neutropénie avec sepsis était également augmentée chez les patientes traitées par le trastuzumab en association au docétaxel par rapport à celles traitées par le docétaxel seul (23% vs. 17%).

Affections cardiaques :

Une insuffisance cardiaque symptomatique a été rapportée chez 2,2% des patientes ayant reçu du docétaxel associé au trastuzumab, par rapport à 0% des patientes ayant reçu du docétaxel seul.

Dans le bras docétaxel associé au trastuzumab, 64% des patientes avaient reçu auparavant une anthracycline en traitement adjuvant, par rapport à 55% dans le bras docétaxel seul.

Tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour Docétaxel 75 mg/m² en association avec la capécitabine

Base de données MedRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations		Candidoses buccales (G3/4: <1%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4: 63%); Anémie (G3/4: 10%)	Thrombopénie (G3/4: 3%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 1%); Diminution de l'appétit	Déshydratation (G3/4: 2%)
Affections du système nerveux	Dysgueusie (G3/4: <1%); Paresthésie (G3/4: <1%)	Vertiges ; Céphalées (G3/4: <1%); Neuropathie périphérique
Affections oculaires	Augmentation du larmoiement	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleurs pharyngo-laryngées (G3/4: 2%)	Dyspnée (G3/4: 1%); Toux (G3/4: <1%); Epistaxis (G3/4: <1%)
Affections gastro-intestinales	Stomatite (G3/4: 18%); Diarrhée (G3/4: 14%); Nausées (G3/4: 6%); Vomissements (G3/4: 4%); Constipation (G3/4: 1%); Douleurs abdominales (G3/4: 2%); Dyspepsie	Douleurs épigastriques; Sécheresse de la bouche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Syndrome main-pieds (G3/4: 24%) ; Alopécie (G3/4: 6%); Altération des ongles (G3/4: 2%)	Dermatites; Eruption érythémateuse (G3/4: <1%); Décoloration des ongles; Onycholyse (G3/4: 1%)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (G3/4: 2%); Arthralgie (G3/4: 1%)	Douleurs des extrémités (G3/4: <1%); Douleurs dorsales (G3/4: 1%);
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (G3/4: 3%); Fièvre (G3/4: 1%); Fatigue/ faiblesse (G3/4: 5%); Œdème périphérique (G3/4: 1%);	Léthargie; Douleurs
Investigations		Diminution du poids; Augmentation de la bilirubine (G3/4 : 9%)

Tableau des effets indésirables dans le cancer de la prostate pour Docétaxel 75 mg/m² en association avec la prednisone ou la prednisolone

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations	Infection (G3/4: 3,3%)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4: 32%); Anémie (G3/4: 4,9%)	Thrombopénie; (G3/4: 0,6%); Neutropénie fébrile
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (G3/4: 0,6%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 0,6%)	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: 1,2%); Dysgueusie (G3/4: 0%)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 0%)
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement (G3/4: 0,6%)
Affections cardiaques		Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (G3/4: 0,3%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspnée (G3/4: 0,6%); Toux (G3/4: 0%)
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 2,4%); Diarrhée (G3/4: 1,2%); Stomatite/Pharyngite (G3/4: 0,9%); Vomissements (G3/4: 1,2%)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Altération des ongles (jamais sévère)	Eruption avec desquamation (G3/4: 0,3%)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie (G3/4: 0,3%); Myalgie (G3/4: 0,3%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue (G3/4: 3,9%); Rétention hydrique (sévère : 0,6%)	

Tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour le traitement adjuvant avec Docétaxel 75 mg/m² en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide chez des patientes avec cancer du sein avec envahissement ganglionnaire (TAX 316) et sans envahissement ganglionnaire (GEICAM 9805) – données poolées

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infection (G3/4: 2,4%); Infection neutropénique (G3/4 : 2,6%).		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie (G3/4: 3%); Neutropénie (G3/4: 59,2%); Thrombopénie (G3/4: 1,6%); Neutropénie fébrile (G3/4 : non déterminé)		
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (G3/4: 0,6%)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 1,5%)		
Affections du système nerveux	Dysgueusie (G3/4: 0,6%); Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: <0,1%)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 0%);	Syncope (G3/4: 0%) Neurotoxicité (G3/4 : 0%) Somnolence (G3/4 : 0%)
Affections oculaires	Conjonctivite (G3/4: <0,1%)	Larmoiement (G3/4: <0,1%);	
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 0,2%);	
Affections vasculaires	Vasodilatation (G3/4: 0,5%);	Hypotension (G3/4: 0%) Phlébite (G3/4: 0%)	Lymphœdème (G3/4: 0%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux (G3/4: 0%)	
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 5,0%); Stomatite (G3/4: 6,0%); Vomissements (G3/4: 4,2%); Diarrhées (G3/4: 3,4%); Constipation (G3/4: 0,5%)	Douleurs abdominales (G3/4: 0,4%)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (persistante : <3%); Toxicité cutanée (G3/4: 0,6%); Altération des ongles (G3/4: 0,4%)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (G3/4: 0,7%); Arthralgie (G3/4: 0,2%)		

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein	Aménorrhée (G3/4: non déterminé);		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (G3/4: 10,0%); Fièvre (G3/4: non déterminé); Œdème périphérique (G3/4: 0,2%)		
Investigations		Prise de poids (G3/4: 0%) Perte de poids ((G3/4: 0,2%);	

Description de certains effets indésirables dans le cancer du sein pour le traitement adjuvant avec Docétaxel 75 mg/m² en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide chez des patientes avec cancer du sein avec envahissement ganglionnaire (TAX 316) et sans envahissement ganglionnaire (GEICAM 9805)

Affections du système nerveux :

Sur 84 patientes ayant présenté une neuropathie sensitive périphérique à la fin de la chimiothérapie dans l'étude cancer du sein avec envahissement ganglionnaire (TAX316), les troubles neurosensoriels persistaient encore chez 10 patientes après le suivi.

Affections cardiaques :

Dans l'étude TAX316, 26 patientes dans le bras TAC (3,5%) et 17 patientes dans le bras FAC (2,3%) présentaient une insuffisance cardiaque congestive. Une insuffisance cardiaque congestive a été diagnostiquée chez toutes les patientes, plus de 30 jours après la période de traitement, à l'exception d'une patiente dans chaque bras. Deux patientes dans le bras TAC et 4 patientes dans le bras FAC sont décédées à cause d'une insuffisance cardiaque.

Dans l'étude GEICAM 9805, 3 patientes (0,6%) dans le bras TAC et 3 patientes (0,6%) dans le bras FAC ont développé une insuffisance cardiaque congestive pendant la période de suivi. Une patiente dans le bras TAC est décédée à cause d'une cardiomyopathie dilatée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Dans l'étude TAX316, des alopecies persistantes ont été rapportées pendant la période de suivi après la fin de la chimiothérapie, chez 687 des 744 patientes TAC et chez 645 des 736 patientes FAC.

A la fin de la période de suivi (temps réel médian de période de suivi de 96 mois), l'alopecie persistait chez 29 patientes TAC (3,9%) et chez 16 patientes FAC (2,2%).

Dans l'étude GEICAM 9805, des alopecies ont persisté pendant la période de suivi (temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois) et perduraient chez 49 patientes (9,2%) dans le bras TAC et chez 35 patientes (6,7%) dans le bras FAC. Des alopecies liées au traitement étudié ont débuté ou se sont aggravées pendant la période de suivi chez 42 patientes (7,9%) dans le bras TAC et chez 30 patientes (5,8%) dans le bras FAC.

Affections des organes de reproduction et du sein :

Dans l'étude TAX316, sur les 202 patientes ayant présenté une aménorrhée à la fin de la chimiothérapie, l'aménorrhée persistait encore chez 121 patientes après le suivi.

Dans l'étude GEICAM 9805, une aménorrhée a persisté pendant la période de suivi (temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois) et perdurait chez 18 patientes (3,4%) dans le bras TAC et chez 5 patientes (1,0%) dans le bras FAC.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Dans l'étude TAX316, sur les 119 patientes ayant présenté un œdème périphérique dans le bras TAC, l'œdème périphérique persistait encore chez 19 patientes et sur les 23 patientes ayant présenté un œdème périphérique dans le bras FAC, l'œdème périphérique persistait encore chez 4 patientes. Dans l'étude GEICAM 9805, un lymphœdème persistait chez 4 des 5 patientes dans le bras TAC et chez 1 des 2 patientes dans le bras FAC à l'arrêt de la chimiothérapie et ne s'est pas résorbé pendant la période de suivi (temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois). Une asthénie a persisté pendant la période de suivi (temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois) et perdurait chez 12 patientes (2,3%) dans le bras TAC et chez 4 patientes (0,8%) dans le bras FAC.

Leucémie aiguë / Syndrome myélodysplasique

Après un suivi de 10 ans dans l'étude TAX316, une leucémie aiguë a été rapportée chez 4 patientes TAC sur 744 et chez 1 patiente FAC sur 736. Un syndrome myélodysplasique a été rapporté chez 2 patientes TAC sur 744 et 1 patiente FAC sur 736.

Après un suivi de 10 ans dans l'étude GEICAM 9805, 1 patiente sur 532 présentait une leucémie aiguë dans le bras TAC (0,2%). Aucun cas n'a été rapporté chez des patientes du bras FAC. Aucun syndrome myélodysplasique n'a été diagnostiqué dans l'un des deux groupes de traitement.

Complications neutropéniques

Le tableau ci-dessous montre que l'incidence des neutropénies de Grade 4, des neutropénies fébriles et des infections neutropéniques diminue chez des patientes ayant reçu une prophylaxie primaire par G-CSF après amendement du protocole, rendant cette prophylaxie obligatoire dans le groupe TAC – Etude GEICAM.

Les complications neutropéniques chez des patientes recevant le protocole TAC avec ou sans prophylaxie primaire par G-CSF (GEICAM 9805).

	Sans prophylaxie primaire par G-CSF (n=111) n(%)	Avec prophylaxie primaire par G-CSF (n=421) n(%)
Neutropénie (Grade 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Neutropénie fébrile	28 (25,2)	23 (5,5)
Infection neutropénique	14 (12,6)	21 (5,0)
Infection neutropénique (Grade 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tableau des effets indésirables dans l'adénocarcinome gastrique pour Docétaxel 75 mg/m² en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile

Base de données MedRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations	Infection neutropénique; Infection (G3/4: 11,7%)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie (G3/4: 20,9%); Neutropénie (G3/4: 83,2%); Thrombopénie (G3/4: 8,8%); Neutropénie fébrile	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4: 1,7%)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 11,7%)	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: 8,7%)	Vertiges (G3/4: 2,3%); Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 1,3%)
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement (G3/4: 0%)
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Troubles de l'audition (G3/4: 0%)
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 1,0%)
Affections gastro-intestinales	Diarrhée (G3/4: 19,7%); Nausées (G3/4: 16%); Stomatite (G3/4: 23,7%); Vomissements (G3/4: 14,3%)	Constipation (G3/4: 1,0 %); Douleurs gastro-intestinales (G3/4: 1,0%); Œsophagite/dysphagie/odynophagie (G3/4: 0,7%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (G3/4: 4,0%)	Rash, démangeaison (G3/4: 0,7%); Altération des ongles (G3/4: 0,7%); Desquamation (G3/4: 0%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Léthargie (G3/4: 19,0%); Fièvre (G3/4: 2,3%); Rétention hydrique (sévère/menaçant le pronostic vital: 1%)	

Description de certains effets indésirables dans l'adénocarcinome gastrique pour Docétaxel 75 mg/m² en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile

Affections hématologiques et du système lymphatique :

La neutropénie fébrile et l'infection neutropénique surviennent respectivement chez 17,2% et 13,5% des patients sans tenir compte de l'utilisation du G-CSF. Le G-CSF a été utilisé en prophylaxie secondaire chez 19,3% des patients (10,7% des cycles de chimiothérapie). La neutropénie fébrile et l'infection neutropénique surviennent respectivement chez 12,1% et 3,4% des patients ayant reçu du G-CSF en prophylaxie et chez 15,6% et 12,9% des patients n'ayant pas reçu de G-CSF (cf. paragraphe 4.2).

Tableau des effets indésirables dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures pour Docétaxel 75 mg/m² en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX323)

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infections (G3/4: 6,3%) ; Infections neutropéniques		
Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes)		Douleur cancéreuse (G3/4: 0,6%)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4: 76,3%) ; Anémie (G3/4: 9,2%) ; Thrombopénie (G3/4: 5,2%)	Neutropénie fébrile	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (jamais sévère)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4 : 0,6%)		
Affection du système nerveux	Dysgueusie/Parosmie ; Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: 0,6%)	Vertige	
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement ; Conjonctivite	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Troubles de l'audition	
Affections cardiaques		Ischémie myocardique (G3/4: 1,7%)	Arythmie (G3/4: 0,6%)
Affections vasculaires		Troubles veineux (G3/4 : 0,6%)	
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 0,6%) ; Stomatite (G3/4: 4,0%) ; Diarrhées (G3/4: 2,9%) ; Vomissements (G3/4: 0,6%)	Constipation ; Œsophagite/dysphagie/odynophagie (G3/4 : 0,6%) ; Douleur abdominale ; Dyspepsie ; Hémorragie gastro-intestinale (G3/4: 0,6%)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (G3/4: 10,9%)	Rash avec prurit ; Peau sèche ; Desquamation (G3/4: 0,6%)	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgies (G3/4: 0,6%)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Léthargie (G3/4 : 3,4%) ; Fièvre (G3/4: 0,6%) ; Rétention hydrique ; Œdème		
Investigations		Augmentation du poids	

- Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX324)

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infection (G3/4: 3,6%)	Infection avec neutropénie	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisé (incluant kystes et polypes)		Douleur cancéreuse (G3/4: 1,2%)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4: 83,5%); anémie (G3/4 : 12,4%); thrombopénie (G3/4: 4,0%) ; Neutropénie fébrile		
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 12,0%)		
Affections du système nerveux	Dysgueusie/parosmie (G3/4: 0,4%); Neuropathie sensitive périphérique (G3/4 : 1,2%)	Vertiges (G3/4: 2,0%) ; Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 0,4%)	
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement	Conjonctivite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Trouble de l'audition (G3/4: 1,2%)		
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 2,0%)	Ischémie myocardique
Affections vasculaires			Troubles veineux
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 13,9%); Stomatite (G3/4: 20,7%); Vomissements (G3/4: 8,4%); Diarrhées (G3/4: 6,8%); Œsophagite/dysphagie/odynophagie (G3/4: 12,0%); Constipation (G3/4 : 0,4%)	Dyspepsie (G3/4: 0,8%) ; Douleurs gastro-intestinales (G3/4 : 1,2%) ; Hémorragie gastro-intestinale (G3/4: 0,4%)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (G3/4 : 4,0%) ; Rash avec prurit	Peau sèche ; Desquamation	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgies (G3/4: 0,4%)	

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Léthargie (G3/4: 4,0%) ; Fièvre (G3/4: 3,6%) ; Rétention hydrique (G3/4: 1,2%) ; Œdèmes (G3/4: 1,2%)		
Investigations	Perte de poids		Augmentation du poids

Autres effets indésirables observés après la mise sur le marché :

Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes) :

Des cas de leucémies myéloïdes aiguës et de syndromes myélodysplasiques ont été rapportés avec le docétaxel en association avec d'autres antinéoplasiques et/ou une radiothérapie.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Une myélosuppression et d'autres effets indésirables hématologiques ont été rapportés. Des cas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), souvent associés à un sepsis ou une défaillance multiviscérale, ont été rapportés.

Affections du système immunitaire :

Quelques cas de chocs anaphylactiques parfois fatals ont été rapportés.

Affections du système nerveux :

De rares cas de convulsion ou de perte transitoire de conscience ont été observés à la suite de l'administration du docétaxel. Ces réactions apparaissent parfois au cours de la perfusion du médicament.

Affections oculaires :

De très rares cas de troubles visuels transitoires (flashes, scintillements, scotomes) se produisant typiquement au cours de la perfusion du produit et en association avec des réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Ces effets sont réversibles à l'arrêt de la perfusion. De rares cas de larmoiement, avec ou sans conjonctivite, et d'obstruction du canal lacrymal avec larmoiement intempestif ont été rapportés. Des cas d'œdème maculaire cystoïde (OMC) ont été rapportés chez des patients traités par docétaxel.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

De rares cas d'ototoxicité, de troubles de l'audition et/ou de perte auditive ont été rapportés.

Affections cardiaques :

De rares cas d'infarctus du myocarde ont été rapportés.

Affections vasculaires :

Des effets thrombo-emboliques veineux ont rarement été rapportés.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

De rares cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë, de pneumonie/pneumopathie interstitielle, d'atteinte pulmonaire interstitielle, de fibrose pulmonaire et d'insuffisance respiratoire d'évolution parfois fatale ont été rapportés. De rares cas de pneumopathie radique ont été rapportés chez les patients recevant une radiothérapie concomitante.

Affections gastro-intestinales :

De rares cas de déshydratation suite à des événements gastro-intestinaux, de perforations intestinales, de colites ischémiques, de colites et d'entéocolites en période de neutropénie ont été signalés. De rares cas d'iléus et d'occlusion intestinale ont été rapportés.

Affections hépatobiliaires :

De très rares cas d'hépatites parfois fatales ont été rapportés, essentiellement chez les patients avec des atteintes hépatiques pré-existantes.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

De très rares cas de lupus érythémateux cutané et d'éruptions bulleuses tel qu'un érythème polymorphe, un syndrome de Stevens-Johnson, un syndrome de Lyell, ont été rapportés avec le docétaxel. Dans certains cas, d'autres facteurs concomitants peuvent avoir contribué au développement de ces effets. Des modifications cutanées de type sclérodémie généralement précédées par un lymphœdème périphérique ont été rapportées avec le docétaxel. Des cas d'alopécie persistante ont été rapportés.

Affections rénales et urinaires

Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés.

Dans environ 20% de ces cas, il n'y avait aucun facteur de risque d'insuffisance rénale aiguë tels qu'une administration concomitante de médicaments néphrotoxiques ou de troubles gastro-intestinaux.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Des phénomènes de réactivation de réaction radique ont été rarement rapportés.

Les cas de rétention hydrique n'étaient pas accompagnés d'épisodes aigus d'oligurie ou d'hypotension. Une déshydratation et un œdème pulmonaire ont rarement été rapportés.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Des cas d'hyponatémie ont été rapportés, le plus souvent associés à une déshydratation, des vomissements et une pneumonie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Quelques cas de surdosage ont été rapportés. Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage par le docétaxel. En cas de surdosage, le patient doit être admis dans une unité spécialisée afin de surveiller étroitement les fonctions vitales. En cas de surdosage une majoration des effets indésirables pourra être observée. Les principales complications prévisibles d'un surdosage se traduiraient par une myélosuppression, une neurotoxicité périphérique et une mucite. Les patients doivent recevoir du G-CSF à titre thérapeutique dès que possible après la découverte du surdosage. D'autres mesures symptomatiques appropriées doivent être prises, si besoin.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés Pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Taxanes - Code ATC : L01CD02

Mécanisme d'action

Le docétaxel est un agent antinéoplasique qui agit en favorisant l'assemblage de la tubuline en microtubules stables et en inhibant leur dépolymérisation conduisant à une diminution marquée de la tubuline libre. La fixation du docétaxel aux microtubules ne modifie pas le nombre de protofilaments.

In vitro, le docétaxel désorganise le réseau intracellulaire des microtubules, qui est essentiel aux fonctions vitales de la mitose et de l'interphase.

Effets pharmacodynamiques

Le docétaxel s'est révélé cytotoxique *in vitro* sur plusieurs lignées cellulaires tumorales murines et humaines ainsi que sur des cellules tumorales humaines fraîchement excisées, lors des essais clonogéniques qui ont été effectués. Le docétaxel pénètre dans les cellules à des concentrations élevées et y persiste pendant une durée prolongée. Le docétaxel s'est par ailleurs révélé actif sur beaucoup mais pas sur toutes les lignées cellulaires surexprimant la glycoprotéine *p* codée par le gène de multirésistance. *In vivo*, l'activité du docétaxel est indépendante des modalités d'administration et les expérimentations ont révélé un large spectre antitumoral vis-à-vis de tumeurs greffées avancées, d'origine murine ou humaine.

Efficacité et sécurité clinique

Cancer du sein

Docétaxel en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide : traitement adjuvant

Patientes présentant un cancer du sein opérable avec envahissement ganglionnaire (TAX 316)

L'utilisation de docétaxel en traitement adjuvant chez des patientes présentant un cancer du sein opérable avec envahissement ganglionnaire et un indice de performance de Karnofsky supérieur ou égal à 80%, ayant entre 18 et 70 ans, s'appuie sur une étude randomisée multicentrique ouverte. Après stratification selon le nombre de ganglions lymphatiques envahis (1-3,4+), 1491 patientes ont été randomisées et ont reçu soit docétaxel 75 mg/m² administré une heure après 50 mg/m² de doxorubicine et 500 mg/m² de cyclophosphamide (bras TAC), soit 50 mg/m² de doxorubicine suivie par 500 mg/m² de fluorouracile et 500 mg/m² de cyclophosphamide (bras FAC). Les deux traitements ont été administrés toutes les 3 semaines pendant 6 cycles. Le docétaxel a été administré en perfusion d'une heure, les autres médicaments ayant été administrés en bolus intraveineux le premier jour. Du G-CSF a été administré en prophylaxie secondaire chez les patientes ayant présenté une neutropénie compliquée (une neutropénie fébrile, une neutropénie prolongée ou une infection). Les patientes du bras TAC ont reçu une prophylaxie antibiotique par 500 mg de ciprofloxacine par voie orale deux fois par jour pendant 10 jours, en commençant le 5^{ème} jour de chaque cycle, ou équivalent. Dans les deux bras, après le dernier cycle de chimiothérapie, les patientes présentant des récepteurs positifs aux estrogènes et/ou à la progestérone ont reçu 20 mg par jour de tamoxifène pendant 5 ans. Une radiothérapie adjuvante a été prescrite suivant les recommandations en vigueur dans les centres participants et a été administré à 69% des patientes du bras TAC et 72% des patientes du bras FAC. Deux analyses intermédiaires et une analyse finale ont été réalisées. La première analyse intermédiaire a été planifiée 3 ans après la date à laquelle la moitié des inclusions était réalisée. La seconde analyse intermédiaire a été faite après enregistrement de 400 évènements de survie sans maladie, ce qui a permis un suivi médian de 55 mois. L'analyse finale a été réalisée quand toutes les patientes avaient fait leur visite de suivi à 10 ans (sauf apparition d'évènements de SSM ou patientes perdues de vue). La survie sans maladie (SSM) était le critère principal d'efficacité et la survie globale (SG) était le critère secondaire d'efficacité.

Une analyse finale a été réalisée avec un suivi médian réel de 96 mois. Une survie sans maladie significativement plus longue dans le bras TAC par rapport au bras FAC a été démontrée. L'incidence des rechutes à 10 ans a été diminuée dans le bras TAC par rapport au bras FAC (39% versus 45% respectivement), soit une réduction du risque absolu 6% ($p = 0,0043$). La survie globale à 10 ans a été significativement augmentée dans le bras TAC par rapport au bras FAC (76% versus 69% respectivement), soit une réduction du risque absolu de décès de 7% ($p = 0,002$). Comme le bénéfice observé chez des patientes ayant au moins 4 ganglions envahis n'était pas statistiquement significatif en terme de SSM et de SG, le rapport bénéfice/risque positif en faveur de TAC chez les patientes avec au moins 4 ganglions envahis, n'a pas été complètement démontré à l'analyse finale.

Globalement, les résultats de l'étude démontrent un rapport bénéfice/risque positif pour TAC comparé à FAC.

Des sous-groupes des patientes traitées par TAC, stratifiés selon des facteurs pronostics majeurs définis prospectivement ont été analysés.

Sous-groupe de patientes	Nombre de patientes	Survie sans maladie			Survie globale		
		Risque Relatif*	IC 95%	p =	Risque Relatif*	IC 95%	p =
No de ganglions envahis							
Total	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

*Un risque relatif inférieur à 1 signifie que TAC est associé à une survie sans maladie et une survie globale plus longue que FAC.

Patientes présentant un cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire éligible à une chimiothérapie (GEICAM 9805)

L'utilisation de Docétaxel dans le traitement adjuvant des patientes atteintes d'un cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire éligible à une chimiothérapie s'appuie sur les données d'une étude multicentrique ouverte randomisée. 1060 patientes ont été randomisées pour recevoir soit Docétaxel 75 mg/m² administré une heure après 50 mg/m² de doxorubicine et 500 mg/m² de cyclophosphamide (539 patientes dans le bras TAC), soit doxorubicine 50 mg/m² suivie par 500 mg/m² de fluorouracile et 500 mg/m² de cyclophosphamide (521 patientes dans le bras FAC). Ces patientes présentaient de patientes présentaient un cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire avec un haut risque de rechute selon les critères de St Gallen de 1998 (taille tumorale >2cm et/ou RE négatif et RP négatif et/ou un grade histologique élevé (grade 2 à 3) et/ou âge <35 ans). Les deux traitements ont été administrés toutes les 3 semaines pendant 6 cycles. Docétaxel a été administré en perfusion d'une heure, les autres médicaments ayant été administrés en bolus intraveineux le premier jour toutes les trois semaines. Une prophylaxie primaire par G-CSF a été recommandée dans le bras TAC après randomisation de 230 patientes. L'incidence des neutropénies Grade 4, des neutropénies fébriles, et des infections neutropéniques a été diminuée chez les patientes ayant reçu une prophylaxie primaire par G-CSF (voir rubrique 4.8). Dans chacun des bras, après le dernier cycle de chimiothérapie, les patientes ayant des tumeurs RE+ et/ou RP+ ont reçu 20mg tamoxifène une fois par jour pendant 5 ans. Une radiothérapie adjuvante a été administrée selon les recommandations en vigueur dans les différents centres investigateurs et a été donnée chez 57,3% des patientes ayant reçu le protocole TAC et chez 51,2% des patientes ayant reçu le protocole FAC.

Une analyse primaire et une analyse actualisée ont été réalisées. L'analyse primaire a été menée lorsque toutes les patientes avaient plus de 5 ans de suivi (temps médian de suivi de 77 mois). L'analyse actualisée a été réalisée lorsque toutes les patientes avaient atteint leur visite de suivi à 10 ans (temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois) (à moins qu'elles aient eu un évènement de SSM ou qu'elles aient été précédemment perdues de vue). La survie sans maladie (SSM) était le critère principal d'efficacité et la survie globale (SG) était le critère secondaire d'efficacité.

Au temps médian de suivi de 77 mois, une survie sans maladie significativement plus longue a été démontrée dans le bras TAC par rapport au bras FAC. Les patientes traitées par TAC avaient une réduction du risque de rechute de 32% comparativement à celles traitées par FAC (hazard ratio=0,68, 95% IC (0,49-0,93), p=0,01).

Au temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois, les patientes traitées par TAC avaient une réduction du risque de rechute de 16,5% comparativement à celles traitées par FAC (hazard ratio=0,84, 95% IC, (0,65-1,08), p=0,1646). Les données de SSM n'étaient pas statistiquement significatives mais étaient encore associées à une tendance positive en faveur de TAC.

Au temps médian de suivi de 77 mois, la survie globale (SG) était plus longue dans le bras TAC, avec une réduction du risque de décès de 24% chez les patientes traitées par TAC, par rapport au bras FAC (hazard ratio=0,76, 95% IC (0,46-1,26) p=0,29). Cependant la distribution de la survie globale n'a pas montré de différence significative dans les 2 groupes.

Au temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois, les patientes traitées par TAC avaient une réduction du risque de décès de 9% comparativement à celles traitées par FAC (hazard ratio=0,91, 95% IC, (0,63-1,32)).

Le taux de survie était de 93,7% dans le bras TAC et de 91,4% dans le bras FAC, au bout de 8 ans de suivi et de 91,3% dans le bras TAC et de 89% dans le bras FAC au bout de 10 ans de suivi.

Le rapport bénéfice/risque positif de TAC comparé à FAC reste inchangé.

Des sous-groupes des patientes traitées par TAC, stratifiés selon des facteurs pronostics majeurs définis prospectivement ont été analysés dans l'analyse primaire (au temps médian de suivi de 77 mois) (voir tableau ci-dessous) :

Analyse en sous-groupe de l'étude du traitement adjuvant des patientes présentant un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire (analyse en Intention de Traiter)

Sous-groupe de patientes	Nombre de patientes dans le groupe TAC	Survie sans maladie	
		Hazard ratio*	95% IC
Globale	539	0,68	0,49-0,93
Age Catégorie1			
<50ans	260	0,67	0,43-1,05
>50ans	279	0,67	0,43-1,05
Age Catégorie2			
<35ans	42	0,31	0,11-0,89
>35ans	497	0,73	0,52-1,01
Statut des récepteurs hormonaux			
Négatif	195	0,7	0,45-1,1
Positif	344	0,62	0,4-0,97
Taille tumorale			
<2cm	285	0,69	0,43-1,1
>2cm	254	0,68	0,45-1,04
Grade histologique			
Grade 1 (inclus grade non évalué)	64	0,79	0,24-2,6
Grade 2	216	0,77	0,46-1,3
Grade 3	259	0,59	0,39-0,9
Statut ménopause			
Pré-ménopause	285	0,64	0,40-1
Post-ménopause	254	0,72	0,47-1,12

*un hazard ratio (TAC/FAC) inférieur à 1 indique que TAC est associé à une survie sans maladie plus longue comparé à FAC.

Analyses exploratoires en sous-groupe de la survie sans maladie des patientes relevant des critères d'indication de la chimiothérapie de St Gallen de 2009 – (population en intention de traiter) ont été réalisées et présentées ci-dessous :

	TAC	FAC	Hazard ratio (TAC/FAC)	
Sous-groupes	(n=539)	(N=521)	(95% IC)	Valeur de p
Conformité à l'indication d'une chimiothérapie ^a				
Non	18/214 (8.4%)	26/227 (11.5%)	0.796 (0.434 - 1.459)	0.4593
Oui	48/325 (14.8%)	69/294 (23.5%)	0.606 (0.42 - 0.877)	0.0072

TAC = docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide

FAC = 5-fluorouracile, doxorubicine et cyclophosphamide

IC = intervalle de confiance; RE = récepteurs aux œstrogènes

RP = récepteurs à la progestérone

^a RE/RP-négatif ou Grade 3 ou taille tumorale >5 cm

Le hazard ratio a été estimé selon le modèle proportionnel de Cox avec de groupe comme facteur.

Docétaxel en monothérapie

Deux études comparatives randomisées de phase III ont été conduites chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique. Elles ont été réalisées respectivement chez 326 patientes en échec d'un agent alkylant et chez 392 patientes en échec d'une anthracycline. Dans ces études cliniques, le docétaxel a été administré selon le schéma posologique recommandé de 100 mg/m² toutes les 3 semaines.

Après échec d'une chimiothérapie ayant comporté un agent alkylant, le docétaxel a été comparé à la doxorubicine (75 mg/m² toutes les 3 semaines). Sans modifier la survie globale (docétaxel 15 mois versus doxorubicine 14 mois, p = 0,38) ou la survie sans progression (docétaxel 27 semaines versus doxorubicine 23 semaines, p = 0,54), le docétaxel augmente le taux de réponse (52% versus 37%, p = 0,01) et réduit le délai d'obtention de la réponse (12 semaines versus 23 semaines, p = 0,007). Trois patients sous docétaxel (2%) ont arrêté le traitement en raison de rétention hydrique tandis que 15 patients sous doxorubicine (9%) ont arrêté le traitement en raison d'une toxicité cardiaque (3 insuffisances cardiaques congestives d'évolution fatale).

Chez les patientes en échec d'une chimiothérapie avec anthracycline, le docétaxel a été comparé à une association à base de mitomycine C et vinblastine (12 mg/m² toutes les 6 semaines et 6 mg/m² toutes les 3 semaines). Le docétaxel accroît le taux de réponse (33% versus 12%, p <0,0001), la survie sans progression (19 semaines versus 11 semaines, p = 0,0004) et la survie globale (11 mois versus 9 mois, p = 0,01)

Au cours de ces deux études de phase III, le profil de tolérance de docétaxel a été comparable à celui observé dans les études de phase II (cf. paragraphe 4.8).

Une étude ouverte multicentrique randomisée de phase III a été réalisée pour comparer docétaxel en monothérapie au paclitaxel dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patients ayant reçu préalablement une chimiothérapie à base d'anthracycline. Un total de 449 patients ont été randomisés pour recevoir, soit 100 mg/m² de docétaxel en monothérapie en perfusion d'une heure, soit 175 mg/m² de paclitaxel en perfusion de 3 heures. Les deux traitements ont été administrés toutes les trois semaines.

Sans modifier l'objectif primaire (taux de réponse global : 32% vs 25%, $p = 0,10$), le docétaxel a prolongé le temps médian jusqu'à progression (24,6 vs 15,6 semaines ; $p < 0,01$) et la survie médiane (15,3 vs 12,7 mois ; $p = 0,03$),

Plus d'effets indésirables de grade 3/4 ont été observés dans le bras docétaxel en monothérapie (55,4%) par rapport au bras paclitaxel (23,0%).

Docétaxel en association à la doxorubicine

Une étude randomisée de phase III, incluant 429 patientes non traitées auparavant pour un cancer métastatique, a été réalisée avec la doxorubicine (50 mg/m²) associée au docétaxel (75 mg/m²) (bras AT) versus la doxorubicine (60 mg/m²) associée au cyclophosphamide (600 mg/m²) (bras AC). Les deux traitements ont été administrés au jour J1 toutes les trois semaines.

- Le temps jusqu'à progression (TTP) était significativement plus long dans le bras AT que dans le bras AC, $p = 0,0138$: 37,3 semaines (IC 95%: 33,4–42,1) dans le bras AT versus 31,9 semaines (IC 95%: 27,4–36,0) dans le bras AC.
- Le taux de réponse global était significativement plus élevé dans le bras AT que dans le bras AC, $p = 0,009$: 59,3% (IC 95% : 52,8–65,9) dans le bras AT versus 46,5% (IC95%: 39,8–53,2) dans le bras AC.

Dans cette étude, il a été retrouvé plus fréquemment dans le bras AT que dans le bras AC, une neutropénie sévère (90% versus 68,6%), une neutropénie fébrile (33,3% versus 10%), une infection (8% versus 2,4%), une diarrhée (7,5% versus 1,4%), une asthénie (8,5% versus 2,4%), une douleur (2,8% versus 0%). Par ailleurs, il a été mis en évidence plus fréquemment dans le bras AC que dans le bras AT, une anémie sévère (15,8% versus 8,5%) et une plus grande incidence de toxicité cardiaque sévère : insuffisance cardiaque congestive (3,8% versus 2,8%), baisse absolue de FEVG $\geq 20\%$ (13,1% versus 6,1%), baisse absolue de FEVG $\geq 30\%$ (6,2% versus 1,1%). Des décès toxiques ont été observés chez 1 patient dans le bras AT (insuffisance cardiaque congestive) et chez 4 patients dans le bras AC (1 par choc septique et 3 par insuffisance cardiaque congestive).

Dans les 2 bras, la qualité de vie évaluée à l'aide du questionnaire EORTC était comparable et stable pendant le traitement et la période de suivi.

Docétaxel en association avec le trastuzumab

Le docétaxel en association avec le trastuzumab a été évalué chez des patientes présentant un cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, n'ayant pas reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Cent quatre-vingt-six patientes ont été randomisées pour recevoir du docétaxel (100 mg/m²) avec ou sans trastuzumab ; 60% des patientes avaient reçu une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracycline. Le docétaxel associé au trastuzumab a été efficace chez les patientes qu'elles aient, auparavant, reçu ou non des anthracyclines en traitement adjuvant. Dans cette étude pivotale, la principale méthode utilisée pour déterminer la positivité de HER2 a été l'immunohistochimie (IHC). Pour une minorité de patientes, c'est la Fluorescence in-situ Hybridation (FISH) qui a été utilisée. Dans cette étude 87% des patientes étaient IHC 3+, et 95% des patientes incluses étaient IHC 3+ et/ou FISH positive. Les résultats de l'efficacité sont résumés dans le tableau suivant :

Paramètres	docétaxel plus trastuzumab ¹ n = 92	docétaxel n = 94
Taux de réponse (IC 95%)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durée médiane de la réponse (mois) (IC 95%)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Temps médian jusqu'à progression (mois) (IC 95%)	10.6 (7,6-12,9)	5.7 (5,0-6,5)

Durée médiane de survie (mois) (IC 95%)	30,5 ² (26,8-na)	22,1 ² (17,6-28,9)
---	--------------------------------	----------------------------------

“na” indique qu’il n’a pas pu être estimé ou qu’il n’a pas encore été atteint.

¹ Analyse de toute la population (en intention de traiter)

² Médiane de survie estimée

Docétaxel en association avec la capécitabine

Les données d’une étude multicentrique, randomisée, contrôlée de phase III justifient l’emploi de docétaxel en association avec la capécitabine pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d’une chimiothérapie à base d’anthracycline. Dans cet essai, 255 patients ont été randomisés pour recevoir 75 mg/m² de docétaxel en perfusion intraveineuse de 1 heure toutes les 3 semaines et 1250 mg/m² deux fois par jour de capécitabine pendant 2 semaines, suivi d’une période sans traitement d’une semaine. 256 patients ont été randomisés pour recevoir le docétaxel seul (100 mg/m² en perfusion intraveineuse de 1 heure toutes les 3 semaines). La survie était supérieure dans le bras avec l’association docétaxel/capécitabine (p = 0,0126). La survie médiane était de 442 jours (association) versus 352 jours (docétaxel seul). Le taux de réponse global dans la population randomisée (évaluation par l’investigateur) était de 41,6% (association) vs 29,7% (docétaxel seul); p = 0,0058. Le temps jusqu’à progression était supérieur dans l’association docétaxel/capécitabine (p < 0,0001). Le temps médian jusqu’à progression était de 186 jours (association) vs 128 jours (docétaxel seul).

Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules

Patients ayant reçu une chimiothérapie antérieure avec ou sans radiothérapie

Lors d’une étude de phase III conduite chez des patients préalablement traités, le temps jusqu’à progression (12,3 semaines versus 7 semaines) et la survie globale étaient significativement supérieurs pour le docétaxel à la dose de 75 mg/m² comparé aux meilleurs traitements palliatifs. La survie à 1 an était également significativement supérieure avec le docétaxel (40%) comparés aux meilleurs traitements palliatifs (16%).

L’utilisation d’analgésiques morphiniques (p < 0,01), d’analgésiques non morphiniques (p < 0,01), d’autres traitements liés aux pathologies (p = 0,06) et de radiothérapie (p < 0,01) étaient moindre chez les patients traités par docétaxel à la dose de 75 mg/m² comparé à ceux traités par les meilleurs traitements palliatifs.

Le taux de réponse global était de 6,8% chez les patients évaluable, et la durée médiane des réponses était de 26,1 semaines.

Docétaxel en association aux sels de platine chez les patients n’ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure

Lors d’une étude de phase III randomisée, 1218 patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules non résecable de stade IIIB ou IV, avec un indice de performance de Karnofsky de 70% ou plus, et n’ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour cette indication, ont été inclus soit dans le bras docétaxel (T) 75 mg/m² en perfusion d’une heure immédiatement suivie par du cisplatine (Cis) à 75 mg/m² en 30-60 minutes toutes les 3 semaines (TCis), soit dans le bras docétaxel 75 mg/m² en perfusion d’une heure en association au carboplatine (Cb) (AUC 6 mg/ml x min) en 30-60 minutes toutes les 3 semaines, soit dans le bras vinorelbine (V) 25 mg/m² administrée en 6-10 minutes à J 1, J 8, J 15 et J 22 suivi par du cisplatine à 100 mg/m² administré à J 1 du cycle, répété toutes les 4 semaines (VCis).

Les données de survie, de temps médian jusqu’à progression et de taux de réponse sont présentées, pour deux bras de l’étude, dans le tableau ci-dessous :

	TCis n = 408	VCis n = 404	Analyse statistique
Survie globale (objectif primaire) :			
Survie médiane (mois)	11,3	10,1	Risque relatif : 1,122 [IC97,2% : 0,937 ; 1,342]*
Taux de Survie à 1 an (%)	46	41	Différence entre les traitements : 5,4% [IC95% : -1,1 ; 12,0]
Taux de Survie à 2 ans (%)	21	14	Différence entre les traitements : 6,2% [IC95% : 0,2 ; 12,3]
Temps médian jusqu'à progression (semaines)	22,0	23,0	Risque relatif : 1,032 [IC95% : 0,876 ; 1,216]
Taux de réponse global (%)	31,6	24,5	Différence entre les traitements : 7,1% [IC95% : 0,7 ; 13,5]

*Corrigé pour les comparaisons multiples et ajusté pour les facteurs de stratification (état de la maladie et zone géographique du traitement), basé sur la population de patients évaluables.

Les objectifs secondaires incluent la modification de la douleur, le score global de qualité de vie évalué par l'EuroQoL-5D, l'échelle des symptômes du cancer bronchique (LCSS) et les changements de l'indice de performance de Karnofsky. Ces résultats confirment ceux obtenus pour les objectifs primaires.

L'association docétaxel-Carboplatine n'a montré ni équivalence ni non-infériorité en terme d'efficacité, comparée au traitement de référence Vcis.

Cancer de la prostate

La tolérance et l'efficacité de docétaxel en association avec la prednisone ou la prednisolone chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-résistant ont été évaluées lors d'une étude de Phase III randomisée multicentrique. Un total de 1006 patients avec un score de Karnofsky ≥ 60 ont été randomisés dans les groupes de traitements suivants :

- Docétaxel 75 mg/m² toutes les trois semaines pendant 10 cycles.
- Docétaxel 30 mg/m² administré toutes les semaines pendant 5 semaines suivi d'une semaine de repos pendant 5 cycles.
- Mitoxantrone 12 mg/m² toutes les trois semaines pendant 10 cycles.

Dans les 3 groupes de traitement, la prednisone ou la prednisolone était administrée en continu à raison de 5 mg deux fois par jour.

Il a été démontré une survie globale significativement plus longue chez les patients ayant reçu du docétaxel toutes les trois semaines en comparaison à celle des patients du bras contrôle, traités par la mitoxantrone. La différence en gain de survie observée dans le bras docétaxel hebdomadaire n'a pas été statistiquement significative comparée au bras contrôle. Les critères d'efficacité pour les bras docétaxel comparés au bras contrôle sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Critères	docétaxel toutes les 3 semaines	docétaxel toutes les semaines	Mitoxantrone toutes les trois semaines
Nombre de patients	335	334	337
Survie médiane (mois)	18,9	17,4	16,5
IC 95%	(17,0 – 21,2)	(15,7 – 19,0)	(14,4 – 18,6)
Risque relatif	0,761	0,912	--
IC 95%	(0,619 – 0,936)	(0,747 – 1, 113)	--
Valeur du p [*]	0,0094	0,3624	--
Nombre de patients	291	282	300
Taux de réponse du PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
IC 95%	(39,5 – 51,3)	(41,9 – 53,9)	(26,4 – 37,3)

<i>Valeur du p*</i>	<i>0,0005</i>	<i>< 0,0001</i>	<i>--</i>
<i>Nombre de patients</i>	<i>153</i>	<i>154</i>	<i>157</i>
<i>Taux de réponse à la douleur (%)</i>	<i>34,6</i>	<i>31,2</i>	<i>21,7</i>
<i>IC 95%</i>	<i>(27,1 – 42,7)</i>	<i>(24,0 – 39,1)</i>	<i>(15,5 – 28,9)</i>
<i>Valeur du p*</i>	<i>0,0107</i>	<i>0,0798</i>	<i>--</i>
<i>Nombre de patients</i>	<i>141</i>	<i>134</i>	<i>137</i>
<i>Taux de réponse tumoral (%)</i>	<i>12,1</i>	<i>8,2</i>	<i>6,6</i>
<i>IC 95%</i>	<i>(7,2 – 18,6)</i>	<i>(4,2 – 14,2)</i>	<i>(3,0 – 12,1)</i>
<i>Valeur du p*</i>	<i>0,1112</i>	<i>0,5853</i>	<i>--</i>

[†] test log rank stratifié

*Seuil de signification statistique = 0,0175

**PSA: antigène spécifique de la prostate

Etant donné que l'administration hebdomadaire de docétaxel a présenté un profil de tolérance sensiblement meilleur que le docétaxel toutes les trois semaines, il est possible que certains patients puissent bénéficier de ce schéma.

En termes de qualité de vie, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes de traitement.

Adénocarcinome gastrique

L'étude ouverte, multicentrique, randomisée a été réalisée pour évaluer la tolérance et l'efficacité du docétaxel dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Au total 445 patients avec un indice de performance de Karnofsky >70 ont reçu soit :

- docétaxel (T) 75 mg/m² à J1 en association avec cisplatine (C) 75 mg/m² à J1 et 5-fluorouracile (F) 750 mg/m² par jour pendant 5 jours ;
- cisplatine (C) 100 mg/m² à J1 et 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m² par jour pendant 5 jours.

La durée d'un cycle de traitement était de 3 semaines pour le bras TCF et 4 semaines pour le bras CF.

Le nombre médian de cycles administrés par patient était de 6 (intervalle : 1-16) pour le bras TCF comparé à 4 (intervalle : 1-12) pour le bras CF.

Le critère principal de cette étude était le temps jusqu'à progression. La réduction du risque de progression était de 32,1% et était associé à un temps jusqu'à progression significativement plus long (p = 0,0004) en faveur du bras TCF.

La survie globale était également significativement plus longue (p = 0,0201) en faveur du bras TCF avec une réduction du risque de mortalité de 22,7%. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau suivant :

Efficacité du docétaxel
dans le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique

Critères	TCF n = 221	CF n = 224
Temps médian jusqu'à progression (mois) (95% IC)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Risque relatif (95% IC)	1,473 (1,189-1,825)	
* valeur de p	0,0004	
Survie médiane (mois) (95% IC)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
Estimation à 2 ans (%)	18,4	8,8
Risque relatif (95% IC)	1,293 (1,041-1,606)	
*valeur de p	0,0201	
Taux de réponse global (RC+RP) (%)	36,7	25,4
valeur de p	0,0106	
Taux de progression de la maladie	16,7	25,9

* test log rank stratifié

Des analyses en sous-groupe en fonction de l'âge, du sexe et de la race ethnique étaient en faveur du bras TCF par rapport au bras CF.

Une analyse actualisée de la survie réalisée avec un suivi médian de 41,6 mois a montré que la différence en faveur du bras TCF n'est alors plus statistiquement significative et que le bénéfice du bras TCF sur le bras CF se situe nettement entre le 18^{ème} et le 30^{ème} mois de suivi.

Globalement, la qualité de vie et le bénéfice clinique étaient en faveur d'une amélioration pour le bras TCF.

Le temps écoulé jusqu'à détérioration définitive de 5% de l'état de santé global déterminé par le questionnaire de qualité de vie (QLQ C30) (p = 0,0121) ainsi que le temps écoulé jusqu'à l'aggravation définitive de l'indice de performance de Karnofsky (p = 0,0088) étaient plus long dans le bras TCF par rapport bras CF.

Cancers des Voies Aéro-digestives supérieures

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX323)

L'efficacité et la tolérance du docétaxel en traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures (VADS) ont été évaluées au cours d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert (TAX 323). Dans cette étude, 358 patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS, localement avancé et inopérable, et un état général (échelle OMS) de 0 ou 1, étaient randomisés dans l'un des deux bras de traitement. Les patients du bras docétaxel ont reçu du docétaxel (T) 75 mg/m² suivi de cisplatine (P) 75 mg/m² suivi de 5-fluorouracile (F) 750 mg/m²/jour en perfusion continue pendant 5 jours. Ce schéma était administré toutes les 3 semaines à raison de 4 cycles sous réserve qu'une réponse au moins mineure (≥ 25% de réduction de la taille bidimensionnelle de la tumeur) ait été observée après 2 cycles. Les patients dont la tumeur n'a pas progressé à la fin de la chimiothérapie ont débuté entre 4 et 7 semaines après celle-ci une radiothérapie (RT) d'une durée de 7 semaines, conformément aux recommandations en vigueur dans les centres participants (TPF/RT). Les patients du bras comparateur ont reçu du cisplatine (P) 100 mg/m² suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m²/jour en perfusion continue pendant 5 jours. Ce schéma était administré toutes les 3 semaines à raison de 4 cycles sous réserve qu'une réponse au moins mineure (≥ 25 % de réduction de la taille bidimensionnelle de la tumeur) ait été observée après 2 cycles.

Les patients dont la tumeur n'a pas progressé à la fin de la chimiothérapie, ont débuté entre 4 et 7 semaines après celle-ci, une radiothérapie (RT) d'une durée de 7 semaines, conformément aux recommandations en vigueur dans les centres participants (PF/RT). La radiothérapie locorégionale est réalisée soit par radiothérapie conventionnelle (1,8 Gy–2,0 Gy par jour, 5 jours par semaine, pour une

dose totale de 66 à 70 G), soit par radiothérapie accélérée/hyperfractionnée (2 fois par jour, avec un minimum de 6 heures entre 2 séances, 5 jours par semaine). Un total de 70 Gy était recommandé pour la radiothérapie accélérée et 74 Gy pour la radiothérapie hyperfractionnée.

Une chirurgie était autorisée après la chimiothérapie, avant ou après la radiothérapie.

Les patients dans le bras TPF ont reçu une prophylaxie antibiotique par ciprofloxacine 500 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 10 jours, en commençant le 5^{ème} jour de chaque cycle ou équivalent.

La survie sans progression (SSP), critère principal de cette étude, a été significativement plus longue dans le bras TPF par rapport au bras PF, $p = 0,0042$ (médiane : 11,4 mois versus 8,3 mois respectivement) avec un suivi global médian de 33,7 mois.

La survie globale médiane a été également significativement plus longue dans le bras TPF par rapport au bras PF (18,6 mois versus 14,5 mois respectivement) avec une réduction relative du risque de mortalité de 28%, $p = 0,0128$. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Effacité du docétaxel dans le traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde, localement avancé et inopérable, des voies aéro-digestives supérieures.
(Analyse en intention de traiter)

Critère d'évaluation	docétaxel + Cis + 5-FU	Cis + 5-FU
	n = 177	n = 181
Médiane de survie sans progression (mois) (95% IC)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Risque relatif ajusté (95% IC) *valeur de p	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Médiane de survie (mois) (95% IC)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Risque relatif (95% IC) ** valeur de p	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Réponse objective à la chimiothérapie (%) (95% IC)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
*** valeur de p	0,006	
Réponse objective au traitement [chimiothérapie +/- radiothérapie](%) (95% IC)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***valeur de p	0,006	
Durée médiane de réponse au traitement [chimiothérapie +/- radiothérapie] (mois) (95% IC)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Risque relatif (95% IC) **valeur de p	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Un risque relatif inférieur à 1 est en faveur de docétaxel+cisplatine+5-FU

* Modèle de Cox (Ajustement sur le Performance Status (échelle OMS), la localisation de la tumeur primitive et le stade clinique T et N)

** Test Logrank

*** Test du Chi²

Paramètres de qualité de vie

Les patients traités par le TPF ont présenté significativement moins de détérioration de leur état de santé général par rapport à ceux traités par PF ($p = 0,01$, échelle de l'EORTC QLQ C30)

Paramètres de bénéfices cliniques

Les paramètres de bénéfices cliniques de l'échelle d'évaluation de l'état physique PSS HN, spécifique des cancers des voies aéro-digestives supérieures et mesurant l'intelligibilité de la voix, la capacité de manger en public et à s'alimenter normalement, étaient significativement en faveur du bras TPF par rapport au bras PF.

Le temps médian avant détérioration de l'état général (échelle OMS) était significativement plus long dans le bras TPF par rapport au bras PF. Le score d'intensité de la douleur était amélioré dans les deux bras, ce qui montre une prise en charge adéquate de la douleur.

- Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX324)

L'efficacité et la tolérance du docétaxel en traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des voies aérodigestives supérieures (VADS) ont été évaluées au cours d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert (TAX324). Dans cette étude, 501 patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des VADS et un état général (échelle OMS) de 0 ou 1, étaient randomisés dans l'un des deux bras de traitement. La population de l'étude incluait des patients dont la tumeur était techniquement non résécable, des patients avec une faible probabilité de curabilité chirurgicale et des patients destinés à une préservation d'organe. L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance s'est intéressée exclusivement aux critères de survie ; le succès d'une préservation d'organe n'a pas été formellement évalué. Les patients du bras docétaxel ont reçu du docétaxel (T) 75 mg/m² en perfusion intraveineuse à J1 suivi de cisplatine (P) 100 mg/m² administré en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m²/jour en perfusion intraveineuse continue de J1 à J4. Les cycles étaient répétés toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Tous les patients n'ayant pas présenté de progression de la maladie devaient recevoir une chimioradiothérapie (CRT) conformément au protocole (TPF/CRT). Les patients du bras comparateur ont reçu du cisplatine (P) 100 mg/m² à J1 en perfusion intraveineuse de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m²/jour en perfusion intraveineuse continue de J1 à J5. Les cycles étaient répétés toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Tous les patients n'ayant pas présenté de progression de la maladie devaient recevoir une chimioradiothérapie (CRT) conformément au protocole (PF/CRT).

Les patients des deux bras de traitement devaient recevoir 7 semaines de CRT à l'issue de la chimiothérapie d'induction, avec un intervalle minimum de 3 semaines et pas plus de 8 semaines après le début du dernier cycle (de J22 à J56 du dernier cycle). Durant la radiothérapie, du carboplatine (AUC 1,5) était administré de façon hebdomadaire en perfusion intraveineuse d'une heure pour un maximum de 7 doses. L'irradiation était délivrée au moyen d'un équipement à mégavoltage utilisant un fractionnement conventionnel (2 Gy par jour, 5 jours par semaine pendant 7 semaines et pour une dose totale 70-72 Gy). La chirurgie du site primitif de la tumeur et/ou du cou pouvait être envisagée à tout moment à l'issue de la CRT. Tous les patients du bras docétaxel de l'étude ont reçu une prophylaxie antibiotique. La survie globale (SG), critère d'évaluation principal de cette étude, était significativement plus longue (test du log-rank, $p = 0,0058$) dans le bras contenant le docétaxel que dans le bras PF (SG médiane : 70,6 mois versus 30,1 mois respectivement), avec une réduction de 30% du risque de mortalité comparé au bras PF (risque relatif (RR) = 0,70, intervalle de confiance à 95% (95% IC) = 0,54-0,90) et un suivi global médian de 41,9 mois. La survie sans progression (SSP), critère d'évaluation secondaire, a montré une réduction de 29% du risque de progression ou de décès et une amélioration de 22 mois de la SSP médiane (35,5 mois pour TPF et 13,1 mois pour PF). La significativité statistique était atteinte avec un RR = 0,71 ; 95%IC 0,56-0,90 ; log-rank test, $p = 0,004$. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Efficacité du docétaxel en traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des VADS
(Analyse en intention de traiter)

Critère d'évaluation	Docétaxel + Cis + 5-FU	Cis + 5-FU
	N = 255	N = 246
Survie globale médiane (mois) (95% IC)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Risque relatif (95% IC) *valeur de p	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Médiane de survie sans progression (mois) (95% IC)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Risque relatif (95% IC) ** valeur de p	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Réponse objective à la chimiothérapie (RC + RP) (%) (95% IC) *** valeur de p	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Réponse objective au traitement (RC + RP) [chimiothérapie +/- chimioradiothérapie](%) (95% IC) ***valeur de p	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Un risque relatif inférieur à 1 est en faveur de docétaxel +cisplatine+5-fluorouracile

* test du log-rank non ajusté

** test Log-rank non ajusté, non ajusté pour les comparaisons multiples

*** test du Chi², non ajusté pour les comparaisons multiples

NA Non atteint

Population pédiatrique

L'Agence du Médicament Européenne a dérogé à l'obligation de soumettre les résultats des études avec Docetaxel dans les sous-populations pédiatriques dans le cancer du sein, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de la prostate, le cancer gastrique, le cancer des voies aéro-digestives supérieures, n'incluant pas les cancers nasopharyngés type II et III moins différenciés (voir rubrique 4.2 pour une information sur l'utilisation dans les populations pédiatriques).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel ont été évalués chez des patients cancéreux après administration d'une dose de 20 à 115 mg/m², dans des essais de phase I. La cinétique du docétaxel est indépendante de la dose et correspond à un modèle à trois compartiments, avec des demi-vies de 4 mn, 36 mn et 11,1 heures pour les phases α , β et γ , respectivement. La phase tardive est due en partie à une sortie relativement lente du docétaxel du compartiment périphérique.

Distribution

Après administration d'une dose de 100 mg/m², sous forme d'une perfusion d'une heure, la concentration plasmatique moyenne atteint 3,7 µg/ml, avec une aire sous la courbe (AUC) de

4,6 h.µg/ml. Les valeurs moyennes de la clairance totale et du volume de distribution à l'équilibre étaient respectivement égales à 21 l/h/m² et 113 l. Les variations interindividuelles de la clairance totale étaient approximativement de 50%. Le docétaxel se lie à plus de 95% aux protéines plasmatiques.

Élimination

Une étude portant sur le docétaxel marqué au C¹⁴ a été menée chez trois sujets cancéreux. Le docétaxel a été éliminé en sept jours dans l'urine et les fèces, après un processus de métabolisme oxydatif lié au cytochrome P-450 du groupement ester tert-butylique. L'excrétion urinaire et fécale correspondait respectivement à 6 et 75% de la radioactivité administrée. Environ 80% de la radioactivité retrouvée dans les fèces est excrétée au cours des 48 premières heures sous forme de métabolites inactifs (un métabolite principal et trois métabolites secondaires) et de très faibles quantités de produit inchangé.

Populations particulières

Age et sexe

Une analyse pharmacocinétique a été réalisée sur une population de 577 patients. Les paramètres pharmacocinétiques estimés à l'aide du modèle étaient très proches de ceux qui avaient été déduits des essais de phase I. Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel n'ont pas varié en fonction de l'âge ni du sexe.

Insuffisance hépatique

Chez quelques sujets (n = 23) présentant une élévation modérée des taux d'ALAT et/ou d'ASAT (≥ 1,5 fois la LSN) et des taux de phosphatases alcalines (≥ 2,5 fois la LSN), la clairance corporelle totale moyenne a diminué de 27% (cf. paragraphe 4.2).

Rétention hydrique

La clairance du docétaxel n'était pas modifiée chez les sujets présentant une rétention hydrique faible à modérée et il n'y a aucune donnée disponible chez les sujets ayant une rétention hydrique sévère.

Chimiothérapie associée

Doxorubicine

Utilisé en association, le docétaxel ne modifie ni la clairance de la doxorubicine, ni le niveau plasmatique du doxorubicinol (un métabolite de la doxorubicine).

Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel, de la doxorubicine et du cyclophosphamide ne sont pas modifiés par leur co-administration.

Capécitabine

Une étude de phase I évaluant l'effet de la capécitabine sur la pharmacocinétique du docétaxel et réciproquement, n'a démontré aucun effet de la capécitabine sur la pharmacocinétique du docétaxel (C_{max} et ASC) ni d'effet du docétaxel sur la pharmacocinétique du 5' DFUR, un métabolite significatif de la capécitabine.

Cisplatine

La clairance du docétaxel associé au cisplatine est similaire à celle observée en monothérapie. Le profil pharmacocinétique du cisplatine administré peu après la perfusion de docétaxel est similaire à celui observé avec le cisplatine seul.

Cisplatine et 5-fluorouracile

L'association du docétaxel avec le cisplatine et le 5-fluorouracile chez 12 patients présentant des tumeurs solides n'a pas montré d'influence sur le profil pharmacocinétique de chacun des produits.

Prednisone et dexaméthasone

L'effet de la prednisone sur la pharmacocinétique du docétaxel administré avec une prémédication standard de dexaméthasone a été étudié chez 42 patients.

Prednisone

Aucun effet de la prednisone sur la pharmacocinétique du docétaxel n'a été observé.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le potentiel carcinogène du docétaxel n'a pas été étudié.

Le docétaxel s'est révélé mutagène dans les tests du micronoyau et d'aberration chromosomique *in vitro* sur des cellules CHO K₁ ainsi que dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris. Ni le test d'Ames ni l'essai de mutation génique CHO/HGPRT n'ont mis en évidence un effet mutagène du produit. Ces résultats concordent avec l'activité pharmacologique du docétaxel.

Des anomalies portant sur les testicules ont été observées dans les études chez les rongeurs et suggèrent que le docétaxel pourrait altérer la fertilité chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polysorbate 80

Ethanol anhydre

Acide citrique anhydre

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture

24 mois

Après ouverture du flacon

Chaque flacon est à usage unique et doit être utilisé immédiatement après ouverture. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

Après addition dans la poche de perfusion

D'un point de vue microbiologique, la dilution doit être réalisée dans des conditions contrôlées et aseptiques et le médicament devrait être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

Après addition dans la poche de perfusion, comme recommandé, la solution de docétaxel pour perfusion est stable pendant 6 heures conservée à une température inférieure à 25°C. Cette solution doit être utilisée dans le 6 heures (incluant l'heure d'administration intraveineuse de la perfusion). La solution pour perfusion ne doit pas être combinée au système de perfusion pendant plus de 8 heures à 25°C.

De plus, la stabilité physico-chimique en condition d'utilisation, de la solution pour perfusion, préparée selon les recommandations, a été démontrée dans des poches exemptes de PVC, jusqu'à 48 heures entre 2 et 8°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre (type I) incolore fermé par un bouchon en caoutchouc fluorotec plus (film d'éthylène tétrafluoroéthylène), recouvert d'une capsule en aluminium et d'une sur-capsule magenta en plastique de type flip-off, contenant 8 ml de solution à diluer.

Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Docétaxel est un agent antinéoplasique et, comme tous les autres composés potentiellement toxiques, doit être manipulé et préparé avec précautions. L'usage de gants est recommandé.

En cas de contact cutané avec la solution à diluer ou la solution pour perfusion de Docetaxel Accord, il convient de rincer immédiatement et soigneusement la peau à l'eau et au savon. En cas de contact d'une muqueuse avec la solution à diluer ou la solution pour perfusion de Docétaxel, il convient de laver immédiatement la région souillée, à grande eau.

Préparation pour l'administration intraveineuse

Préparation de la solution pour perfusion

NE PAS utiliser d'autres médicaments contenant du docétaxel se présentant sous 2 flacons (solution à diluer et solvant) avec ce médicament,, qui contient seulement 1 flacon.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml solution à diluer pour perfusion ne requiert PAS de dilution préalable avec un solvant et est prêt à être ajouté à la solution pour perfusion.

Chaque flacon est à usage unique et doit être utilisé immédiatement.

Si les flacons sont conservés au réfrigérateur, laisser reposer le nombre requis de boîtes de Docetaxel Accord solution à diluer pour perfusion à une température ne dépassant pas 25°C pendant 5 minutes avant utilisation.

Plus d'un flacon de Docetaxel Accord solution à diluer pour perfusion peuvent être nécessaires pour obtenir la dose prescrite à un patient. Extraire de façon aseptique la quantité requise de Docetaxel Accord solution à diluer pour perfusion à l'aide d'une seringue graduée.

Dans un flacon de Docetaxel Accord 160 mg/8 ml, la concentration de docétaxel est de 20 mg/ml. Le volume requis de Docetaxel Accord solution à diluer pour perfusion doit être injecté en une injection unique (en une seule fois) dans une poche de perfusion de 250 ml contenant soit une solution de glucose à 5% soit une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour injection.

Si une dose supérieure à 190 mg de docétaxel est requise, utiliser un volume plus important de vecteur de perfusion de sorte que la concentration en docétaxel de 0,74 mg/ml ne soit pas dépassée.

Mélanger manuellement la poche de perfusion par rotation manuelle.

La poche de solution pour perfusion doit être utilisée dans les 6 heures à une température ne dépassant pas 25°C incluant l'heure de perfusion au patient.

Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, la solution pour perfusion de Docetaxel Accord doit être contrôlée visuellement avant toute utilisation ; les solutions contenant un précipité doivent être éliminées.

La solution pour perfusion de docétaxel est hyper-saturée, et peut par conséquent cristalliser dans le temps. En cas d'apparition de cristaux, la solution ne devra plus être utilisée et devra être jetée. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4 HF
Royaume-Uni

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Accord Healthcare Ltd.
Sage House
319 Pinner road
North Harrow, Middx HA1 4HF
Royaume-Uni

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Sans objet

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
ÉTUI**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml solution à diluer pour perfusion
docétaxel

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque ml de solution à diluer contient 20 mg de docétaxel.

Un flacon de 1 ml de solution à diluer contient 20 mg de docétaxel.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : polysorbate 80, éthanol anhydre et acide citrique anhydre. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ATTENTION : Prêt à être ajouté à la solution pour perfusion.

Voie intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

CYTOTOXIQUE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

Durée de conservation dans la poche de perfusion : voir la notice.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Flacon à usage unique.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare Limited
Sage house, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml solution à diluer
docétaxel
Voie IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

CYTOTOXIQUE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
ÉTUI**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml solution à diluer pour perfusion
docétaxel

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque ml de solution à diluer contient 20 mg de docétaxel.

Un flacon de 4 ml de solution à diluer contient 80 mg de docétaxel

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : polysorbate 80, éthanol anhydre et acide citrique anhydre. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ATTENTION : Prêt à être ajouté à la solution pour perfusion.

Voie intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

CYTOTOXIQUE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

Durée de conservation dans la poche de perfusion : voir la notice.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Flacon à usage unique.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare Limited
Sage house, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml solution à diluer
docétaxel
Voie IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

CYTOTOXIQUE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
ÉTUI**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml solution à diluer pour perfusion
docétaxel

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque ml de solution à diluer contient 20 mg de docétaxel.

Un flacon de 8 ml de solution à diluer contient 160 mg de docétaxel

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : polysorbate 80, éthanol anhydre et acide citrique anhydre. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ATTENTION : Prêt à être ajouté à la solution pour perfusion.

Voie intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

CYTOTOXIQUE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

Durée de conservation dans la poche de perfusion : voir la notice.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Flacon à usage unique.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare Limited
Sage house, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml solution à diluer
docétaxel
Voie IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

CYTOTOXIQUE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml, solution à diluer pour perfusion
Docetaxel Accord 80 mg/4 ml, solution à diluer pour perfusion
Docetaxel Accord 160 mg/8 ml, solution à diluer pour perfusion
docétaxel

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien hospitalier ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou votre pharmacien, ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que Docetaxel Accord et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Docetaxel Accord ?
3. Comment utiliser Docetaxel Accord ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Docetaxel Accord
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Docetaxel Accord et dans quel cas est-il utilisé ?

Le nom de ce médicament est Docetaxel Accord. Sa dénomination commune est docétaxel. Le docétaxel est une substance extraite des aiguilles d'if.

Le docétaxel appartient à la famille des médicaments anti-cancéreux appelés taxoïdes.

Docetaxel Accord a été prescrit par votre médecin pour le traitement du cancer du sein, de certaines formes de cancer bronchique (cancer du poumon non à petites cellules), du cancer de la prostate, du cancer gastrique ou du cancer des voies aéro-digestives supérieures:

- Pour le traitement du cancer du sein à un stade avancé, Docétaxel peut être administré soit seul, soit en association à la doxorubicine, au trastuzumab ou à la capécitabine.
- Pour le traitement du cancer du sein à un stade précoce avec ou sans atteinte des ganglions lymphatiques, Docétaxel peut être administré en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide.
- Pour le traitement du cancer du poumon, Docétaxel peut être administré soit seul, soit en association au cisplatine.
- Pour le traitement du cancer de la prostate, Docétaxel est administré en association avec la prednisone ou la prednisolone.
- Pour le traitement du cancer gastrique au stade métastatique, Docétaxel est administré en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile.
- Pour le traitement du cancer des voies aéro-digestives supérieures, Docétaxel est administré en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Docetaxel Accord ?

N'utilisez jamais Docetaxel Accord

- si vous êtes allergique au principe actif ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6,
- si le nombre de vos globules blancs est trop bas,
- si vous avez une insuffisance hépatique sévère.

Avertissements et précautions

Vous aurez avant chaque traitement par Docetaxel Accord des examens sanguins pour vérifier que vous avez assez de globules sanguins et une fonction hépatique suffisante pour pouvoir recevoir du Docetaxel Accord. En cas de modifications du nombre de vos globules blancs, vous pourrez présenter de la fièvre ou des infections.

Veillez informer votre médecin, votre pharmacien hospitalier ou votre infirmière si vous avez des problèmes de vision. Dans ce cas, notamment en cas de vision trouble, vous devez immédiatement avoir un examen des yeux et de la vue.

En cas d'apparition ou d'aggravation de problèmes au niveau de vos poumons (fièvre, essoufflement ou toux), veuillez en informer votre médecin, votre pharmacien hospitalier ou votre infirmier/ère. Votre médecin pourra arrêter votre traitement immédiatement.

Il vous sera demandé de prendre une prémédication orale par un corticostéroïde comme la dexaméthasone, un jour avant l'administration de Docetaxel Accord et de continuer 1 ou 2 jours après l'administration afin de minimiser certains effets non souhaités qui peuvent survenir après la perfusion de Docetaxel Accord, particulièrement réactions allergiques et rétention hydrique (gonflement des mains, des pieds, des jambes ou prise de poids).

Pendant le traitement, il se peut que d'autres médicaments vous soient administrés pour maintenir le nombre de vos cellules sanguines.

Docetaxel Accord contient de l'alcool. Si vous souffrez de dépendance alcoolique ou d'insuffisance hépatique, parlez-en à votre médecin. Voir aussi la rubrique « Informations importantes concernant certains composants de Docetaxel Accord » ci-dessous.

Autres médicaments et Docetaxel Accord

Informez votre médecin ou votre pharmacien hospitalier, si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, Docetaxel Accord ou l'autre médicament pourrait ne pas agir de la même façon et pourrait entraîner plus facilement des effets indésirables.

Grossesse, allaitement et fertilité

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Docetaxel Accord NE DOIT PAS vous être administré si vous êtes enceinte sauf si votre médecin vous l'a clairement indiqué.

Vous ne devez pas devenir enceinte pendant le traitement avec ce médicament et devez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement parce que le docétaxel peut être dommageable pour le bébé à venir.

Si vous venez à être enceinte pendant le traitement, vous devez en informer immédiatement votre médecin.

Vous ne devez pas allaiter pendant la durée du traitement par docétaxel.

Si vous êtes un homme traité par docétaxel, il vous est déconseillé de procréer pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après. Il est conseillé de vous renseigner sur la conservation du sperme avant le traitement parce que le docétaxel peut altérer la fertilité masculine.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut altérer votre capacité à conduire ou utiliser des machines.

Docetaxel Accord contient de l'éthanol.

Ce médicament contient 50 % (en volume) d'éthanol (alcool), c'est à dire jusqu'à 0,395 g (0,5 ml) par flacon, équivalent à 10 ml de bière ou 4 ml de vin par flacon.

Ce médicament contient 50 % (en volume) d'éthanol (alcool), c'est à dire jusqu'à 1,58 g (2 ml) par flacon, équivalent à 40 ml de bière ou 17 ml de vin par flacon.

Ce médicament contient 50 % (en volume) d'éthanol (alcool), c'est à dire jusqu'à 3,16 g (4 ml) par flacon, équivalent à 80 ml de bière ou 33 ml de vin par flacon.

Délétère pour les patients souffrant d'alcoolisme.

A prendre en compte si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, chez les enfants et chez les groupes de patients à haut risque tels que les patients souffrant de troubles hépatiques ou d'épilepsie.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut altérer les effets des autres médicaments.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut altérer votre capacité à conduire ou utiliser des machines.

3. Comment utiliser Docetaxel Accord ?

Docetaxel Accord vous sera administré par un professionnel de santé.

Posologie recommandée

La dose dépendra de votre poids et de votre état général. Votre médecin calculera votre surface corporelle en mètres carrés (m²) et déterminera la dose qu'il convient de vous administrer.

Mode et voie d'administration

Docetaxel Accord vous sera administré en perfusion dans une de vos veines (voie intraveineuse). La perfusion durera environ 1 heure pendant laquelle vous serez à l'hôpital.

Fréquence d'administration

Vous recevrez habituellement votre perfusion toutes les 3 semaines.

Votre médecin pourra changer la posologie et la fréquence d'administration en fonction des résultats des analyses sanguines, de votre état général et de votre réponse au Docetaxel Accord.

Veillez informer votre médecin notamment en cas de diarrhées, de plaies dans la bouche, de sensation d'engourdissements, de picotements ou de fourmillements, de fièvre et rapportez tout résultat d'analyse sanguine à votre médecin. Ces informations permettront à votre médecin de déterminer si une réduction de posologie doit être envisagée.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien hospitalier.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Votre médecin vous en parlera et vous expliquera les risques et bénéfices potentiels de votre traitement.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de l'administration du Docétaxel utilisé seul, sont : la diminution du nombre des globules rouges ou des globules blancs, la perte de cheveux, les nausées, les vomissements, des plaies dans la bouche, des diarrhées et de la fatigue.

La sévérité des effets indésirables du Docétaxel peut être majorée en cas d'association avec d'autres médicaments anticancéreux.

A l'hôpital, pendant la perfusion de Docétaxel, les réactions allergiques suivantes peuvent affecter plus d'une personne sur 10:

- bouffées de chaleur, réactions cutanées, démangeaisons,
- oppression thoracique, difficulté respiratoire,
- fièvre ou frissons,
- douleurs dorsales,
- hypotension.

Des réactions plus sévères peuvent survenir.

Vous ferez l'objet d'une surveillance attentive par l'équipe médicale lors de la perfusion. Signalez immédiatement si vous constatez l'un de ces effets indésirables.

Entre les perfusions de Docétaxel, les effets suivants peuvent survenir avec une fréquence variable en fonction des autres médicaments anticancéreux associés :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'une personne sur 10)

- infections, diminution du nombre de globules rouges (anémie) ou de globules blancs (qui jouent un rôle important contre les infections) et des plaquettes,
- fièvre : en cas de fièvre, vous devez appeler votre médecin immédiatement
- réactions allergiques décrites ci-dessus
- perte de l'appétit (anorexie)
- insomnie
- sensation d'engourdissement ou de picotements ou douleurs des articulations ou des muscles
- maux de tête
- altération du goût
- inflammation des yeux ou augmentation de la production de larmes (larmolement)
- gonflement par dysfonctionnement du drainage lymphatique
- respiration courte
- écoulement nasal ; inflammation de la gorge et du nez ; toux
- saignement du nez
- plaies de la bouche
- troubles de la digestion, incluant nausées, vomissements et diarrhée, constipation
- douleur abdominale
- indigestion
- perte des cheveux (dans la plupart des cas, les cheveux repousseront normalement à l'arrêt du traitement)
- rougeur et gonflement des paumes de vos mains ou des plantes de vos pieds (mais également des bras, du visage ou du corps), qui peuvent faire peler votre peau
- changement de la couleur de vos ongles qui ensuite peuvent se décoller
- douleurs musculaires, dorsales et osseuses,
- modification ou absence des règles
- gonflement des mains, pieds et jambes
- fatigue ou syndrome pseudo-grippal
- prise ou perte de poids.

Fréquents (peuvent affecter au plus 1 personne sur 10) :

- infection buccale à champignons (muguet)
- déshydratation
- vertiges
- troubles de l'audition
- diminution de la pression artérielle, battements du cœur rapides ou irréguliers
- insuffisance cardiaque
- œsophagite
- sécheresse de la bouche
- difficultés à avaler ou douleur à l'ingestion
- hémorragie
- augmentation des enzymes du foie (nécessitant la réalisation de tests sanguins réguliers).

Peu fréquents (peuvent affecter au plus 1 personne sur 100):

- évanouissement
- réactions cutanées au site d'injection, phlébite (inflammation de la veine) ou gonflement
- inflammation du colon, de l'intestin grêle, perforation intestinale
- caillots sanguins.

Fréquence indéterminée :

- maladie pulmonaire interstitielle (inflammation des poumons entraînant une toux et des difficultés respiratoires. L'inflammation des poumons peut aussi survenir quand le traitement par docétaxel est utilisé avec une radiothérapie) ;
- pneumonie (infection des poumons) ;
- fibrose pulmonaire (cicatrices et épaissement au niveau des poumons avec essoufflement).
- vision trouble due à un gonflement de la rétine de l'œil (œdème maculaire cystoïde)
- diminution du sodium dans votre sang.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou votre pharmacien, ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Docetaxel Accord ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étui et sur l'étiquette du flacon. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Utilisez immédiatement le flacon après son ouverture. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

D'un point de vue microbiologique, la dilution doit être réalisée dans des conditions contrôlées et aseptiques.

Utilisez le médicament immédiatement après son ajout dans la poche de perfusion. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation en condition d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 6 heures à une température inférieure à 25°C, y compris l'heure de perfusion.

La stabilité physico-chimique en condition d'utilisation, de la solution pour perfusion, préparée selon les recommandations, a été démontrée dans des poches exemptes de PVC, jusqu'à 48 heures conservées entre 2 et 8°C.

Préparer la solution pour perfusion selon les recommandations. La solution pour perfusion ne doit pas être combinée au système de perfusion pendant plus de 8 heures à 25°C.

La solution pour perfusion de docétaxel est hyper-saturée, et peut par conséquent cristalliser dans le temps. En cas d'apparition de cristaux, la solution ne devra plus être utilisée et devra être jetée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Docetaxel Accord

- Le principe actif est le docétaxel. Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 20 mg de docétaxel.

Un flacon de 1 ml de solution à diluer contient 20 mg de docétaxel.

Un flacon de 4 ml de solution à diluer contient 80 mg de docétaxel.

Un flacon de 8 ml de solution à diluer contient 160 mg de docétaxel.

- Les autres composants sont le polysorbate 80, l'éthanol anhydre et l'acide citrique anhydre.

Qu'est-ce que Docetaxel Accord et contenu de l'emballage extérieur

Docetaxel Accord solution à diluer pour perfusion est une solution transparente jaune pâle à jaune marron.

La solution à diluer est fournie dans un flacon en verre (type I) de 5 ml fermé par un bouchon en caoutchouc fluorotec plus (film d'éthylène tétrafluoroéthylène), recouvert d'une capsule en aluminium et d'une sur-capsule orange de type flip-off.

La solution à diluer est fournie dans un flacon en verre (type I) de 5 ml fermé par un bouchon en caoutchouc fluorotec plus (film d'éthylène tétrafluoroéthylène), recouvert d'une capsule en aluminium et d'une sur-capsule magenta de type flip-off.

La solution à diluer est fournie dans un flacon en verre (type I) de 10 ml fermé par un bouchon en caoutchouc fluorotec plus (film d'éthylène tétrafluoroéthylène), recouvert d'une capsule en aluminium et d'une sur-capsule magenta de type flip-off.

Taille des présentations :

Chaque boîte contient un flacon de 1 ml de solution.

Chaque boîte contient un flacon de 4 ml de solution.

Chaque boîte contient un flacon de 8 ml de solution.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Royaume-Uni

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé.

GUIDE DE PRÉPARATION DE DOCETAXEL ACCORD, SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION

Il est important que vous lisiez la totalité de ce guide avant la préparation de la solution pour perfusion de Docetaxel Accord.

Recommandations pour une manipulation sûre :

Docétaxel est un agent anticancéreux et, comme pour tous les autres composés potentiellement toxiques, des précautions doivent être prises pendant la manipulation et la préparation des solutions de docétaxel. L'usage de gants est recommandé.

En cas de contact cutané avec la solution à diluer ou la solution pour perfusion de Docetaxel Accord, rincer immédiatement et soigneusement la peau au savon et à l'eau. En cas de contact d'une muqueuse, rincer immédiatement et soigneusement la muqueuse contaminée à l'eau.

Préparation pour l'administration intraveineuse :

Préparation de la solution pour perfusion :

NE PAS utiliser d'autres médicaments contenant du docétaxel se présentant sous 2 flacons (solution à diluer et solvant) avec ce médicament (Docetaxel Accord 20 mg/1 ml solution à diluer pour perfusion, qui contient seulement 1 flacon).

NE PAS utiliser d'autres médicaments contenant du docétaxel se présentant sous 2 flacons (solution à diluer et solvant) avec ce médicament (Docetaxel Accord 80 mg/4 ml solution à diluer pour perfusion, qui contient seulement 1 flacon).

NE PAS utiliser d'autres médicaments contenant du docétaxel se présentant sous 2 flacons (solution à diluer et solvant) avec ce médicament (Docetaxel Accord 160 mg/8 ml solution à diluer pour perfusion, qui contient seulement 1 flacon).

Docetaxel Accord solution à diluer pour perfusion ne requiert PAS de dilution préalable avec un solvant et est prêt à être ajouté à la solution pour perfusion.

- Chaque flacon est à usage unique et doit être utilisé immédiatement après ouverture. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur. Plus d'un flacon de solution à diluer pour perfusion peuvent être nécessaires pour obtenir la dose prescrite à un patient. Par exemple, une dose de 140 mg de docétaxel nécessiterait 7 ml de solution à diluer de docétaxel.
- Extraire de façon aseptique la quantité requise de solution à diluer à l'aide d'une seringue graduée pour l'injection dans la poche de perfusion.

Dans un flacon de Docetaxel Accord, la concentration de docétaxel est de 20 mg/ml.

- Puis, injecter en une injection unique (en une seule fois) dans une poche de perfusion de 250 ml contenant soit une solution de glucose à 5% soit une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour perfusion. Si une dose supérieure à 190 mg de docétaxel est requise, utiliser un volume plus important de vecteur de perfusion de sorte que la concentration en docétaxel de 0,74 mg/ml ne soit pas dépassée.
- Mélanger manuellement la poche de perfusion par rotation manuelle.
- D'un point de vue microbiologique, la dilution doit être réalisée dans des conditions contrôlées et aseptiques.

Après addition dans la poche de perfusion, comme recommandé, la solution de docétaxel pour perfusion est stable pendant 6 heures conservée à une température inférieure à 25°C. Cette solution doit être utilisée dans les 6 heures (incluant l'heure d'administration de la perfusion intraveineuse).

De plus, la stabilité physico-chimique en condition d'utilisation, de la solution pour perfusion, préparée selon les recommandations, a été démontrée dans des poches exempt de PVC, jusqu'à 48 heures conservées entre 2 et 8°C.

La solution pour perfusion de docétaxel est hyper-saturée, et peut par conséquent cristalliser dans le temps. En cas d'apparition de cristaux, la solution ne devra plus être utilisée et devra être jetée.

- Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, la solution pour perfusion doit être contrôlée visuellement avant toute utilisation ; les solutions contenant un précipité doivent être éliminées.

Elimination

Tout le matériel utilisé pour la dilution et l'administration doit être détruit conformément aux procédures hospitalières de traitement des déchets cytotoxiques. Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.