



Docetaxel Hospira 10 mg/ml Solution injectable pour perfusion

Docetaxel

Date: 12/2020. **Version:** 0.05

Reference country: Royaume-Uni

Tunisie

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Docetaxel Hospira 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution à diluer pour perfusion contient 10 mg de docétaxel.

Flacon de 20 mg/2 ml

Un flacon de 2 ml contient 20 mg de docétaxel.

Flacon de 80 mg/8 ml

Un flacon de 8 ml contient 80 mg de docétaxel.

Excipient à effet notoire

1 ml de solution à diluer pour perfusion contient 182 mg d'éthanol.

Flacon de 20 mg/2 ml

Ce produit contient 364 mg d'éthanol anhydre par flacon de 2 ml de solution à diluer, équivalent à 182 mg/ml (23 % p/v).

Flacon de 80 mg/8 ml

Ce produit contient 1 455 mg d'éthanol anhydre par flacon de 8 ml de solution à diluer, équivalent à 182 mg/ml (23 % p/v).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion

La solution à diluer est une solution limpide, incolore à jaune clair.

4 INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer du sein

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

Docetaxel Hospira est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients 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 Hospira en association au trastuzumab est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

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

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

Cancer de la prostate

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Docetaxel Hospira ne doit être administré que par voie intraveineuse.

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

Posologie

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 deux fois par jour) pendant 3 jours en commençant la veille de l'administration du docétaxel (voir rubrique 4.4).

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 (voir rubrique 4.4).

Une prophylaxie par G-CSF peut être utilisée pour diminuer le risque de toxicité hématologique.

Le docétaxel est administré en une perfusion de 1 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 de 500 mg/m² de cyclophosphamide, toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (schéma TAC) (voir également « Ajustements posologiques pendant le traitement »).

Pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, la dose recommandée du docétaxel en monothérapie est de 100 mg/m². En première ligne, le docétaxel à la dose 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 trois semaines, associée au trastuzumab administré toutes les semaines. Dans l'étude pivot, 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 dose 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, associée à 1 250 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 du poumon 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 (voir rubrique 5.1).

Cancer gastrique

La posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² en perfusion de 1 heure, suivie 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 24 heures pendant 5 jours de 5-fluoro-uracile à la posologie de 750 mg/m²/jour. Le traitement est répété toutes les trois semaines. Une prémédication par des antiémétiques et une hydratation adéquate préalable à l'administration de cisplatine devront être réalisées. Une prophylaxie par G-CSF doit être utilisée pour diminuer le risque de toxicité hématologique (voir également « Ajustements posologiques pendant le traitement »).

Cancer des voies aéro-digestives supérieures

Les patients doivent recevoir une prémédication par des antiémétiques et une hydratation adéquate (avant et après l'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 TAX 323 et TAX 324 ont reçu une prophylaxie antibiotique.

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX 323)
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-fluoro-uracile à la posologie de 750 mg/m²/jour en perfusion continue sur cinq 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 (TAX 324)
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-fluoro-uracile 1 000 mg/m²/jour en perfusion continue de J1 à J4. Ce schéma est répété toutes les 3 semaines pendant 3 cycles. Après la chimiothérapie, les patients doivent être traités par chimioradiothérapie.

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

Ajustements posologiques pendant le traitement

Généralités

Le docétaxel doit être administré lorsque la numération des neutrophiles est $\geq 1\,500$ cellules/mm³.

Chez les patients ayant présenté une neutropénie fébrile, une numération des polynucléaires neutrophiles < 500 cellules/mm³ 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 mg/m² à 75 mg/m² et/ou de 75 mg/m² à 60 mg/m². Si ces réactions persistent à 60 mg/m², le traitement doit être interrompu.

Traitement adjuvant du cancer du sein

Une prophylaxie primaire par G-CSF doit être considérée chez les patientes recevant un traitement adjuvant par docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide (TAC) pour leur cancer du sein. Pour les patientes qui présentent une neutropénie fébrile et/ou une infection neutropénique, la dose de docétaxel devait être diminuée à 60 mg/m² dans l'ensemble des cycles suivants (voir les rubriques 4.4 et 4.8). Pour les patientes présentant une stomatite de grade 3 ou 4, la dose de docétaxel doit être diminuée à 60 mg/m².

En association avec le cisplatine

Chez les patients ayant reçu une dose initiale de docétaxel à 75 mg/m² en association au cisplatine, pour lesquels le nadir de la numération des plaquettes lors de la cure précédente était $< 25\ 000$ cellules/mm³, ou présentant une neutropénie fébrile, ou des toxicités non hématologiques graves, la dose de docétaxel doit être réduite à 65 mg/m² 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^e apparition de toxicité de grade 2 ou une 1^{re} 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 mg/m² 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 fluoro-uracile :

Si un épisode de neutropénie fébrile, de neutropénie prolongée ou une infection neutropénique survient malgré l'utilisation de G-CSF, la posologie de docétaxel devra être réduite de 75 à 60 mg/m². Si d'autres épisodes de neutropénie compliquée surviennent, la posologie de docétaxel devra être réduite de 60 à 45 mg/m². En cas de thrombopénie de grade 4, la posologie de docétaxel devra être réduite de 75 à 60 mg/m². Les administrations suivantes de docétaxel ne devront reprendre que si la numération des polynucléaires neutrophiles est

> 1 500 cellules/mm³ et si la numération des plaquettes est > 100 000 cellules/mm³. Si ces toxicités hématologiques persistent le traitement devra être arrêté (voir rubrique 4.4).

En cas de toxicités, les ajustements posologiques recommandés chez les patients recevant du docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluoro-uracile (5-FU) sont les suivants :

Toxicité	Ajustements posologiques
Diarrhée – grade 3	Premier épisode : réduction de 20 % de la dose de 5-FU. Deuxième épisode : réduction de 20 % de la dose de docétaxel.
Diarrhée – grade 4	Premier épisode : réduction de 20 % de la dose de docétaxel et de 5-FU. Deuxième épisode : arrêt du traitement.
Stomatites/mucites – grade 3	Premier épisode : réduction de 20 % de la dose de 5-FU. Deuxième épisode : arrêt définitif du 5-FU seulement. Troisième épisode : réduction de 20 % de la dose de docétaxel.
Stomatites/mucites – grade 4	Premier épisode : arrêt définitif du 5-FU seulement. Deuxième épisode : réduction de 20 % de la dose de docétaxel.

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

Dans les études SCCHN pivots chez des patients qui ont présenté une neutropénie compliquée (incluant neutropénie prolongée, neutropénie fébrile ou infection), une prophylaxie par G-CSF (p. ex., du 6^e au 15^e jour) était recommandée pour les cycles suivants.

Populations particulières

Insuffisants hépatiques

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 limite supérieure de la normale (LSN) ainsi que des phosphatases alcalines supérieures à 2,5 fois la LSN, est de 75 mg/m² (voir rubriques 4.4 et 5.2). Chez les patients ayant une bilirubinémie > LSN et/ou des ALAT et ASAT > 3,5 fois 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 utilisé sauf s'il est strictement indiqué.

Dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique, en association avec le cisplatine et le 5-fluoro-uracile, l'étude pivot 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 utilisé sauf s'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 sécurité et l'efficacité de Docetaxel Hospira dans le carcinome du nasopharynx chez les enfants âgés de 1 mois à moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

L'utilisation de Docetaxel Hospira n'est pas pertinente au sein de la population pédiatrique dans les indications suivantes : cancer du sein, cancer du poumon non à petites cellules, cancer de la prostate, cancer gastrique et cancer des voies aéro-digestives supérieures, sauf le carcinome du nasopharynx moins différencié de type II et de type III.

Personnes âgées

Au vu des données de pharmacocinétique de population, aucune précaution particulière n'est à prendre chez les personnes âgées.

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 la capécitabine).

Mode d'administration

Pour obtenir des instructions sur la préparation et l'administration du produit, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients indiqués à la rubrique 6.1. Le docétaxel ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une numération initiale des neutrophiles < 1 500 cellules/mm³. Le docétaxel ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, puisqu'aucune donnée n'est disponible (voir 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 deux 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 liquidienne 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 (voir rubrique 4.2).

Hématologie

La neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquent observé avec le docétaxel. La médiane d'apparition du nadir a été de 7 jours après le traitement mais cet intervalle peut être plus court chez les patients ayant reçu un prétraitement intensif. 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 la numération des neutrophiles n'est pas remontée $\geq 1\ 500$ cellules/mm³ (voir rubrique 4.2).

En cas de neutropénie sévère (< 500 cellules/mm³ 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 (voir rubrique 4.2).

Chez les patients traités par docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (TCF), la neutropénie fébrile et l'infection neutropénique surviennent à des taux plus faibles quand les patients ont reçu une prophylaxie primaire par G-CSF. Les patients traités selon le protocole TCF doivent recevoir du G-CSF en prophylaxie pour diminuer le risque de survenue de neutropénies compliquées (neutropénie fébrile, neutropénie prolongée ou infection neutropénique). Les patients traités selon le protocole TCF doivent faire l'objet d'une surveillance attentive (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Chez les patients traités par docétaxel en association avec la doxorubicine et le 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 doit être envisagée chez les patients qui reçoivent un traitement adjuvant par TAC pour le cancer du sein afin de diminuer le risque de survenue de neutropénies compliquées (neutropénie fébrile, neutropénie prolongée ou infection neutropénique). Les patients traités selon le protocole TAC doivent faire l'objet d'une surveillance attentive (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Effets gastro-intestinaux

La prudence est recommandée pour les patients atteints de neutropénie et présentant particulièrement un risque de développer des complications gastro-intestinales. Bien que la majorité des cas surviennent pendant le premier ou le deuxième cycle du schéma contenant le docétaxel, une entérocolite peut se développer à tout moment et peut entraîner le décès dès le premier jour de son apparition. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pour déceler toute manifestation précoce de toxicité gastro-intestinale sévère (voir rubriques 4.2, 4.4 Hématologie 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. Si des réactions d'hypersensibilité surviennent, 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 qu'une hypotension sévère, un bronchospasme ou une éruption/érythème généralisé(e), 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. Les patients qui ont auparavant présenté une hypersensibilité au paclitaxel risquent de développer une réaction d'hypersensibilité au docétaxel, y compris une

réaction d'hypersensibilité plus sévère. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite au début du traitement par docétaxel.

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 (voir rubrique 4.2).

Des réactions indésirables cutanées graves (SCAR) telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), ont été signalées avec le traitement par docétaxel. Les patients doivent être informés des signes et symptômes associés aux manifestations cutanées graves et doivent être étroitement surveillés. Si des signes et des symptômes évoquant ces réactions apparaissent, l'arrêt du docétaxel doit être envisagé.

Rétention liquidienne

Les patients présentant une rétention liquidienne sévère telle qu'épanchement pleural, épanchement péricardique et ascite doivent être étroitement surveillés.

Affections respiratoires

Des cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë, de pneumonie/pneumopathie interstitielle, de pneumopathie interstitielle diffuse, de fibrose pulmonaire et d'insuffisance respiratoire, parfois d'évolution fatale, ont été rapportés. Des cas de pneumopathie radique 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.

Insuffisants hépatiques

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 sepsis et hémorragies gastro-intestinales qui peuvent être fatales, neutropénie fébrile, infections, thrombocytopénie, stomatite 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 (voir rubrique 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 doit pas être utilisé sauf s'il est strictement indiqué.

Dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique en association avec le cisplatine et le 5-fluoro-uracile, l'étude pivot 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 utilisé 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.

Insuffisants rénaux

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

Docetaxel Hospira 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion contient du Macrogol 300 qui peut augmenter le risque de néphrotoxicité chez les insuffisants rénaux.

Système nerveux

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

Toxicité cardiaque

Une insuffisance cardiaque a été observée chez des patients 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 (voir rubrique 4.8).

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

Des cas d'arythmie ventriculaire, notamment de tachycardie ventriculaire (parfois mortelle) ont été signalés chez des patients traités par docétaxel en association avec d'autres médicaments, notamment la doxorubicine, le 5-fluoro-uracile et/ou le cyclophosphamide (voir rubrique 4.8).

Il est recommandé d'effectuer une évaluation cardiaque avant traitement.

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 doit être arrêté et un traitement approprié doit être instauré (voir rubrique 4.8).

Cancers secondaires

Des cas de cancers secondaires ont été signalés lorsque le docétaxel était administré en association avec des traitements anticancéreux connus pour être associés à des cancers secondaires. Les cancers secondaires (notamment la leucémie aiguë myéloïde, le syndrome myélodysplasique et le lymphome non-hodgkinien) peuvent survenir plusieurs mois ou années après le traitement contenant du docétaxel. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler des cancers secondaires (voir rubrique 4.8).

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale a été rapporté avec le docétaxel après le premier ou le second cycle (voir rubrique 4.8). Les patients à risque de syndrome de lyse tumorale (par exemple, en cas d'insuffisance rénale, d'hyperuricémie, de tumeur volumineuse, de progression rapide) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. La correction de la déshydratation et le traitement des taux d'acide urique élevés sont recommandés avant l'instauration du traitement.

Autres

Des mesures contraceptives doivent être prises à la fois chez les hommes et les femmes pendant le traitement et pour les hommes au moins 6 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6).

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

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

Neutropénie compliquée

Chez les patients ayant présenté une neutropénie compliquée (neutropénie prolongée, neutropénie fébrile ou infection), l'utilisation de G-CSF et une réduction de dose doivent être envisagées (voir 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 grave et doivent être évalués et traités rapidement.

Insuffisance cardiaque congestive (ICC)

Les patients doivent être surveillés pour des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive pendant le traitement et pendant la période de suivi. Chez les patients 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).

Patients présentant au moins 4 ganglions envahis

Comme le bénéfice observé chez les patients 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 patients ayant au moins 4 ganglions envahis n'a pas été complètement démontré par l'analyse finale (voir rubrique 5.1.)

Personnes âgées

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

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

Précautions particulières pour l'utilisation dans le traitement du cancer de la prostate

Dans une étude dans le cancer de la prostate sur les 333 patients traités par docétaxel toutes les trois 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'altération des ongles attribuée au médicament était $\geq 10\%$ plus élevé chez les patients âgés de 65 ans ou plus, par rapport 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 $\geq 10\%$ plus élevés chez les patients de 75 ans et plus, par rapport aux taux observés chez les sujets de moins de 65 ans.

Précautions particulières pour l'utilisation dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique

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-fluoro-uracile, 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 personnes âgées comparées aux patients plus jeunes. L'incidence des effets indésirables suivants (quel que soit le grade) : léthargie, stomatite, infection neutropénique était $\geq 10\%$ plus élevée chez les patients âgés de 65 ans ou plus par rapport à celle observée chez les sujets plus jeunes.

Les personnes âgées traitées avec le protocole TCF feront l'objet d'une surveillance attentive.

Informations relatives aux excipients

Flacon de 20 mg/2 ml

Chaque flacon de 2 ml de solution à diluer contient 364 mg d'éthanol anhydre (voir rubrique 2), ce qui équivaut à moins de 10 ml de bière ou 4 ml de vin.

Flacon de 80 mg/8 ml

Chaque flacon de 8 ml de solution à diluer contient 1 455 mg d'éthanol anhydre (voir rubrique 2), ce qui équivaut à moins de 37 ml de bière ou 15 ml de vin.

Voici un exemple d'exposition à l'éthanol basé sur la dose journalière unique maximale (voir rubrique 4.2) :

- L'administration de 18 ml de Docetaxel Hospira 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion à un adulte pesant 70 kg entraînerait une exposition à 46,8 mg/kg d'éthanol, ce qui pourrait provoquer une augmentation de la concentration d'alcool dans le sang (BAC) de 7,8 mg/100 ml.

À titre de comparaison, pour un adulte buvant un verre de vin ou 500 ml de bière, la BAC est probablement d'environ 50 mg/100 ml.

La co-administration avec des médicaments contenant, par exemple, du propylène glycol ou de l'éthanol peut entraîner une accumulation d'éthanol et induire des effets indésirables, en particulier chez les jeunes enfants ayant une capacité métabolique faible ou immature.

La quantité d'éthanol contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'avoir un effet chez les adultes et les adolescents, et est peu susceptible d'avoir un effet notable chez les enfants. Chez les nouveau-nés et les jeunes enfants, certains effets peuvent survenir comme, par exemple, la somnolence.

La teneur en éthanol de ce médicament doit être examinée avec soin dans les groupes de patients suivants, qui peuvent être plus exposés à des effets indésirables liés à l'éthanol :

- Femmes enceintes ou allaitantes
- Patients atteints de troubles hépatiques
- Patients épileptiques
- Patients souffrant d'alcoolisme.

Il convient de tenir compte des possibles effets sur le système nerveux central.

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

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

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 médicaments 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, télithromycine et voriconazole) ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite est justifiée et une adaptation de la dose de docétaxel peut être appropriée pendant un traitement avec un puissant inhibiteur du CYP3A4 (voir rubrique 4.4). Dans une étude pharmacocinétique menée chez 7 patients, la co-administration du docétaxel avec le kétoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4, a conduit à une diminution significative de la clairance du 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 (> 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. La dexaméthasone n'a pas davantage affecté la liaison du docétaxel aux protéines. 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 individuelle non contrôlée ont suggéré une interaction entre le docétaxel et le carboplatine. Associé au docétaxel, la clairance du carboplatine est supérieure d'environ 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. Il a été démontré que le docétaxel était embryotoxique et fœtotoxique chez le lapin et le rat, et réduisait la fertilité chez le rat (voir rubrique 5.3). 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 utilisé durant la grossesse, sauf s'il a clairement été indiqué.

Les femmes en âge de procréer sous docétaxel doivent éviter toute grossesse et informer immédiatement leur médecin traitant si une grossesse survenait.

Allaitement

Le docétaxel est une substance lipophile mais son passage dans le lait maternel n'est pas connu. Par conséquent, étant donné le risque potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement doit 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

Dans des études non cliniques, le docétaxel a des effets génotoxiques et pourrait 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 l'arrêt de celui-ci. 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. Les effets indésirables du produit peuvent avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir rubriques 4.4 et 4.8). Par conséquent, les patients doivent être avertis de l'incidence potentielle des effets indésirables de ce médicament sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines et il faut les prévenir de ne pas conduire ni utiliser de machines s'ils ressentent ces effets indésirables pendant le traitement.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance pour toutes les indications

Des effets indésirables considérés comme étant liés de façon possible ou probable à l'administration de docétaxel ont été rapportés chez :

- 1 312 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 patients 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 événements indésirables cliniquement importants et liés au traitement sont présentés).
- 1 276 patients (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 événements indésirables cliniquement importants et liés au traitement sont présentés).
- 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-fluoro-uracile (les événements indésirables cliniquement importants et liés au traitement sont présentés).
- 174 et 251 patients présentant un cancer des voies aéro-digestives supérieures et traités par docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluoro-uracile (les événements indésirables cliniquement importants et liés au traitement sont présentés).

Ces effets 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 selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés 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 cellules/mm³) ont été de 7 jours), anémie, alopecie, nausées, vomissements, stomatite, diarrhées et asthénie. La sévérité des événements indésirables du docétaxel peut être majorée lors de l'association avec d'autres agents chimiothérapeutiques.

Pour l'association avec le trastuzumab, sont présentés les événements indésirables (de tous grades) rapportés dans ≥ 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 (≥ 5 %) dans une étude 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 du produit de la capécitabine).

Les effets indésirables suivants ont été fréquemment observés avec le 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 bouffées congestives, une éruption avec ou sans prurit, une oppression thoracique, des dorsalgies, une dyspnée et une fièvre ou des frissons. Des réactions intenses étaient caractérisées par une hypotension et/ou un bronchospasme ou un éruption/érythème généralisé(e) (voir rubrique 4.4).

Affections du système nerveux

L'apparition d'une neurotoxicité périphérique sévère nécessite une réduction de dose (voir 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 (voir 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 de perfusion étaient généralement légères 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 liquidienne 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 liquidienne est cumulative en incidence et en sévérité (voir rubrique 4.4).

Liste sous forme de tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour le docétaxel 100 mg/m² en monothérapie

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)	Effets indésirables très fréquents	Effets indésirables fréquents	Effets indésirables peu fréquents
Infections et infestations	Infection (G3/4 : 5,7 % ; incluant sepsis 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	Thrombocytopénie (G4 : 0,2 %)	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4 : 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 %) ;	Constipation (sévère : 0,2 %) ; Douleurs	Œsophagite (sévère : 0,4 %)

	Nausées (G3/4 : 4 %) ; Vomissements (G3/4 : 3 %)	abdominales (sévères : 1 %) ; Hémorragie gastro-intestinale (sévère : 0,3 %)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie ; Réaction cutanée (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 liquidienne (sévère : 6,5 %) ; Asthénie (sévère : 11,2 %) ; Douleur	Réaction au site de perfusion ; Douleur thoracique d'origine non cardiaque (sévère : 0,4 %)	
Investigations	-	Bilirubine sanguine augmentée (G3/4 : < 5 %) ; Phosphatase alcaline sanguine augmentée (G3/4 : < 4 %) ; ASAT augmentée (G3/4 : < 3 %) , ALAT augmentée (G3/4 : < 2 %)	

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

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : épisodes de saignement associés à une thrombocytopénie de grade 3/4
Fréquence indéterminée : Leucopénie

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 : un 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 liquidienne, 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 liquidienne 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.

Liste sous forme de tableau des effets indésirables dans le cancer du poumon non à petites cellules pour le docétaxel 75 mg/m² en monothérapie

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables très fréquents	Effets indésirables fréquents
Infections et infestations	Infection (G3/4 : 5 %)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4 : 54,2 %) ; Anémie (G3/4 : 10,8 %) ; Thrombocytopenie (G4 : 1,7 %)	Neutropénie fébrile
Affections du système immunitaire	-	Hypersensibilité (non 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 (non 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 ; Réaction cutanée (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 liquidienne (sévere : 0,8 %) , Douleur	
Investigations		Bilirubine sanguine augmentée (G3/4 : < 2 %)

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

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables très fréquents	Effets indésirables fréquents	Effets indésirables peu fréquents
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 Thrombocytopénie (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 (non 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 %) ; Réaction cutanée (non sévère)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (sévere : 8,1 %) ; Rétention liquidienne (sévere : 1,2 %) ; Douleur	Réaction au site de perfusion	
Investigations		Bilirubine sanguine augmentée (G3/4 : < 2,5 %) ; Phosphatase	ASAT augmentée (G3/4 : < 1 %) ; ALAT

		alcaline sanguine augmentée (G3/4 : < 2,5 %)	augmentée (G3/4 : < 1 %)
--	--	--	-----------------------------

Liste sous forme de tableau des effets indésirables dans le cancer du poumon non à petite cellules pour le docétaxel 75 mg/m² en association avec le cisplatine

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables très fréquents	Effets indésirables fréquents	Effets indésirables peu fréquents
Infections et infestations	Infection (G3/4 : 5,7 %)		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4 : 51,5 %) ; Anémie (G3/4 : 6,9 %) ; Thrombocytopénie (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 %) ; Réaction cutanée (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 liquidienne (sévère : 0,7 %) ; Fièvre (G3/4 : 1,2 %)	Réaction au site de perfusion ; Douleur	
Investigations		Bilirubine sanguine augmentée (G3/4 : 2,1 %) ; ALAT augmentée (G3/4 : 1,3 %)	ASAT augmentée (G3/4 : 0,5 %) ; Phosphatase alcaline sanguine augmentée (G3/4 : 0,3 %)

Liste sous forme de tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour le docétaxel 100 mg/m² en association avec le trastuzumab

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables très fréquents	Effets indésirables fréquents
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	Paresthésies ; Céphalées ; Dysgueusie ; Hypoesthésie	
Affections oculaires	Sécrétion lacrymale augmentée ; Conjonctivite	
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	Lymphœdème	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Épistaxis ; Douleur pharyngolaryngée ; 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 ; Érythème ; Éruption ; Altération des ongles	

Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie ; Arthralgie ; Extrémités douloureuses ; Douleurs osseuses ; Dorsalgies	
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	Poids augmenté	

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

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.

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 Herceptin en association au docétaxel par rapport à celles traitées par le docétaxel seul (23 % vs. 17 %).

Liste sous forme de tableau des effets indésirables dans le cancer du sein pour le docétaxel 75 mg/m² en association avec la capécitabine

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables très fréquents	Effets indésirables fréquents
Infections et infestations	-	Candidose orale (G3/4 : < 1 %)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4 : 63 %) ; Anémie (G3/4 : 10 %)	Thrombocytopénie (G3/4 : 3 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4 : 1 %) ; Appétit diminué	Déshydratation (G3/4 : 2 %)

Affections du système nerveux	Dysgueusie (G3/4 : < 1 %) ; Paresthésie (G3/4 : < 1 %)	Sensations vertigineuses ; Céphalées (G3/4 : < 1 %) ; Neuropathie périphérique
Affections oculaires	Sécrétion lacrymale augmentée	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleur pharyngolaryngée (G3/4 : 2 %)	Dyspnée (G3/4 : 1 %) ; Toux (G3/4 : < 1 %) ; Épistaxis (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 abdominales supérieures ; Sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Syndrome mains-pieds (G3/4 : 24 %) ; Alopecie (G3/4 : 6 %) ; Altération des ongles (G3/4 : 2 %)	Dermatite ; Rash érythémateux (G3/4 : < 1 %) ; Décoloration des ongles ; Onycholyse (G3/4 : 1 %)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (G3/4 : 2 %) ; Arthralgie (G3/4 : 1 %)	Extrémités douloureuses (G3/4 : < 1 %) ; Dorsalgies (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 ; Douleur
Investigations		Poids diminué ; Bilirubine sanguine augmentée (G3/4 : 9 %)

Liste sous forme de tableau des effets indésirables dans le cancer de la prostate pour le docétaxel 75 mg/m² en association avec la prednisone ou la prednisolone

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables très fréquents	Effets indésirables fréquents
Infections et infestations	Infection (G3/4 : 3,3 %)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4 : 32 %) ; Anémie (G3/4 : 4,9 %)	Thrombocytopénie (G3/4 : 0,6 %) ; Neutropénie fébrile ; Hypersensibilité (G3/4 : 0,6 %)

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 1,2 % ; Dysgueusie (G3/4 : 0 %)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 0 %)
Affections oculaires		Sécrétion lacrymale augmentée (G3/4 : 0,6 %)
Affections cardiaques		Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (G3/4 : 0,3 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Épistaxis (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 (non sévère)	Rash avec exfoliation (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 liquidienne (sévere : 0,6 %)	

Liste sous forme de tableau des effets indésirables pour le traitement adjuvant avec le docétaxel 75 mg/m² en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec envahissement ganglionnaire (TAX 316) et sans envahissement ganlionnaire (GEICAM 9805) – Données regroupées

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables très fréquents	Effets indésirables fréquents	Effets indésirables peu fréquents
Infections et infestations	Infection (G3/4 : 2,4 %) ; Infection neutropénique (G3/4 : 2,6 %)		

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables très fréquents	Effets indésirables fréquents	Effets indésirables peu fréquents
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie (G3/4 : 3 %) ; Neutropénie (G3/4 : 59,2 %) ; Thrombocytopénie (G3/4 : 1,6 %) ; Neutropénie fébrile (G3/4 : NA)		
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 %)	Augmentation de la sécrétion lacrymale (G3/4 : < 0,1 %)	
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4 : 0,2 %)	
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur (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 %) ; Diarrhée (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 %) ; Affection 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 %)		
Affections des organes de	Aménorrhée (G3/4 : NA)		

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables très fréquents	Effets indésirables fréquents	Effets indésirables peu fréquents
reproduction et du sein			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (G3/4 : 10,0 %) ; Fièvre (G3/4 : NA) ; Œdème périphérique (G3/4 : 0,2 %)		
Investigations		Poids augmenté (G3/4 : 0%) ; Poids diminué (G3/4 : 0,2 %)	

Description des effets indésirables sélectionnés pour le traitement adjuvant avec le docétaxel 75 mg/m² en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec envahissement ganglionnaire (TAX 316) et sans envahissement ganglionnaire (GEICAM 9805)

Affections du système nerveux

Dans l'étude TAX316, une neuropathie sensitive périphérique a débuté pendant la période de traitement et a persisté pendant la période de suivi chez 84 patients (11,3 %) dans le bras TAC et chez 15 patients (2 %) dans le bras FAC. À la fin de la période de suivi (temps médian de suivi de 8 ans), il a été observé que la neuropathie sensitive périphérique persistait chez 10 patients (1,3 %) dans le bras TAC et chez 2 patients (0,3 %) dans le bras FAC.

Dans l'étude GEICAM 9805, la neuropathie sensitive périphérique apparue pendant la période de traitement a persisté pendant la période de suivi chez 10 patients (1,9 %) dans le bras TAC et chez 4 patients (0,8 %) dans le bras FAC. À la fin de la période de suivi (temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois), il a été observé que la neuropathie sensitive périphérique perdurait chez 3 patients (0,6 %) dans le bras TAC et chez 1 patient (0,2 %) dans le bras FAC.

Affections cardiaques

Dans l'étude TAX316, 26 patients (3,5 %) dans le bras TAC et 17 patients (2,3 %) dans le bras FAC ont souffert d'une insuffisance cardiaque congestive (ICC). Une ICC a été diagnostiquée chez tous les patients sauf un dans chaque bras plus de 30 jours après la période de traitement. Deux patients dans le bras TAC et 4 dans le bras FAC sont décédés à cause d'une insuffisance cardiaque.

Dans l'étude GEICAM 9805, 3 patients (0,6 %) dans le bras TAC et 3 patients (0,6 %) dans le bras FAC ont développé une insuffisance cardiaque congestive pendant la période de suivi. À la fin de la période de suivi (temps réel médian de suivi de 10 ans et 5 mois), aucun patient n'a eu d'ICC dans le bras TAC et 1 patient

dans le bras TAC est décédé à cause d'une cardiomyopathie dilatée ; il a été observé qu'une ICC perdurait chez 1 patient (0,2 %) dans le bras FAC.

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 patients TAC (92,3 %) et chez 645 des 736 patients FAC (87,6 %).

À la fin de la période de suivi (temps réel médian de période de suivi de 8 ans), l'alopecie persistait chez 29 patients TAC (3,9 %) et chez 16 patients FAC (2,2 %).

Dans l'étude GEICAM 9805, des alopecies qui ont débuté pendant la période de traitement ont persisté pendant la période de suivi (et perduraient chez 49 patients (9,2 %) dans le bras TAC et chez 35 patients (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 patients (7,9 %) dans le bras TAC et chez 30 patients (5,8 %) dans le bras FAC. À la fin de la période de suivi (temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois), des alopecies ont perduré chez 3 patients (0,6 %) dans le bras TAC et chez 1 patient (0,2 %) dans le bras FAC.

Affections des organes de reproduction et du sein

Dans l'étude TAX316, une aménorrhée apparue pendant la période de traitement et qui a persisté pendant la période de suivi à la fin de la chimiothérapie a été rapportée chez 202 des 744 patientes TAC (27,2 %) et chez 125 des 736 patientes FAC (17,0 %). L'aménorrhée persistait encore à la fin de la période de suivi (temps de suivi médian de 8 ans) chez 121 des 744 patientes TAC (16,3 %) et chez 86 patientes FAC (11,7 %).

Dans l'étude GEICAM 9805, une aménorrhée apparue pendant la période de traitement et qui a persisté pendant la période de suivi, perdurait encore chez 18 patientes (3,4 %) dans le bras TAC et chez 5 patientes (1,0 %) dans le bras FAC. À la fin de la période de suivi (temps de suivi médian de 10 ans et 5 mois), l'aménorrhée perdurait chez 7 patientes (1,3 %) dans le bras TAC et chez 4 patientes (0,8 %) dans le bras FAC.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Dans l'étude TAX316, un œdème périphérique apparu pendant la période de traitement et qui a persisté pendant la période de suivi après la fin de chimiothérapie a été observé chez 119 des 744 patients TAC (16,0 %) et chez 23 des 736 patients FAC (3,1 %). À la fin de la période de suivi (temps réel de suivi médian de 8 ans), l'œdème périphérique persistait encore chez les 19 patients TAC (2,6 %) et chez 4 patients du bras FAC (0,5 %).

Dans l'étude TAX316, un lymphœdème apparu pendant la période de traitement et qui a persisté pendant la période de suivi après la fin de la chimiothérapie a été rapporté chez 11 des 744 patients TAC (1,5 %) et chez 1 patient FAC sur 736 (0,1 %). À la fin de la période de suivi (temps réel de suivi médian de 8 ans), il a été

observé que le lymphœdème persistait chez 6 patients TAC (0,8 %) et chez 1 patient FAC (0,1 %).

Dans l'étude TAX316, une asthénie apparue pendant la période de traitement et qui a persisté pendant la période de suivi après la fin de la chimiothérapie a été rapportée chez 236 des 744 patients TAC (31,7 %) et chez 180 des 736 patients FAC (24,5 %). À la fin de la période de suivi (temps réel de suivi médian de 8 ans), il a été observé que l'asthénie persistait chez 29 patients TAC (3,9 %) et chez 16 patients FAC (2,2 %).

Dans l'étude GEICAM 9805, un œdème périphérique est apparu pendant la période de traitement et a persisté pendant la période de suivi chez 4 patients (0,8 %) du bras TAC et chez 2 patients (0,4 %) du bras FAC. À la fin de la période de suivi (temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois), aucun patient (0 %) dans le bras TAC n'a développé d'œdème périphérique et il a persisté chez 1 patient (0,2 %) dans le bras FAC. Un lymphœdème est apparu pendant la période de traitement et a persisté pendant la période de suivi chez 5 patients (0,9 %) dans le bras TAC et chez 2 patients (0,4 %) dans le bras FAC. À la fin de la période de suivi, il a été observé que le lymphœdème persistait chez 4 patients (0,8 %) dans le bras TAC et chez 1 patient (0,2 %) dans le bras FAC.

Il a été observé qu'une asthénie apparue pendant la période de traitement et qui a persisté pendant la période de suivi persistait encore chez 12 patients (2,3 %) dans le bras TAC et chez 4 patients (0,8 %) dans le bras FAC. À la fin de la période de suivi, l'asthénie persistait encore chez 2 patients (0,4 %) dans le bras TAC et chez 2 patients (0,4 %) 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 3 patients TAC sur 744 (0,4 %) et chez 1 patient FAC sur 736 (0,1 %). Un patient TAC (0,1 %) est décédé en raison d'une LAM pendant la période de suivi (temps médian de suivi de 8 ans). Un syndrome myélodysplasique a été rapporté chez 2 patients TAC sur 744 (0,3 %) et 1 patient FAC sur 736 (0,1 %).

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

Complication neutropéniques

Le tableau ci-dessous montre que l'incidence de la neutropénie, de la neutropénie fébrile et de l'infection neutropénique de grade 4 a augmenté chez les patients ayant reçu une prophylaxie primaire par G-CSF après qu'elle est devenue obligatoire dans le bras TAC – étude GEICAM.

Complications neutropéniques chez les patients recevant TAC avec ou sans une 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)

Liste sous forme de tableau des effets indésirables dans le cancer gastrique pour le docétaxel 75 mg/m² en association avec le cisplatine et le 5-fluoro-uracile

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables très fréquents	Effets indésirables fréquents
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 %) ; Thrombocytopénie (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 %)	Sensations vertigineuses (G3/4 : 2,3 %) ; Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 1,3 %)
Affections oculaires		Sécrétion lacrymale augmentée (G3/4 : 0 %)
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Baisse de l'acuité auditive (G3/4 : 0 %)
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4 : 1,0 %)

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables très fréquents	Effets indésirables fréquents
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 avec prurit (G3/4 : 0,7 %) ; Altérations des ongles (G3/4 : 0,7 %) ; Exfoliation cutanée (G3/4 : 0 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Léthargie (G3/4 : 19,0 %) ; Fièvre (G3/4 : 2,3 %) ; Rétention liquidienne (sévère/engageant le pronostic vital : 1 %)	

Description des effets indésirables sélectionnés dans le cancer gastrique pour le docétaxel 75 mg/m² en association avec le cisplatine et le 5-fluoro-uracile

Affections hématologiques et du système lymphatique

La neutropénie fébrile et l'infection neutropénique sont survenues 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 sont survenues 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 (voir rubrique 4.2).

Liste sous forme de tableau des effets indésirables dans le cancer des voies aéro-digestives supérieures pour le docétaxel 75 mg/m² en association avec le cisplatine et le 5-fluoro-uracile

Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX323)

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables très fréquents	Effets indésirables fréquents	Effets indésirables peu fréquents
Infections et infestations	Infection (G3/4 : 6,3 %) ; Infection neutropénique		
Tumeurs bénignes,		Douleur cancéreuse (G3/4 : 0,6 %)	

malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)			
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4 : 76,3 %) ; Anémie (G3/4 : 9,2 %) ; Thrombocytopénie (G3/4 : 5,2 %)	Neutropénie fébrile	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (non sévère)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4 : 0,6 %)		
Affections du système nerveux	Dysgueusie/Parosmie ; Neuropathie sensitive périphérique (G3/4 : 0,6 %)	Sensations vertigineuses	
Affections oculaires		Sécrétion lacrymale augmentée Conjonctivite	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Baisse de l'acuité auditive	
Affections cardiaques		Ischémie myocardique (G3/4 : 1,7 %)	Arythmie (G3/4 : 0,6 %)
Affections vasculaires		Anomalies veineuses (G3/4 : 0,6 %)	
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4 : 0,6 %) ; Stomatite (G3/4 : 4,0 %) ; Diarrhée (G3/4 : 2,9 %) ; Vomissements (G3/4 : 0,6 %)	Constipation ; Œsophagite/dysphagie/odynophagie (G3/4 : 0,6 %) ; Douleurs abdominales ; 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 ; Sécheresse cutanée ; Exfoliation cutanée (G3/4 : 0,6 %)	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie (G3/4 : 0,6 %)	
Troubles généraux et anomalies au site	Léthargie (G3/4 : 3,4 %) ; Fièvre (G3/4 : 0,6 %)		

d'administrati on	Rétention liquidienne ; Œdème		
Investigations		Poids augmenté	

Chimiothérapie d'induction suivie de radio-chimiothérapie (TAX 324)

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables très fréquents	Effets indésirables fréquents	Effets indésirables peu fréquents
Infections et infestations	Infection (G3/4 : 3,6 %)	Infection neutropénique	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (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 %) ; Thrombocytopénie (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 %)	Sensations vertigineuses (G3/4 : 2,0 %) ; Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 0,4 %)	
Affections oculaires		Sécrétion lacrymale augmentée	Conjonctivite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Baisse de l'acuité auditive (G3/4 : 1,2 %)		
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4 : 2,0 %)	Ischémie myocardique
Affections vasculaires			Anomalies veineuses
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4 : 13,9 %) ; Stomatite (G3/4 : 20,7 %) ; Vomissements (G3/4 : 8,4 %) ; Diarrhée (G3/4 : 6,8 %) ; Œsophagite/dysphagie/odynophagie	Dyspepsie (G3/4 : 0,8 %) ; Douleurs gastro-intestinales (G3/4 : 1,2 %) ; Hémorragie gastro-intestinale (G3/4 : 0,4 %)	

	(G3/4 : 12,0 %) ; Constipation (G3/4 : 0,4 %)		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (G3/4 : 4,0 %) ; Rash avec prurit	Sécheresse cutanée ; Desquamation	
Affections musculo- squelettiques et systémiques		Myalgie (G3/4 : 0,4 %)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Léthargie (G3/4 : 4,0 %) ; Fièvre (G3/4 : 3,6 %) ; Rétention liquidienne (G3/4 : 1,2 %) , Œdème (G3/4 : 1,2 %)		
Investigations	Poids diminué		Poids augmenté

Expérience post-AMM :

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)

Des cas de cancers secondaires (fréquence indéterminée), notamment des lymphomes non-hodgkiniens, ont été signalés lors de l'utilisation de docétaxel administré en association avec d'autres traitements anticancéreux connus pour être associés à des cancers secondaires. Des cas de leucémies myéloïdes aiguës et de syndromes myélodysplasiques ont été rapportés (peu fréquemment) dans des études cliniques pivots dans le cancer du sein avec un schéma TAC.

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. Des réactions d'hypersensibilité (de fréquence inconnue) ont été rapportées avec le docétaxel chez des patients qui avaient précédemment présenté des réactions d'hypersensibilité au paclitaxel.

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 effets apparaissent parfois au cours de la perfusion du médicament.

Affections oculaires

De très rares cas de troubles visuels transitoires (flashes, scintillements, scotomes) se produisant généralement au cours de la perfusion du médicament 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 larmolement, avec ou sans conjonctivite, et d'obstruction du canal lacrymal avec larmolement 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.

Des cas d'arythmie ventriculaire, notamment de tachycardie ventriculaire (de fréquence inconnue), parfois mortelle, ont été signalés chez des patients traités par docétaxel en association avec d'autres médicaments, notamment la doxorubicine, le 5-fluoro-uracile et/ou le cyclophosphamide.

Affections vasculaires

Des effets thromboemboliques veineux ont rarement été rapportés.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

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

Affections gastro-intestinales

De rares cas d'entérocolites, notamment de colites, de colites ischémiques et d'entérocolites neutropéniques ont été signalés, pouvant parfois entraîner le décès (fréquence indéterminée).

De rares cas de déshydratation ont été signalés suite à des événements gastro-intestinaux, notamment des entérocolites et des perforations intestinales. 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 préexistantes.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Des cas de lupus érythémateux cutané, d'éruptions bulleuses tels qu'un érythème polymorphe, et des effets indésirables cutanés sévères tels que le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (TEN) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP), ont été rapportés avec le docétaxel. Des modifications cutanées de type sclérodermie généralement précédées d'un

lymphœdème périphérique ont été rapportées avec le docétaxel. Des cas d'alopecie permanente (de fréquence inconnue) ont été rapportés.

Affections du rein et des voies 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. Une réaction de réactivation au site d'injection (manifestation récurrente de la réaction cutanée à l'endroit d'une précédente extravasation après l'administration de docétaxel à un endroit différent) a été observée à l'endroit d'une précédente extravasation (fréquence inconnue).

Les cas de rétention liquidienne n'étaient pas accompagnés d'épisodes aigus d'oligurie ou d'hypotension.

De rares cas de déshydratation et d'œdème pulmonaire ont été signalés.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Des cas de déséquilibre électrolytique ont été rapportés. Des cas d'hyponatrémie ont été rapportés, le plus souvent associés à une déshydratation, des vomissements et une pneumonie. Une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une hypocalcémie ont été observées, généralement associées à des troubles gastro-intestinaux et, plus particulièrement, une diarrhée. Des cas de syndrome de lyse tumorale, potentiellement fatals, ont été rapportés (fréquence indéterminée).

Affections musculo-squelettiques

Des cas de myosite ont été rapportés avec le docétaxel (fréquence indéterminée).

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 Centre National de Pharmacovigilance ou sécurité du médicament Pfizer Tunisie.

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 événements 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 : L01CD 02

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 cliniques

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 ≥ 80 %, ayant entre 18 et 70 ans, s'appuie sur une étude randomisée, multicentrique, en ouvert. Après stratification selon le nombre de ganglions lymphatiques envahis (1-3, 4+), 1 491 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 fluoro-uracile 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^e jour de chaque cycle, ou équivalent. Dans les deux bras, après le dernier cycle de chimiothérapie, les patientes présentant des récepteurs positifs aux œstrogènes et/ou à la progestérone ont reçu 20 mg par jour de tamoxifène pendant 5 ans maximum. Une radiothérapie adjuvante a été prescrite suivant les recommandations en vigueur dans les centres participants et a été administrée 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 événements 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'événements 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 % ($p = 0,002$). Comme le bénéfice observé chez des patientes ayant au moins 4 ganglions envahis n'était pas statistiquement significatif en termes 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 pronostiques majeurs définis prospectivement ont été analysés.

Sous-groupe de patientes	Nombre de patientes	Survie sans maladie			Survie globale		
		Rapport de risques*	IC à 95 %	p =	Rapport de risques*	IC à 95 %	p =
Nombre de ganglions envahis							
Résultats d'ensemble	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 rapport de risques 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, en ouvert, randomisée.

1 060 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 fluoro-uracile et 500 mg/m² de cyclophosphamide (521 patientes dans le bras FAC). Ces 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 > 2 cm 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. Le docétaxel a été administré en perfusion d'une heure, les autres médicaments ayant été administrés par voie intraveineuse le premier jour toutes les trois semaines. Une prophylaxie primaire par G-CSF a été imposée dans le bras TAC après randomisation de 230 patientes. L'incidence des neutropénies de 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 20 mg de 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 événement 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 (rapport de risques = 0,68, IC à 95 % (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 (rapport de risques = 0,84, IC à 95 % (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 (rapport de risques = 0,76, IC à 95 % (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 (rapport de risques = 0,91, IC à 95 % (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 de patientes traitées par TAC, stratifiés selon des facteurs pronostiques 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	
		Rapport de risques*	IC à 95 %
Résultats d'ensemble	539	0,68	0,49-0,93
Âge Catégorie 1			
< 50 ans	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 ans	279	0,67	0,43-1,05
Âge Catégorie 2			
< 35 ans	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 ans	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			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Grade histologique			
Grade 1 (inclut 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 ménopausique			
Pré-ménopause	285	0,64	0,40-1
Post-ménopause	254	0,72	0,47-1,12

*Un risque relatif (TAC/FAC) inférieur à 1 indique que TAC est associé à une survie sans maladie plus longue comparé à FAC.

Les 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 :

Sous-groupes	TAC (n = 539)	FAC (n = 521)	Rapport de risques (TAC/FAC) (IC à 95 %)	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-fluoro-uracile, doxorubicine et cyclophosphamide

IC = intervalle de confiance ; RE = récepteur d'œstrogène

RP = récepteur de la progestérone

^aRE/RP négatif ou grade 3 ou taille tumorale > 5 cm

Le rapport de risques 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 patientes sous docétaxel (2 %) ont arrêté le traitement en raison de rétention liquidienne tandis que 15 patientes 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 accroit 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 du docétaxel a été comparable à celui observé dans les études de phase II (voir rubrique 4.8).

Une étude en ouvert, multicentrique, randomisée, de phase III a été réalisée pour comparer le docétaxel en monothérapie au paclitaxel dans le traitement du cancer du sein avancé chez les patientes ayant reçu préalablement une chimiothérapie à base d'anthracycline. Un total de 449 patientes a été randomisé 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 3 semaines.

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

Plus d'événements 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 1 toutes les 3 semaines.

- Le délai jusqu'à la progression (TTP) était significativement plus long dans le bras AT que dans le bras AC, $p = 0,0138$: le TTP moyen était de 37,3 semaines (IC à 95 % : 33,4 – 42,1) dans le bras AT versus 31,9 semaines (IC à 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 à 95 % : 52,8 – 65,9) dans le bras AT versus 46,5 % (IC à 95 % : 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 la FEVG ≥ 20 % (13,1 % versus 6,1 %), baisse absolue de la FEVG ≥ 30 % (6,2 % versus 1,1 %). Des décès toxiques ont été observés chez 1 patiente dans le bras AT (insuffisance cardiaque congestive) et chez 4 patientes 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 pivot, la principale méthode utilisée pour déterminer la positivité de HER2 a été l'immunohistochimie (IHC). Pour une minorité de patientes, c'est l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH – *fluorescence in-situ hybridization*) qui a été utilisée. Dans cette étude 87 % des patientes étaient IHC 3+, et 95 % des patientes incluses étaient IHC 3+ et/ou FISH positives. Les résultats de l'efficacité sont résumés dans le tableau suivant :

Paramètre	Docétaxel plus trastuzumab ¹ n = 92	Docétaxel ¹ n = 94
Taux de réponse (IC à 95 %)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Durée médiane de la réponse (mois) (IC à 95 %)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Délai médian jusqu'à la progression (mois) (IC à 95 %)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Survie médiane (mois) (IC à 95 %)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

« ne » indique qu'il n'a pas pu être estimé ou qu'il n'a pas encore été atteint.

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

²Médiane 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 cette étude, 255 patientes ont été randomisées pour recevoir 75 mg/m² de docétaxel en perfusion intraveineuse de 1 heure toutes les 3 semaines et 1 250 mg/m² de capécitabine deux fois par jour pendant 2 semaines, suivi d'une période sans traitement d'une semaine. 256 patientes ont été randomisées 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 docétaxel/capécitabine) *versus* 352 jours (docétaxel seul). Le taux de réponse global dans toute la population randomisée (évaluation par l'investigateur) était de 41,6 % (association docétaxel/capécitabine) *vs.* 29,7 % (docétaxel seul) ; $p = 0,0058$. Le délai jusqu'à la progression était supérieur dans l'association docétaxel/capécitabine ($p < 0,0001$). Le délai médian jusqu'à la progression était de 186 jours (association docétaxel/capécitabine) *vs.* 128 jours (docétaxel seul).

Cancer du poumon 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 délai jusqu'à la 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 %) comparé 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 ($p < 0,01$) était 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, 1 218 patients présentant un cancer du poumon 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 (ASC 6 mg/ml•min) en 30-60 minutes toutes les 3 semaines, soit dans le bras vinorelbine (V) 25 mg/m² administrée en 6-10 minutes à J1, J8, J15 et J22 suivi par du cisplatine à 100 mg/m² administré à J1 du cycle, répété toutes les 4 semaines (VCis).

Les données de survie, de délai médian jusqu'à la 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 (Critère d'évaluation principal)			
Survie médiane (mois)	11,3	10,1	Rapport de risques : 1,122 [IC à 97,2 % : 0,937 – 1,342]*
Taux de survie à 1 an (%)	46	41	Différence entre les traitements : 5,4 % [IC à 95 % : -1,1 – 12,0]
Taux de survie à 2 ans (%)	21	14	Différence entre les traitements : 6,2 % [IC à 95 % : 0,2 – 12,3]
Délai médian jusqu'à la progression (semaines)	22,0	23,0	Rapport de risques : 1,032 [IC à 95 % : 0,876 – 1,216]
Taux de réponse globale (%)	31,6	24,5	Différence entre les traitements : 7,1 % [IC à 95 % : 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 critères d'évaluation 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 critères d'évaluation principaux.

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 du 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 1 006 patients avec un score de Karnofsky \geq 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 les 5 premières semaines d'un cycle de 6 semaines 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 :

Critère d'évaluation	Docétaxel toutes les 3 semaines	Docétaxel toutes les semaines	Mitoxantrone toutes les 3 semaines
Nombre de patients	335	334	337
Survie médiane (mois)	18,9	17,4	16,5
IC à 95 %	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Rapport de risques	0,761	0,912	--
IC à 95 %	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
Valeur de p^{\dagger} *	0,0094	0,3624	--
Nombre de patients	291	282	300
Taux de réponse de l'APS** (%)	45,4	47,9	31,7
IC à 95 %	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
Valeur de p^*	0,0005	< 0,0001	--
Nombre de patients	153	154	157
Taux de réponse à la douleur (%)	34,6	31,2	21,7
IC à 95 %	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
Valeur de p^*	0,0107	0,0798	--
Nombre de patients	141	134	137
Taux de réponse tumorale (%)	12,1	8,2	6,6
IC à 95 %	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
Valeur de p^*	0,1112	0,5853	--

† Test du log-rank stratifié

* Seuil de signification statistique = 0,0175

** APS : antigène prostatique spécifique

Étant 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 en ouvert, 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-fluoro-uracile (F) (750 mg/m² par jour pendant 5 jours) soit cisplatine (100 mg/m² à J1) et 5-fluoro-uracile (1 000 mg/m² par jour pendant 5 jours). La durée d'un cycle de traitement était de 3 semaines pour le bras TCF et de 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 d'évaluation principal de cette étude était le délai jusqu'à la progression. La réduction du risque de progression était de 32,1 % et était associée à un délai jusqu'à la 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 de l'efficacité sont résumés dans le tableau suivant :

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

Critère d'évaluation	TCF n = 221	CF n = 224
Délai médian jusqu'à la progression (mois) (IC à 95 %)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Rapport de risques (IC à 95 %)	1,473 (1,189-1,825)	
* Valeur de p	0,0004	
Survie médiane (mois) (IC à 95 %)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
Estimation à 2 ans (%)	18,4	8,8
Rapport de risques (IC à 95 %)	1,293 (1,041-1,606)	
* Valeur de p	0,0201	
Taux de réponse globale (RC+RP) (%)	36,7	25,4
Valeur de p	0,0106	
Progression de la maladie comme meilleur taux de réponse globale (%)	16,7	25,9

* Test du log-rank non stratifié

Des analyses en sous-groupe en fonction de l'âge, du sexe et de l'origine 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^e et le 30^e 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.

Cancer des voies aéro-digestives supérieures

Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX 323)

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 selon l'échelle OMS de 0 ou 1, étaient randomisés dans l'un des deux bras de traitements. Les patients du bras docétaxel recevaient le docétaxel (T) 75 mg/m² suivi de cisplatine (P) 75 mg/m² suivi de 5-fluoro-uracile (F) 750 mg/m² par jour en perfusion continue pendant 5 jours. Ce schéma a été administré toutes les trois 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 cette dernière, une radiothérapie (RT) d'une durée de 7 semaines, conformément aux recommandations en vigueur (TPF/RT). Les patients du bras de comparaison recevaient le cisplatine (P) 100 mg/m² suivi de 5-fluoro-uracile (F) 1 000 mg/m² par jour pendant 5 jours. Ce schéma a été administré toutes les trois 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 cette dernière, une radiothérapie (RT) d'une durée de 7 semaines, conformément aux recommandations en vigueur (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 (deux 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^e 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, $p = 0,0042$ (SSP 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 (SG médiane : 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 n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Survie sans progression médiane (mois) (IC à 95 %)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Rapport de risques ajusté (IC à 95 %) * Valeur de <i>p</i>	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Survie médiane (mois) (IC à 95 %)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Rapport de risques (IC à 95 %) ** Valeur de <i>p</i>	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Meilleur taux de réponse globale à la chimiothérapie (%) (IC à 95 %)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
*** Valeur de <i>p</i>	0,006	
Meilleur taux de réponse globale au traitement à l'étude [chimiothérapie +/- radiothérapie] (%) (IC à 95 %)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
*** Valeur de <i>p</i>	0,006	
Durée médiane de réponse à la chimiothérapie ± radiothérapie (mois) (IC à 95 %)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Rapport de risques (IC à 95 %) ** Valeur de <i>p</i>	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Un rapport de risques 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 du log-rank

*** 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 général PSS-HN, spécifique des cancers des voies aéro-digestives supérieures et mesurant l'intelligibilité de la voix, la capacité à 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 (TAX 324)

L'efficacité et la tolérance du docétaxel en traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des voies aéro-digestives supérieures (VADS) ont été évaluées au cours d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert (TAX 324). 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-fluoro-uracile (F) 1 000 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-fluoro-uracile (F) 1 000 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 (ASC 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 de 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 (rapport de risques (RR) = 0,70, intervalle de confiance (IC) à 95 % = 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 ; IC à 95 % 0,56 – 0,90 ; test du log-rank, $p = 0,004$. 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 n = 255	Cis + 5-FU n = 246
----------------------	-----------------------------------	-----------------------

Survie globale médiane (mois)	70,6	30,1
(IC à 95 %)	(49,0-NA)	(20,9-51,5)
Rapport de risques : (IC à 95 %) * Valeur de p	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
SSP médiane (mois)	35,5	13,1
(IC à 95 %)	(19,3-NA)	(10,6 - 20,2)
Rapport de risques : (IC à 95 %) ** Valeur de p	0,71 (0,56 - 0,90) 0,004	
Meilleur taux de réponse globale (RC + RP) à la chimiothérapie (%) (IC à 95 %)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
*** Valeur de p	0,070	
Meilleur taux de réponse globale (RC + RP) au traitement à l'étude [chimiothérapie +/- chimioradiothérapie] (%) (IC à 95 %)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
*** Valeur de p	0,209	

Un rapport de risques inférieur à 1 est en faveur de docétaxel + cisplatine + fluorouracile

* Test du log-rank non ajusté

** Test du log-rank non ajusté, non ajusté pour les comparaisons multiples

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

NA : non applicable

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec docétaxel dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cancer du sein, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de la prostate, le cancer gastrique et le cancer des voies aéro-digestives supérieures, n'incluant pas les cancers nasopharyngés de type II et III moins différenciés (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

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 études 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 min, 36 min et 11,1 heures pour respectivement les phases α , β et γ . 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 $\mu\text{g/ml}$, avec une aire sous la courbe (ASC) de 4,6 h. $\mu\text{g/ml}$. Les valeurs moyennes de la clairance totale et du volume de distribution à l'état d'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

Âge 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 études de phase I. Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel n'ont pas varié en fonction de l'âge ni du sexe du patient.

Insuffisance hépatique

Chez quelques patients (n = 23) présentant une élévation clinique faible à 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 a diminué de 27 % en moyenne (voir rubrique 4.2).

Rétention liquidienne

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

Traitement associé

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-fluoro-uracile

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

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. Cependant, ni le test d'Ames ni l'essai de mutation génique CHO/HGPRT n'ont mis en évidence un effet mutagène du médicament. Ces résultats concordent avec l'activité pharmacologique du docétaxel.

Les effets indésirables sur les testicules, observés dans des études de toxicité menées chez les rongeurs, suggèrent que le docétaxel est susceptible d'altérer la fertilité masculine.

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique
Éthanol anhydre
Macrogol 300
Polysorbate 80

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 non ouvert : 36 mois

Après dilution :

Après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %, la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 4 heures en cas de conservation à une température ne dépassant pas 25 °C. D'un point de vue microbiologique, la préparation pour perfusion doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

2 ml ou 8 ml en flacon (verre transparent de type I avec ou sans film protecteur ONCO-TAIN®) muni d'un bouchon en élastomère chlorobromobutyle scellé d'une capsule en aluminium et d'une sur-capsule en plastique de type flip-off.

Présentations : 1 x 2 ml ou 1 x 8 ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Docetaxel Hospira est un agent antinéoplasique et, comme tous les autres agents potentiellement toxiques, doit être manipulé et préparé avec précaution.

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

Directives concernant la manipulation et l'élimination sans danger des agents antinéoplasiques

Préparation

Les directives locales relatives à la préparation et à la manipulation sans danger doivent être suivies.

La préparation des agents cytotoxiques doit être confiée à un personnel spécialisé et entraîné à manipuler sans danger de telles préparations. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler d'agents cytotoxiques.

L'ensemble du personnel manipulant des agents cytotoxiques doit être parfaitement protégé par le port d'un équipement de protection personnelle approprié comprenant gants de protection jetables, protections oculaires, masque facial et blouse à longues manches. La préparation et la manipulation des solutions doit s'effectuer dans des locaux conçus à cet effet.

Contamination

En cas de contact cutané, il convient de rincer immédiatement et soigneusement la surface concernée à l'eau et au savon, en prenant soin de ne pas irriter la peau. Une crème protectrice peut être utilisée pour atténuer la sensation de brûlure transitoire de la peau. En cas de contact avec les yeux, il convient d'irriguer à grande eau ou avec du chlorure de sodium à 0,9 %. Consulter un médecin.

En cas de fuite de médicament, le personnel formé portant un équipement de protection personnelle approprié devra éliminer le maximum de solution à l'aide d'un kit spécifique aux produits cytotoxiques ou autres produits absorbants appropriés. La zone contaminée devra être rincée à grande eau. Tout le matériel de nettoyage contaminé devra être détruit selon les instructions ci-dessous.

Élimination

Tout matériel contaminé (y compris aiguilles, contenants, produits absorbants, solutions inutilisées, etc.) doit être placé dans un sac de déchets imperméable réservé à cet usage, scellé et étiqueté ou dans un récipient rigide approprié, et incinéré conformément aux procédures locales de destruction des déchets dangereux.

Instructions relatives à la préparation

Se reporter à la rubrique 6.3 ; Durée de conservation.

Inspecter visuellement avant utilisation. Seules des solutions limpides exemptes de particules visibles doivent être utilisées. **Doit être dilué avant utilisation.**

Le contact de Docetaxel Hospira avec des équipements ou dispositifs en PVC plastifié utilisés pour préparer des solutions pour perfusion n'est pas recommandé. En vue de minimiser l'exposition du patient au plastifiant DEHP (di-2-éthylhexyl phtalate), qui risque de lixivier des poches ou tubulures de perfusion en PVC, Docetaxel Hospira doit être conservé dans des bouteilles (verre, polypropylène) ou dans des poches en matière plastique (polypropylène, polyoléfine) et administré au moyen de tubulures d'administration doublées de polyéthylène.

Injecter la quantité de volume requise dans une poche ou un flacon pour perfusion de 250 ml contenant soit :

- une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ;
- soit une solution de glucose à 50 mg/ml (5 %).

Si une dose supérieure à 200 mg en docétaxel est nécessaire, utiliser une quantité plus importante de vecteur de perfusion de sorte qu'une concentration en docétaxel de 0,74 mg/ml ne soit pas dépassée.

Compatibilité : Il n'est pas recommandé de mélanger le docétaxel avec d'autres médicaments.

Administration : Pour les instructions concernant l'administration, voir la rubrique 4.2.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Hospira UK Limited

Horizon

Honey Lane

Hurley

Maidenhead

SL6 6RJ

Royaume-Uni

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

Flacon de 20mg/2ml : **13613031H**

Flacon de 80mg/8ml : **13613032H**

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

Flacon de 20mg/ml

Date de première autorisation : 18 mars 2013

Date de dernier renouvellement : 18 mars 2018

Flacon de 80mg/8ml

Date de première autorisation : 13 mars 2013

Date de dernier renouvellement : 13 mars 2018

10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11/2020

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.