

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Docetaxel Eugia 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon unidose contient 20 mg/ml de docétaxel.

Chaque flacon unidose de 1 ml contient 20 mg de docétaxel.
Chaque flacon unidose de 4 ml contient 80 mg de docétaxel.
Chaque flacon unidose de 7 ml contient 140 mg de docétaxel.
Chaque flacon unidose de 8 ml contient 160 mg de docétaxel.

Excipient à effet notoire : chaque ml contient 400 mg éthanol absolu.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Le concentré est une solution limpide jaune pâle.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer du sein

Docetaxel Eugia en combinaison avec la doxorubicine et le cyclophosphamide est indiqué pour le traitement adjuvant des patientes atteintes de :

- cancer du sein opérable avec envahissement ganglionnaire
- cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire

Chez les patientes atteintes de cancer du sein sans envahissement ganglionnaire, le traitement adjuvant sera réservé aux patientes réunissant les conditions requises pour un traitement par chimiothérapie selon les critères internationaux de traitement primaire du cancer du sein de stade précoce (voir rubrique 5.1).

Docetaxel Eugia en combinaison avec la doxorubicine est indiqué pour le traitement des patientes avec cancer du sein localement avancé ou métastatique, qui n'ont pas reçu de thérapie cytotoxique antérieure pour cette affection.

Une monothérapie par Docetaxel Eugia est indiquée pour le traitement des patientes avec cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec d'une thérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure devrait avoir comporté une anthracycline ou un agent alkylant.

Docetaxel Eugia en combinaison avec le trastuzumab est indiqué pour le traitement des patientes avec cancer du sein métastatique dont les tumeurs sur-expriment HER2 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour maladie métastatique.

Docetaxel Eugia en combinaison avec la capécitabine est indiqué pour le traitement des patientes avec cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique.

Le traitement antérieur doit avoir comporté une anthracycline.

Cancer du poumon non à petites cellules

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

Docetaxel Eugia en combinaison avec le cisplatine est indiqué pour 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 pour cette affection.

Cancer de la prostate

Docetaxel Eugia en combinaison avec la prednisone ou la prednisolone est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration.

Docetaxel Eugia en association à un traitement antiandrogénique (ADT), avec ou sans prednisone ou prednisolone, est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible.

Adénocarcinome gastrique

Docetaxel Eugia en combinaison avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué pour le traitement des patients atteints d'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne, qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour maladie métastatique.

Cancer de la tête et du cou

Docetaxel Eugia en combinaison avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué pour le traitement d'induction chez les patients atteints de carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'utilisation du docétaxel doit être réservée aux unités spécialisées dans l'administration d'une chimiothérapie cytotoxique, et le docétaxel ne doit être administré que sous la supervision d'un médecin qualifié dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses (voir rubrique 6.6).

Posologie

Pour les cancers du sein, du poumon non à petites cellules, gastrique et de la tête et du cou, une prémédication consistant en un corticostéroïde oral tel que la dexaméthasone à raison de 16 mg par jour (par exemple, 8 mg 2 fois par jour) pendant 3 jours, en commençant 1 jour avant l'administration du docétaxel, peut être utilisée, sauf contre-indication (voir rubrique 4.4). Dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, compte tenu de l'utilisation concomitante de prednisone ou de prednisolone, le schéma de prémédication recommandé est

la dexaméthasone orale à la dose de 8 mg, 12 heures, 3 heures et 1 heure avant la perfusion de docétaxel (voir rubrique 4.4).

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

Une prophylaxie par G-CSF peut être utilisée pour diminuer le risque de toxicité hématologique. Le docétaxel s'administre en une perfusion d'une heure, toutes les trois semaines.

Cancer du sein

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

Pour le traitement des patientes avec cancer du sein localement avancé ou métastatique, la posologie recommandée pour le docétaxel est de 100 mg/m² en monothérapie. En traitement de première ligne, on administre 75 mg/m² de docétaxel en combinaison avec la doxorubicine (50 mg/m²).

En combinaison avec le trastuzumab, la dose de docétaxel recommandée est de 100 mg/m² toutes les trois semaines, le trastuzumab s'administrant toutes les semaines. Dans l'étude pivot, la première perfusion de docétaxel a débuté le lendemain de la première dose de trastuzumab. Les doses suivantes de docétaxel ont été administrées immédiatement après la fin de la perfusion de trastuzumab, si la dose précédente de trastuzumab avait été bien tolérée. Pour la posologie et le mode d'administration du trastuzumab, voir le résumé des caractéristiques du produit.

En combinaison avec la capécitabine, la dose de docétaxel recommandée est de 75 mg/m² toutes les trois semaines, associée à 1250 mg/m² de capécitabine deux fois par jour (dans les 30 minutes qui suivent un repas) pendant 2 semaines, suivies d'une période de repos 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 pas reçu de chimiothérapie antérieure, le schéma posologique recommandé est de 75 mg/m² de docétaxel immédiatement suivis par 75 mg/m² de cisplatine en 30 à 60 minutes. Pour un traitement après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de platine, la posologie recommandée est de 75 mg/m² en monothérapie.

Cancer de la prostate

Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration

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

Cancer de la prostate métastatique hormono-sensible

La posologie recommandée du docétaxel est de 75 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 6 cycles. La

prednisone ou la prednisolone orale est administrée en continu, à raison de 5 mg deux fois par jour.

Adénocarcinome gastrique

La posologie de docétaxel recommandée est 75 mg/m² en perfusion d'une heure, suivis par une perfusion de 1 à 3 heures de cisplatine à la posologie de 75 mg/m² (tous deux uniquement le jour 1), suivis de

5-fluorouracile à la posologie de 750 mg/m² par jour administré en perfusion continue de 24 heures pendant 5 jours, en commençant à la fin de la perfusion de cisplatine.

Le traitement est répété toutes les trois semaines. Les patients doivent recevoir une prémédication par antiémétiques et une hydratation appropriée pour l'administration de cisplatine. Une prophylaxie par

G-CSF doit être utilisée pour diminuer le risque de toxicité hématologique (voir également Ajustements posologiques pendant le traitement).

Cancer de la tête et du cou

Les patients doivent recevoir une prémédication par antiémétiques et une hydratation appropriée (avant et après l'administration de cisplatine). Une prophylaxie par G-CSF peut être utilisée pour diminuer le risque de toxicité hématologique. Tous les patients du bras contenant du docétaxel des études TAX 323 et TAX 324 ont reçu une prophylaxie antibiotique.

- Chimiothérapie d'induction suivie d'une radiothérapie (TAX 323)
Pour le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés et inopérables de la tête et du cou, la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² en perfusion de 1 heure, suivis de 75 mg/m² de cisplatine en perfusion de 1 heure, le jour 1, suivis de 5-fluorouracile en perfusion continue à la posologie de 750 mg/m²/jour pendant cinq jours. Ce schéma est administré toutes les 3 semaines pendant 4 cycles. Après la chimiothérapie, les patients doivent recevoir une radiothérapie.
- Chimiothérapie d'induction suivie d'une chimioradiothérapie (TAX 324)
Pour le traitement d'induction des patients présentant des carcinomes épidermoïdes localement avancés (techniquement non résécables, faible probabilité de guérison chirurgicale, et en visant à la préservation des organes) de la tête et du cou, la dose recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² en perfusion intraveineuse de 1 heure, suivie de 100 mg/m² de cisplatine administrés en perfusion de 30 minutes à 3 heures, suivis de 5-fluorouracile en perfusion continue à la posologie de 1000 mg/m² par jour du jour 1 au jour 4. Ce schéma s'administre toutes les 3 semaines pendant 3 cycles. Après la chimiothérapie, les patients doivent recevoir une chimioradiothérapie.

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

Ajustements posologiques pendant le traitement

Généralités

Le docétaxel doit être administré lorsque le nombre de neutrophiles est ≥ 1500 cellules/mm³.

Chez les patients ayant présenté pendant le traitement par docétaxel une neutropénie fébrile, un nombre de neutrophiles < 500 cellules/mm³ pendant plus d'une semaine, des réactions cutanées sévères ou cumulatives, ou une neuropathie périphérique sévère, la dose de docétaxel doit être réduite de 100 mg/m² à 75 mg/m² et/ou de 75 à 60 mg/m². Si le patient continue à présenter ces réactions à 60 mg/m²,

le traitement doit être interrompu. Chez les patients présentant une stomatite de grade 3 ou 4, la dose doit être réduite à 60 mg / m².

Traitement adjuvant pour cancer du sein

Une prophylaxie primaire par G-CSF sera envisagée chez les patientes ayant reçu un traitement adjuvant par docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide (TAC) pour un cancer du sein. Les

patientes qui présentent une neutropénie fébrile et/ou une infection neutropénique doivent voir leur dose de docétaxel réduite à 60 mg/m² lors de tous les cycles ultérieurs (voir rubriques 4.4 et 4.8). Chez les patientes présentant une stomatite de grade 3 ou 4, la dose de docétaxel doit être réduite à 60 mg/m².

En combinaison avec le cisplatine

Chez les patients recevant initialement une dose de docétaxel de 75 mg/m² en association au cisplatine et chez lesquels le nadir du nombre de plaquettes lors de la cure précédente était < 25.000 cellules/mm³, ou chez les patients présentant une neutropénie fébrile, ou ceux présentant des toxicités non hématologiques sévères, la posologie du docétaxel doit être réduite à 65 mg/m² lors des cycles suivants. Pour les ajustements posologiques du cisplatine, voir le résumé des caractéristiques du produit..

En combinaison avec la capécitabine

- Pour les modifications de la dose de capécitabine, voir le résumé des caractéristiques du produit de la capécitabine.
- Chez les patients qui développent une première apparition d'une toxicité de grade 2 qui persiste au moment du traitement suivant par docétaxel/capécitabine, retarder le traitement jusqu'au retour au grade 0-1, puis reprendre le traitement à 100 % des doses initiales.
- Chez les patients qui développent la seconde apparition d'une toxicité de grade 2 ou la première apparition d'une toxicité de grade 3, à n'importe quel moment pendant le 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 toxicités ou pour n'importe quelles toxicités de grade 4, arrêter le traitement par docétaxel.

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

En combinaison avec le cisplatine et le 5-fluorouracile

Si un épisode de neutropénie fébrile, de neutropénie prolongée ou d'infection neutropénique se produit malgré l'utilisation de G-CSF, la dose de docétaxel doit être réduite de 75 à 60 mg/m². Si des épisodes ultérieurs de neutropénie compliquée surviennent, la dose de docétaxel doit être réduite de 60 à 45 mg/m². En cas de thrombocytopenie de grade 4, la dose de docétaxel doit être réduite de

75 à 60 mg/m². Les patients ne doivent pas être retraités avec des cycles ultérieurs de docétaxel avant que les neutrophiles ne reviennent à un taux > 1.500 cellules/mm³ et les plaquettes à un taux > 100.000 cellules/mm³. Il faut arrêter le traitement si ces toxicités persistent (voir rubrique 4.4).

Modifications posologiques recommandées pour les toxicités chez les patients traités par docétaxel en combinaison avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (5-FU):

| Toxicité | Ajustement posologique |
|-------------------------------|--|
| Diarrhée de grade 3 | Premier épisode: réduire la dose de 5-FU de 20 %. Second épisode: ensuite, réduire la dose de docétaxel de 20 %. |
| Diarrhée de grade 4 | Premier épisode: réduire la dose de docétaxel et de 5-FU de 20 %. Second épisode: arrêter le traitement. |
| Stomatite/mucosite de grade 3 | Premier épisode: réduire la dose de 5-FU de 20 %. Second épisode: arrêter uniquement le 5-FU, lors de tous les cycles ultérieurs. Troisième épisode: réduire la dose de docétaxel de 20 %. |

| | |
|-------------------------------|---|
| Stomatite/mucosite de grade 4 | Premier épisode: arrêter uniquement le 5-FU, lors de tous les cycles ultérieurs. Second épisode: réduire la dose de docétaxel de 20 %. |
|-------------------------------|---|

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

Chez les patients des études pivots réalisées dans les cancers de la tête et du cou, qui ont présenté une neutropénie compliquée (notamment une neutropénie prolongée, une neutropénie fébrile ou une infection), il a été recommandé d'utiliser du G-CSF pour assurer une couverture prophylactique (par ex., du 6e au 15e jour) lors de tous les cycles ultérieurs.

Populations spéciales

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Sur la base des données pharmacocinétiques obtenues avec le docétaxel à la dose de 100 mg/m² en monothérapie, les patients présentant à la fois des augmentations des transaminases (ALT et/ou AST) supérieures à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et des phosphatases alcalines supérieures à 2,5 fois la LSN, la dose recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Pour les patients avec bilirubine sérique > la LSN et/ou des ALT et des AST > 3,5 fois la LSN, associées à des phosphatases alcalines > 6 fois la LSN, aucune réduction de la dose ne peut être recommandée, et le docétaxel ne devrait pas être utilisé, à moins d'être strictement indiqué.

En combinaison avec le cisplatine et le 5-fluorouracile pour le traitement des patients atteints d'adénocarcinome gastrique, l'étude clinique pivot a exclu les patients présentant un taux d'ALT et/ou d'AST > 1,5 fois la LSN associé à des phosphatases alcalines > 2,5 fois la LSN et un taux de bilirubine > 1 fois la LSN; pour ces patients, aucune réduction de la dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne devrait pas être utilisé, à moins d'être strictement indiqué. On ne dispose d'aucune donnée concernant les patients insuffisants hépatiques traités par docétaxel en combinaison dans les autres indications.

Ce médicament contient 400 mg d'éthanol par ml de concentré. Il faut en tenir compte dans les groupes à haut risque tels que les patients présentant une maladie hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Docetaxel Eugia dans le traitement du cancer du nasopharynx chez l'enfant d'un mois à 18 ans non révolus n'ont pas encore été établies.

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Docetaxel Eugia dans la population pédiatrique pour les indications suivantes : cancer du sein, cancer du poumon non à petites cellules, cancer de la prostate, adénocarcinome gastrique et cancer de la tête et du cou, à l'exception des cancers du nasopharynx de type II et III moins différenciés.

Sujets âgés

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, il n'y a pas d'instructions spéciales pour l'utilisation chez le sujet âgé.

En combinaison avec la capécitabine, il est recommandé de réduire la dose initiale de capécitabine à

75 % chez les sujets âgés de 60 ans ou plus (se reporter au résumé des caractéristiques du produit de la capécitabine).

Méthode d'administration

Pour les instructions sur la préparation et l'administration du produit, voir le paragraphe 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Le docétaxel est contre-indiqué chez les patients dont le nombre initial de neutrophiles est < 1.500 cellules/mm³.

En l'absence de données disponibles, le docétaxel ne doit pas être administré aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Les contre-indications des autres médicaments sont également d'application lorsqu'ils sont combinés au docétaxel.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour les cancers du sein et les cancers du poumon non à petites cellules, une prémédication consistant en un corticostéroïde oral tel que la dexaméthasone à raison de 16 mg par jour (par exemple, 8 mg 2 fois par jour) pendant 3 jours, en commençant 1 jour avant l'administration du docétaxel, sauf contre-indication, peut réduire l'incidence et la sévérité de la rétention liquidienne ainsi que la sévérité des réactions d'hypersensibilité. Pour le cancer de la prostate, la prémédication est la dexaméthasone orale à la dose 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. Le nadir des neutrophiles s'est produit en médiane après 7 jours, mais cet intervalle peut être plus court chez les patients lourdement prétraités. Une surveillance fréquente de l'hémogramme doit avoir lieu chez tous les patients recevant du docétaxel. Les patients doivent être retraités avec le docétaxel lorsque le nombre de neutrophiles est revenu à un taux ≥ 1.500 cellules/mm³ (voir rubrique 4.2).

En cas de neutropénie sévère (< 500 cellules/mm³ pendant sept 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 combinaison avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (schéma TCF), une neutropénie fébrile et une infection neutropénique se sont produites moins souvent lorsque les patients recevaient du G-CSF à titre prophylactique. Les patients traités selon le protocole TCF devraient recevoir du G-CSF en prophylaxie pour diminuer le risque de neutropénie compliquée (neutropénie fébrile, neutropénie prolongée ou infection neutropénique). Les patients traités selon le protocole TCF doivent être surveillés de près (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Chez les patients traités par docétaxel en combinaison avec la doxorubicine et le cyclophosphamide (TAC), les cas de neutropénie fébrile et/ou d'infection neutropénique se sont avérés moins fréquents quand les patients recevaient une prophylaxie primaire par G-CSF. Une telle prophylaxie sera envisagée chez les patientes qui reçoivent le schéma TAC comme traitement adjuvant d'un cancer du sein pour limiter le risque de neutropénie compliquée (neutropénie fébrile, neutropénie prolongée ou infection neutropénique). Les patients recevant le schéma TAC nécessitent une surveillance étroite (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Réactions gastro-intestinales

Une précaution est recommandée pour les patients présentant une neutropénie, particulièrement à risque de développer des complications gastro-intestinales. Bien que la majorité des cas a eu lieu durant le premier ou le deuxième cycle de traitements à base de docétaxel, des entérocolites peuvent se développer à tout moment, pouvant être fatales dès le premier jour de la survenue. Les patients doivent être étroitement surveillés en raison du risque de manifestations précoces de toxicité gastrointestinale grave (cf. paragraphes 4.2, 4.4 Hématologie, et 4.8).

Réactions d'hypersensibilité

Les patients doivent être surveillés de près sur le plan des réactions d'hypersensibilité, particulièrement pendant la première et la seconde perfusion. Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir dans les quelques minutes qui suivent le début de la perfusion de docétaxel; dès lors, les moyens appropriés pour traiter l'hypotension et le bronchospasme doivent être disponibles. Si des réactions d'hypersensibilité se produisent, des symptômes mineurs tels que bouffées vasomotrices ou réactions cutanées localisées ne nécessitent pas l'interruption du traitement. En revanche, des réactions sévères telles qu'une hypotension sévère, un bronchospasme ou un rash/érythème généralisé imposent l'arrêt immédiat du docétaxel et l'instauration d'un traitement approprié. Le docétaxel ne doit pas être réadministré aux patients ayant développé des réactions d'hypersensibilité sévères.

Les patients ayant antérieurement eu une réaction d'hypersensibilité au paclitaxel peuvent présenter un risque de développer une réaction d'hypersensibilité au docétaxel, y compris une réaction d'hypersensibilité plus sévère. Ces patients doivent être étroitement surveillés durant l'initiation du traitement par docétaxel.

Réactions cutanées

On a observé un érythème cutané localisé des extrémités (paumes des mains et plantes des pieds) accompagné d'œdème et suivi d'une desquamation. Des symptômes sévères tels que des éruptions suivies de desquamation conduisant à l'interruption ou l'arrêt du traitement par docétaxel ont été rapportés (voir rubrique 4.2).

Des effets indésirables cutanés sévères tels qu'un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), une nécrolyse épidermique toxique (NET), et une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportés avec le traitement par docétaxel. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de ces manifestations cutanées graves et étroitement surveillés. Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, l'interruption du docétaxel doit être considérée.

Rétention liquidienne

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

Affections respiratoires

Des cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë, de pneumonie/pneumonite ou pneumopathie interstitielle, de fibrose pulmonaire et d'insuffisance respiratoire ont été signalés et peuvent être fatals. Des cas de pneumopathie radique ont été signalés chez des patients traités concomitamment par radiothérapie.

Si des symptômes pulmonaires apparaissent ou s'aggravent, les patients seront placés sous étroite surveillance, feront l'objet d'investigations rapides et recevront un traitement approprié. Il est recommandé d'interrompre le traitement par docétaxel jusqu'à ce que le diagnostic soit établi. L'instauration rapide de mesures de soutien peut contribuer à améliorer l'état du patient. Les bénéfices d'une reprise du traitement par docétaxel seront soigneusement évalués.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Chez les patients traités par docétaxel à la dose de 100 mg/m² en monothérapie et présentant des taux sériques de transaminases (ALT et/ou AST) supérieurs à 1,5 fois la LSN en même temps que des taux sériques de phosphatases alcalines supérieurs à 2,5 fois la LSN, le risque de développer des effets indésirables sévères tels que décès toxiques, incluant septicémies et hémorragies gastro-intestinales qui peuvent être fatales, neutropénie fébrile, infections, thrombocytopénie, stomatite et asthénie, est augmenté. Dès lors, chez ces patients présentant des tests fonctionnels hépatiques (TFH) élevés, la dose recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² et les TFH doivent être réalisés en début de traitement et avant chaque cycle (voir rubrique 4.2).

Pour les patients avec taux sériques de bilirubine > la LSN et/ou des ALT et des AST > 3,5 fois la LSN, associés à des taux sériques de phosphatases alcalines > 6 fois la LSN, aucune réduction de la dose ne peut être recommandée, et le docétaxel ne devrait pas être utilisé, à moins qu'il ne soit strictement indiqué.

En combinaison avec le cisplatine et le 5-fluorouracile pour le traitement des patients atteints d'adénocarcinome gastrique, l'étude clinique pivot a exclu les patients présentant un taux d'ALT et/ou d'AST > 1,5 fois la LSN associé à des phosphatases alcalines > 2,5 fois la LSN et un taux de bilirubine > 1 fois la LSN; pour ces patients, aucune réduction de la dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne devrait pas être utilisé, à moins qu'il ne soit strictement indiqué. On ne dispose d'aucune donnée concernant les patients insuffisants hépatiques traités par docétaxel en combinaison dans les autres indications.

Patients atteints d'insuffisance rénale

On ne dispose d'aucune donnée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère traités par docétaxel.

Système nerveux

Le développement d'une neurotoxicité périphérique sévère impose une réduction de la dose (voir rubrique 4.2). Comme Docetaxel Eugia contient de l'éthanol (400 mg d'éthanol par ml de concentré), il faut envisager la possibilité d'effets sur le système nerveux central et sur d'autres systèmes.

Toxicité cardiaque

Une insuffisance cardiaque a été observée chez des patients recevant du docétaxel en combinaison avec du trastuzumab, en particulier après une chimiothérapie contenant une anthracycline (doxorubicine ou épirubicine). Cette insuffisance cardiaque peut être modérée à sévère, et a été associée à un décès (voir rubrique 4.8).

Quand les patients sont susceptibles d'être traités par docétaxel en combinaison avec du trastuzumab,

ils doivent subir une évaluation cardiaque au départ. La fonction cardiaque doit en outre être surveillée pendant le traitement (par ex., tous les trois mois) pour aider à identifier les patients susceptibles de développer un dysfonctionnement cardiaque. Pour plus de détails, voir le résumé des caractéristiques du produit du trastuzumab.

Des arythmies ventriculaires comprenant notamment des tachycardies ventriculaires (parfois d'issue fatale) ont été rapportées chez des patients traités par le docétaxel en association avec des traitements tels que la doxorubicine, le 5 fluorouracile et/ou le cyclophosphamide (voir section 4.8). Une évaluation cardiaque préalable à la mise en oeuvre du traitement par docétaxel est recommandée.

Affections oculaires

Des cas d'œdème maculaire cystoïde (OMC) ont été signalés chez des patients traités par docétaxel. Les patients présentant une altération de la vision seront soumis rapidement à un examen ophtalmologique complet. Si cet examen permet de diagnostiquer un OMC, le traitement par docétaxel sera interrompu et un traitement approprié sera mis en place (voir rubrique 4.8).

Cancers secondaires

Des cancers secondaires ont été rapportés lors de l'association de docétaxel avec des traitements anticancéreux connus pour être associés à des cancers secondaires.

Les cancers secondaires (incluant leucémie myéloïde aiguë, syndrome myélodysplasique et lymphome

non hodgkinien) pourraient survenir plusieurs mois ou années après un traitement comprenant le docétaxel.

Les patients doivent être surveillés pour les 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 présentant une la fonction rénale altérée, hyperuricémie, tumeur volumineuse, progression rapide) doivent être étroitement surveillés. La correction de la déshydratation et le traitement des taux d'acide urique élevés sont recommandés avant l'initiation du traitement.

Autres

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives durant le traitement et pendant les 2 mois qui suivent la fin du traitement par docétaxel. Les hommes doivent utiliser des méthodes contraceptives pendant le traitement et pendant les 4 mois qui suivent la fin du traitement par docétaxel (voir rubrique 4.6).

L'utilisation concomitante de docétaxel et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, téli-thromycine et voriconazole) doit être évitée (voir rubrique 4.5).

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

Neutropénie compliquée

Chez les patientes présentant une neutropénie compliquée (neutropénie prolongée, neutropénie fébrile ou infection), il faut envisager le G-CSF et une réduction de la dose (voir rubrique 4.2).

Réactions gastro-intestinales

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

Insuffisance cardiaque congestive (ICC)

Les patientes doivent être surveillées sur le plan des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive pendant le traitement et pendant la période de suivi. Chez les patientes traitées par le schéma TAC pour un cancer du sein avec envahissement ganglionnaire, le risque d'ICC s'est avéré plus élevé pendant la première année qui suit le traitement (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Patientes présentant au moins 4 ganglions positifs

Les bénéfices observés chez les patientes présentant au moins 4 ganglions positifs n'étaient pas statistiquement significatifs sur le plan de la survie sans récurrence (SSR) et de la survie globale (SG) ; dès lors, l'analyse finale n'a pas pleinement établi le caractère positif du rapport bénéfices/risques du schéma TAC chez les patientes présentant au moins 4 ganglions positifs (voir rubrique 5.1).

Personnes âgées

Précautions pour l'utilisation en traitement adjuvant dans le cancer du sein

Il existe des données limitées concernant l'utilisation du docétaxel combiné à la doxorubicine et au cyclophosphamide chez des patients de plus de 70 ans.

Précautions pour l'utilisation dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration
Sur les 333 patients traités par docétaxel toutes les trois semaines dans une étude menée dans le cancer de la prostate, 209 patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 68 étaient âgés de plus de 75 ans.

Chez les patients traités par docétaxel toutes les trois semaines, l'incidence des altérations unguéales liées au médicament a été supérieure de $\geq 10\%$ chez les patients âgés de 65 ans ou plus par rapport aux sujets plus jeunes. L'incidence des cas de fièvre, de diarrhée, d'anorexie et d'œdème périphérique liés au médicament a été supérieure de $\geq 10\%$ chez les patients de 75 ans et plus par rapport aux sujets de moins de 65 ans.

Précautions pour l'utilisation dans le cancer de la prostate métastatique hormone-sensible

Dans une étude menée dans le cancer de la prostate hormonosensible (STAMPEDE), sur les 545 patients traités par docétaxel toutes les 3 semaines, 296 étaient âgés de 65 ans ou plus, et 48 étaient âgés de 75 ans ou plus. Dans le bras docétaxel, on a rapporté plus de réactions d'hypersensibilité, de neutropénie, d'anémie, de rétention hydrique, de dyspnée, et de modifications des ongles chez les patients ≥ 65 ans que chez les patients de moins de 65 ans. Aucune de ces augmentations de fréquence n'a atteint 10% de différence par rapport au bras contrôle. Chez les patients âgés de 75 ans ou plus, les cas de neutropénie, d'anémie, de diarrhée,

de dyspnée ou d'infection des voies aériennes supérieures ont été rapportés avec une plus grande incidence (au moins 10% supérieure).

Précautions pour l'utilisation dans l'adénocarcinome gastrique

Sur les 300 patients (221 patients dans la partie de phase III de l'étude et 79 patients dans la partie de phase II) traités par docétaxel combiné au cisplatine et au 5-fluorouracile dans l'étude sur le cancer gastrique, 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 a été supérieure chez les personnes âgées comparés aux patients plus jeunes. L'incidence des événements indésirables suivants (tous les grades): léthargie, stomatite, infection neutropénique, a été supérieure de $\geq 10\%$ chez les patients de 75 ans et plus par rapport aux sujets de moins de 65 ans.

Les personnes âgées traitées par TCF doivent être surveillées de près.

Excipients

Éthanol

Docetaxel Eugia contient 400 mg d'éthanol par ml de solution à diluer.

Ce médicament contient 400 mg d'alcool (éthanol) dans chaque flacon, ce qui équivaut à 51% en volume. La quantité en flacon contenant 1 ml de ce médicament équivaut à 10 ml de bière ou 4,16 ml de vin.

Ce médicament contient 1600 mg d'alcool (éthanol) dans chaque flacon, ce qui équivaut à 51% en volume. La quantité en flacon contenant 4 ml de ce médicament équivaut à 40 ml de bière ou 16,67 ml de vin.

Ce médicament contient 2800 mg d'alcool (éthanol) dans chaque flacon, ce qui équivaut à 51% en volume. La quantité en flacon contenant 7 ml de ce médicament équivaut à 70 ml de bière ou 29,17 ml de vin.

Ce médicament contient 3200 mg d'alcool (éthanol) par flacon, équivalent à 51% de vol. La quantité par flacon, contenant 8 ml de ce médicament, est équivalent à 80 ml de bière ou 33,33 ml de vin.

Dangereux en cas d'utilisation chez les sujets alcooliques.

A prendre en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

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

Des études *in vitro* ont montré que le métabolisme du docétaxel peut être modifié par l'administration concomitante de substances qui induisent, inhibent ou sont métabolisées par (et peuvent donc inhiber l'enzyme de manière compétitive) le cytochrome P450-3A, telles que la ciclosporine, le kétoconazole et l'érythromycine. La prudence s'impose dès lors lorsqu'on traite des patients avec ces médicaments en traitement concomitant parce qu'il y a une possibilité d'interaction significative.

L'association du docétaxel avec des inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter la fréquence de ses effets indésirables en raison d'une réduction du métabolisme. Si l'utilisation concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télichromycine et voriconazole) ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite s'impose et un ajustement de la posologie du docétaxel sera peut-être nécessaire pendant la durée du traitement par l'inhibiteur puissant du CYP3A4 concerné (voir rubrique 4.4). Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique portant sur 7 patients, l'administration concomitante de docétaxel et de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné une réduction significative de la clairance du docétaxel, de l'ordre de 49 %. La pharmacocinétique du docétaxel en présence de prednisone a été étudiée chez des patients atteints de cancer métastatique de la prostate. Le docétaxel est métabolisé par le CYP3A4 et la prednisone est connue pour être un inducteur de cette coenzyme. Dans ce contexte, aucun effet statistiquement significatif de la prednisone sur la pharmacocinétique du docétaxel n'a été observé.

Le docétaxel est fortement lié aux protéines (> 95 %). Bien que les interactions éventuelles *in vivo* du docétaxel avec des médicaments administrés concomitamment n'aient pas été étudiées de manière formelle, les interactions *in vitro* avec des agents fortement liés aux protéines, tels que l'érythromycine, la diphenhydramine, le propranolol, la propafénone, la phénytoïne, les salicylés, la sulfaméthoxazole et le valproate sodique, n'ont pas affecté la liaison du docétaxel aux protéines. En outre, la dexaméthasone n'a pas influencé la liaison du docétaxel aux protéines. Le docétaxel n'a pas eu d'influence sur la liaison de la digitoxine.

La pharmacocinétique du docétaxel, de la doxorubicine et du cyclophosphamide n'est pas influencée par leur co-administration. Les données limitées d'une seule étude non contrôlée ont suggéré une interaction entre le docétaxel et le carboplatine. Lors de combinaison au docétaxel, la clairance du carboplatine a été environ 50 % plus importante que les valeurs rapportées précédemment pour le carboplatine en monothérapie.

Docetaxel Eugia contient 400 mg d'éthanol par ml de concentré. À doses plus élevées (7,5 ml de concentré [150 mg] contiennent 3 g d'éthanol), la quantité d'alcool peut modifier les effets d'autres médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer et les hommes recevant du docétaxel doivent être avertis de ne pas débuter de grossesse pour les premières, de ne pas concevoir d'enfant pour les seconds et d'informer immédiatement le médecin traitant si cela se produit.

En raison du risque génotoxique du docétaxel (voir rubrique 5.3), les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant les 2 mois qui suivent l'arrêt du traitement par docétaxel. Les hommes doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant 4 mois après l'arrêt du traitement par docétaxel.

Grossesse

Il n'y a pas d'information concernant l'utilisation du docétaxel chez des femmes enceintes. Le docétaxel s'est révélé à la fois embryotoxique et fœtotoxique chez le lapin et le rat. Comme c'est le cas avec d'autres médicaments cytotoxiques, le docétaxel peut entraîner des dommages

foœtaux quand il est administré à des femmes enceintes. Dès lors, le docœtaxel ne doit pas œtre utilisœ pendant la grossesse à moins qu'il ne soit clairement indiquœ.

Allaitement

Le docœtaxel est une substance lipophile, mais on ne sait pas s'il est excrœté dans le lait humain. Par consœquent, en raison de la possibilitœ d'effets indœsirables chez les nourrissons, l'allaitement devra œtre arrœtœ pendant la durœe du traitement par docœtaxel.

Fertilitœ

Les œtudes chez l'animal ont montrœ que le docœtaxel pouvait altœrer la fertilitœ masculine (voir rubrique 5.3). Par consœquent, les hommes traitœs par docœtaxel doivent se renseigner sur la conservation du sperme avant le traitement.

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

On n'a pas rœalisœ d'œtudes concernant les effets sur l'aptitude à conduire des vœhicules et à utiliser des machines. Docetaxel Eugia contient 400 mg d'œthanol par ml de concentrœ. La quantitœ d'alcool contenue dans ce mœdicament et les effets secondaires du produit peuvent avoir un effet indœsirable sur l'aptitude à conduire des vœhicules et à utiliser des machines (voir rubriques 4.4 et 4.8). Les patients doivent donc œtre avertis des effets potentiels liœs à la quantitœ d'alcool ingurgitœe et mis au courant des effets secondaires de ce mœdicament sur l'aptitude à conduire des vœhicules et à utiliser des machines. Les patients qui prœsentent des effets secondaires durant le traitement ne peuvent pas conduire de vœhicules ou utiliser de machines.

4.8 Effets indœsirables

Rœsumœ du profil de sœcuritœ pour toutes les indications

Des effets indœsirables considœrœs comme liœs de faœon possible ou probable à l'administration de docœtaxel ont œtœ rapportœs chez :

- 1312 et 121 patients ayant reœu respectivement 100 mg/m² et 75 mg/m² de docœtaxel en monothœrapie
- 258 patients ayant reœu du docœtaxel en combinaison avec la doxorubicine
- 406 patients ayant reœu du docœtaxel en combinaison avec le cisplatine
- 92 patients traitœs par docœtaxel en combinaison avec du trastuzumab
- 255 patients ayant reœu du docœtaxel en combinaison avec la capœcitabine
- 332 patients (TAX 327) ayant reœu du docœtaxel en combinaison avec la prednisone ou la prednisolone
(les effets indœsirables cliniquement importants et liœs au traitement sont prœsentœs ci-dessous).
- 1 276 patients (respectivement 744 et 532 dans l'œtude TAX 316, et 9 805 dans l'œtude GEICAM) ayant reœu du docœtaxel en combinaison avec la doxorubicine et le cyclophosphamide (les effets indœsirables cliniquement importants et liœs au traitement sont prœsentœs ci-dessous).
- 300 patients prœsentant un adœnocarcinome gastrique (221 patients dans la partie de phase III de l'œtude et 79 patients dans la partie de phase II) ayant reœu du docœtaxel en combinaison avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (les effets indœsirables cliniquement importants et liœs au traitement sont prœsentœs ci-dessous).

- 174 et 251 patients présentant un cancer de la tête et du cou ayant reçu du docétaxel en combinaison avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (les effets indésirables cliniquement importants et liés au traitement sont présentés ci-dessous).
- 545 patients (étude STAMPEDE) traités par docétaxel en association à la prednisone ou la prednisolone et un ADT.

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

Dans chaque classe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le docétaxel en monothérapie sont : neutropénie (réversible et non cumulative; la médiane jusqu'à l'obtention du nadir a été de 7 jours, et la durée médiane de neutropénie sévère [< 500 cellules/mm³] a été de 7 jours), anémie, alopecie, nausées, vomissements, stomatite, diarrhée et asthénie. La sévérité des effets indésirables du docétaxel peut être augmentée lorsque le docétaxel est administré en combinaison avec d'autres agents chimiothérapeutiques.

Pour la combinaison avec le trastuzumab, les effets indésirables (tous les grades) rapportés chez ≥ 10 % des patients sont présentés. Une augmentation de l'incidence des effets indésirables graves (EIG)

(40 % contre 31 %) et des effets indésirables (EI) de grade 4 (34 % contre 23 %) a été observée dans le bras de combinaison avec le trastuzumab par rapport à la monothérapie par docétaxel.

Pour la combinaison avec la capécitabine, les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés (≥ 5 %) dans une étude de phase III chez des patientes avec cancer du sein après échec d'un traitement par anthracycline sont présentés (voir résumé des caractéristiques du produit de la capécitabine).

Pour l'association à l'ADT et à la prednisone ou la prednisolone (étude STAMPEDE), les effets indésirables survenant au cours des 6 cycles de traitement par docétaxel et ayant une incidence d'au moins 2% supérieure dans le bras de traitement par docétaxel par rapport au bras contrôle sont présentés et gradés selon l'échelle CTCAE.

Les effets indésirables suivants sont fréquemment observés avec le docétaxel :

Affections du système immunitaire

Les réactions d'hypersensibilité se sont généralement produites dans les quelques minutes qui suivent le début de la perfusion de docétaxel et ont habituellement été légères à modérées. Les symptômes les plus fréquemment rapportés ont été des bouffées vasomotrices, un rash avec ou sans prurit, une oppression thoracique, des dorsalgies, une dyspnée et de la fièvre ou des frissons. Les réactions sévères étaient caractérisées par une hypotension et/ou un bronchospasme ou un rash/érythème généralisé (voir rubrique 4.4).

Affections du système nerveux

Le développement d'une neurotoxicité périphérique sévère impose une réduction de la dose (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les signes neurosensoriels légers à modérés sont caractérisés par des

paresthésies, des dysesthésies ou une douleur, notamment 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 ont généralement été considérées comme légères à modérées. Ces réactions étaient caractérisées par un rash comportant des éruptions localisées principalement au niveau des pieds et des mains (y compris un syndrome main-pied sévère), mais aussi au niveau des bras, du visage ou du thorax, et fréquemment associées à un prurit. Ces éruptions se sont généralement produites dans la semaine suivant la perfusion du docétaxel. Moins fréquemment, des symptômes sévères tels que des éruptions suivies de desquamation conduisant rarement à l'interruption ou à l'arrêt du traitement par docétaxel ont été rapportés (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Les 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 la perfusion ont en général été mineures et consistaient en 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 comporte des événements tels qu'un œdème périphérique et, moins souvent, un épanchement pleural, un épanchement péricardique, une ascite et un gain de poids. L'œdème périphérique débute habituellement 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).

Tableau synoptique des effets indésirables du docétaxel 100 mg/m² en monothérapie dans le traitement du cancer du sein :

| Classes de systèmes d'organes MedDRA | Effets indésirables très fréquents | Effets indésirables fréquents | Effets indésirables peu fréquents |
|---|--|---|-----------------------------------|
| Infections et infestations | Infections (G3/4: 5,7 %; y compris sepsis et pneumonie, fatals dans 1,7 % des cas) | Infection associée à une neutropénie G4 (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 sensorielle périphérique | | |

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

| | | | |
|---|---|---|------------------------------|
| | (G3: 4,1 %); Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 4 %) Dysgueusie (sévère 0,07 %) | | |
| Affections cardiaques | | Arythmies (G3/4: 0,7 %) | Insuffisance cardiaque |
| Affections vasculaires | | Hypotension; Hypertension; Hémorragie | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Dyspnée (sévère 2,7 %) | | |
| Affections gastro- intestinales | Stomatite (G3/4: 5,3 %); Diarrhée (G3/4: 4 %); Nausées (G3/4: 4 %); Vomissements (G3/4: 3 %) | Constipation (sévère 0,2 %); Douleur abdominale (sévère 1 %); Hémorragie gastro- intestinale (sévère 0,3 %) | Œsophagite (sévère 0,4 %) |
| Affections de la peau et du tissu sous- cutané | Alopécie; Réaction cutanée (G3/4: 5,9 %); Troubles unguéaux (sévères 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 d'injection; Douleur thoracique non cardiaque (sévère 0,4 %) | |
| Investigations | | Augmentation de la bilirubine sanguine G3/4 (< 5 %); Augmentation des phosphatases alcalines G3/4 (< 4 %); Augmentation des AST G3/4 (< 3 %); Augmentation des ALT G3/4 (< 2 %) | |

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

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare: épisodes hémorragiques associés à une thrombocytopénie de grade 3/4.

Affections du système nerveux

Des données concernant la réversibilité sont disponibles pour 35,3 % des patients qui ont développé une neurotoxicité à la suite d'un traitement par docétaxel en monothérapie à la dose 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'alopécie non réversible à la fin de l'étude. 73 % des réactions cutanées ont été réversibles dans les 21 jours.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

La dose cumulative médiane à l'arrêt du traitement était supérieure à 1.000 mg/m² et le délai médian de réversibilité de la rétention liquidienne a été de 16,4 semaines (extrêmes: de 0 à 42 semaines).

L'apparition d'une rétention liquidienne modérée et 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); cependant, cette manifestation a été rapportée chez quelques patients lors des premières cures de traitement.

Tableau synoptique des effets indésirables du docétaxel 75 mg/m² en monothérapie dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules :

| Classes de systèmes d'organes MedDRA | Effets indésirables très fréquents | Effets indésirables fréquents |
|---|--|--|
| Infections et infestations | Infections (G3/4: 5 %) | |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Neutropénie (G4: 54,2 %); Anémie (G3/4: 10,8 %); Thrombocytopénie (G4: 1,7 %) | Neutropénie fébrile |
| Affections du système immunitaire | | Hypersensibilité (pas sévère) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Anorexie | |
| Affections du système nerveux | Neuropathie sensorielle périphérique (G3/4: 0,8 %) | Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 2,5 %) |
| Affections cardiaques | | Arythmie (pas 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 %); | Troubles unguéaux (sévéres 0,8 %) |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | | Myalgies |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Asthénie (sévere 12,4 %); Rétention liquidienne (sévere | |

| | | |
|----------------|-------------------|--|
| | 0,8 %) Douleur | |
| Investigations | | Augmentation de la bilirubine sanguine G3/4 (<2 %) |

Tableau synoptique des effets indésirables du docétaxel 75 mg/m² administré en association avec la doxorubicine dans le traitement du cancer du sein :

| 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 %); Thrombocytopenie (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 sensorielle périphérique (G3: 0,4 %) | Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 0,4 %) | |
| Affections cardiaques | | Insuffisance cardiaque; Arythmie (jamais sévère) | |
| Affections vasculaires | | | Hypotension |
| Affections gastro-intestinales | Nausées (G3/4: 5 %); Stomatite (G3/4: 7,8 %); Diarrhée (G3/4: 6,2 %); Vomissements (G3/4: 5 %); Constipation | | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Alopécie; Troubles unguéaux (sévéres 0,4 %); Réaction cutanée (pas sévère) | | |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | | Myalgie | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Asthénie (sévère 8,1 %); Rétention liquidienne (sévère 1,2 %); Douleur | Réaction au site d'injection | |
| Investigations | | Augmentation de la bilirubine sanguine G3/4 (< 2,5 %); Augmentation des phosphatases alcalines G3/4 (< 2,5 %) | Augmentation des AST G3/4 (< 1 %); Augmentation des ALT G3/4 (< 1 %) |

Tableau synoptique des effets indésirables du docétaxel 75 mg/m² administré en association avec le cisplatine dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules :

| 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 sensorielle périphérique (G3: 3,7 %) Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 2 %) | | |
| Affections cardiaques | | Arythmies (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; Troubles unguéaux (sévéres 0,7 %); Réaction cutanée (G3/4: 0,2 %) | | |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Myalgie (sévére 0,5 %) | | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Asthénie (sévére 9,9 %); Rétention liquidienne (sévére 0,7 %); Fièvre (G3/4: 1,2 %) | Réaction au site d'injection; Douleur | |
| Investigations | | Augmentation de la bilirubine sanguine G3/4 (2,1 %); Augmentation des ALT G3/4 (1,3 %) | Augmentation des AST G3/4 (0,5 %); Augmentation des phosphatases alcalines sanguines G3/4 (0,3 %) |

Tableau synoptique des effets indésirables du docétaxel 100 mg/m² administré en association avec le trastuzumab dans le traitement du cancer du sein :

| 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 (y compris neutropénie associée à de la fièvre et à l'utilisation d'antibiotiques) ou sepsis neutropénique | |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Anorexie | |
| Affections psychiatriques | Insomnie | |
| Affections du système nerveux | Paresthésie; Céphalées; Dysgueusie; Hypoesthésie | |
| Affections oculaires | Larmolement accru; Conjonctivite | |
| Affections cardiaques | | Insuffisance cardiaque |
| Affections vasculaires | Lymphœdème | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Épistaxis; Douleur pharyngolaryngée; Nasopharyngite; Dyspnée; Toux; Rhinorrhée | |
| Affections gastro-intestinales | Nausées; Diarrhée; Vomissements; Constipation; Stomatite; Dyspepsie; Douleur abdominale | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Alopécie; érythème; éruption cutanée; Troubles unguéaux | |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Myalgie; Arthralgie; Douleurs des extrémités; Douleurs osseuses; Douleurs dorsales | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Asthénie; Œdème périphérique; Pyrexie; Fatigue; Inflammation des muqueuses; Douleur; Syndrome pseudo-grippal; Douleur thoracique; Frissons | Léthargie |
| Investigations | Augmentation du poids | |

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

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent: la toxicité hématologique a été augmentée chez les patients recevant du trastuzumab et du docétaxel par rapport à ceux recevant du docétaxel seul (neutropénie G3/4: 32 % contre 22 %, selon les critères NCI-CTC). Il est possible qu'il s'agisse d'une sous-estimation puisqu'on sait que le docétaxel en monothérapie à la dose de 100 mg/m² induit une neutropénie chez 97 % des patients, dont 76 % de grade 4, selon l'hémogramme au nadir. L'incidence de la neutropénie fébrile et du sepsis neutropénique était également augmentée chez les patients traités par Herceptin plus docétaxel (23 % contre 17 % pour les patients traités par docétaxel seul).

Affections cardiaques

Une insuffisance cardiaque symptomatique a été rapportée chez 2,2 % des patients ayant reçu du docétaxel associé au trastuzumab, contre 0 % des patients ayant reçu du docétaxel seul. Dans le bras docétaxel plus trastuzumab, 64 % des patients avaient reçu auparavant une anthracycline en traitement adjuvant, contre 55 % dans le bras docétaxel seul.

Tableau synoptique des effets indésirables du docétaxel 75 mg/m² administré en association avec la capecitabine dans le traitement du cancer du sein :

| Classes de systèmes d'organes MedDRA | Effets indésirables très fréquents | Effets indésirables fréquents |
|---|---|---|
| Infections et infestations | | Candidiose 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 %); Diminution de l'appétit | Déshydratation (G3/4: 2 %); |
| Affections du système nerveux | Dysgueusie (G3/4: < 1 %); Paresthésie (G3/4: < 1 %) | Vertiges; Céphalées (G3/4: < 1 %); Neuropathie périphérique |
| Affections oculaires | Larmoiement accru | |
| 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 %); Douleur abdominale (G3/4: 2 %); Dyspepsie | Douleur abdominale supérieure; Sécheresse buccale |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Syndrome main-pied (G3/4: 24 %) Alopécie (G3/4: 6 %); Troubles unguéaux (G3/4: 2 %) | Dermatite; Éruption érythémateuse (G3/4: < 1 %); Décoloration des ongles; Onycholyse (G3/4: 1 %) |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Myalgie (G3/4: 2 %); Arthralgie (G3/4: 1 %) | Douleur dans les extrémités (G3/4: < 1 %); Douleurs dorsales (G3/4: 1 %); |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Asthénie (G3/4: 3 %); Pyrexie (G3/4: 1 %); Fatigue/faiblesse (G3/4: 5 %); Œdème périphérique (G3/4: 1 %); | Léthargie; Douleur |
| Investigations | | Diminution du poids; Augmentation de la bilirubine sanguine (G3/4 : 9 %) |

Tableau synoptique des effets indésirables du docétaxel 75 mg/m² administré en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration:

| 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 |
| 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 sensorielle périphérique (G3/4: 1,2 %) Dysgueusie (G3/4: 0 %) | Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 0 %) |
| Affections oculaires | | Larmolement accru (G3/4: 0,6 %) |
| Affections cardiaques | | Diminution de la fonction ventriculaire gauche cardiaque (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; Troubles unguéaux (pas sévères) | Éruption avec desquamation (G3/4: 0,3 %) |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | | Arthralgie (G3/4: 0,3 %); Myalgie (G3/4: 0,3 %) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fatigue (G3/4: 3,9 %); Rétention liquidienne (sévère 0,6 %) | |

Tableau des effets indésirables dans le cancer de la prostate localement avancé à haut risque ou le cancer de la prostate métastatique hormonosensible pour docetaxel 75 mg/m² en association à la prednisone ou la prednisolone et à un ADT (étude STAMPEDE)

| Base de données MedRA des classes de système d'organe | Très fréquent | Fréquent |
|---|---|-----------------------------|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Neutropénie (G3-4: 12 %) Anémie Neutropénie fébrile (G3-4: 15%) | |
| Affections du système immunitaire | | Hypersensibilité (G3-4: 1%) |
| Affections endocriniennes | | Diabète (G3-4: 1%) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | Anorexie |
| Affections psychiatriques | Insomnie (G3: 1%) | |
| Affections du système nerveux | Neuropathie sensitive périphérique (≥ G3: 2%) ^a Céphalées | Vertiges |
| Affections oculaires | | Vision trouble |
| Affections cardiaques | | Hypotension (G3: 0%) |

| | | |
|---|--|---|
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Dyspnée (G3: 1%) Toux (G3: 0%) Infection des voies aériennes supérieures (G3: 1%) | Pharyngite (G3: 0%) |
| Affections gastrointestinales | Diarrhée (G3: 3%) Stomatite (G3: 0%) Constipation (G3: 0%) Nausées (G3: 1%) Dyspepsie Douleur abdominal (G3: 0%) Flatulences | Vomissements (G3: 1%) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Alopécie (G3: 3%) ^a Altération des ongles (G3: 1%) | Eruption cutanée |
| Affections musculosquelettiques et systémiques | Myalgie | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Léthargie (G3-4: 2%) Syndrome pseudo-grippal (G3: 0%) Asthénie (G3: 0%) Rétention hydrique | Fièvre (G3: 1%) Candidose orale Hypocalcémie (G3: 0%) Hypophosphatémie (G3-4: 1%) Hypokaliémie (G3: 0%) |

^a étude GETUG AFU15

Tableau synoptique des effets indésirables du traitement adjuvant par docétaxel 75 mg/m² administré en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide dans le traitement du cancer du sein, à des patientes atteintes d'un cancer du sein avec (TAX 316) et sans (GEICAM9805) envahissement ganglionnaire (données groupées):

| 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%) | | |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Anémie (G3/4 : 3 %) ; Neutropénie (G3/4 : 59,2 %) ; Thrombocytopénie (G3/4 : 1,6 %) ; Neutropénie fébrile (G3/4 : ND) | | |
| 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 sensorielle 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 de larmes (G3/4 : < 0,1 %) ; | |

| | | | |
|---|---|--|-------------------------|
| Affections cardiaques | | Arythmie (G3/4 : 0,2 %) | |
| Affections vasculaires | Bouffées vasomotrices (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 %) | Douleur abdominale (G3/4 : 0,4 %) | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Alopécie (persistante : <3 %) ; Affection cutanée (G3/4 : 0,6 %) ; Troubles unguéaux (G3/4 : 0,4 %) | | |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Myalgie (G3/4 : 0,7 %) ; Arthralgie (G3/4 : 0,2 %) | | |
| Affections des organes de reproduction et du sein | Aménorrhée (G3/4 : ND) | | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Asthénie (G3/4 : 10,0 %) ; Fièvre (G3/4 : ND) ; Œdème périphérique (G3/4 : 0,2 %) | | |
| Investigations | | Augmentation du poids (G3/4 : 0 %) ; Diminution du poids (G3/4 : 0,2 %) | |

Description de certains effets indésirables du traitement adjuvant par docétaxel 75 mg/m² administré en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, à des patientes atteintes de cancer du sein avec (TAX 316) et sans envahissement ganglionnaire (GEICAM 9805)

Affections du système nerveux

Dans l'étude TAX316, des neuropathies sensitives périphériques sont apparues pendant la période de traitement et ont persisté pendant la période de suivi chez 84 patientes (11,3%) dans le bras TAC et chez 15 patientes (2%) dans le bras FAC. A la fin de la période de suivi (temps médian de période de suivi de 8 ans), des neuropathies sensitives périphériques ont persisté chez 10 patientes (1,3%) dans le bras TAC et chez 2 patientes (0,3%) dans le bras FAC.

Dans l'étude GEICAM9805, des neuropathies sensitives périphériques qui étaient apparues pendant la période de traitement ont persisté pendant la période de suivi chez 10 patientes (1,9%) dans le bras TAC et chez 4 patientes (0,8%) dans le bras FAC. A la fin de la période de suivi, (temps médian de période de suivi de 10 ans et 5 mois), des neuropathies sensitives périphériques ont persisté chez 3 patientes (0,6%) dans le bras TAC et chez 1 patiente (0,2%) dans le bras FAC.

Affections cardiaques

Dans l'étude TAX316, 26 patientes (3,5 %) du bras TAC et 17 patientes (2,3 %) du bras FAC ont présenté une insuffisance cardiaque congestive. Chez toutes les patientes sauf une, le diagnostic d'ICC a été posé plus de 30 jours après la période de traitement. Deux patientes du bras TAC et 4 patientes du bras FAC sont décédées en raison d'une insuffisance cardiaque.

Au cours de l'étude GEICAM 9805, 3 patientes (0,6 %) du bras TAC et 3 patientes (0,6 %) du bras FAC ont présenté une insuffisance cardiaque congestive pendant la période de suivi. A la fin de la période de suivi (temps réel médian de période de suivi de 10 ans et 5 mois), aucune patiente ne présentait d'insuffisance cardiaque congestive dans le bras TAC, et 1 patiente dans le bras TAC est décédée à cause d'une cardiomyopathie dilatée. Une insuffisance cardiaque congestive a persisté chez une 1 patiente (0,2%) dans le bras FAC.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Dans l'étude TAX316, une alopecie persistant pendant la période de suivi, après la fin de la chimiothérapie, a été signalée chez 687 des 744 patientes du bras TAC (92,3%) et 645 des 736 patientes du bras FAC (87,6%). À la fin de la période de suivi (durée médiane effective de suivi de 8 ans), on a observé que l'alopecie était toujours en cours chez 29 patientes du bras TAC (3,9 %) et 16 patientes du bras FAC (2,2 %).

Au cours de l'étude GEICAM 9805, une alopecie apparue pendant la période de traitement a persisté pendant la période de suivi et on a observé qu'elle était toujours en cours chez 49 patientes (9,2 %) du bras TAC et 35 patientes (6,7 %) du bras FAC. Une alopecie liée au médicament de l'étude est apparue ou s'est aggravée pendant la période de suivi chez 42 patientes (7,9 %) du bras TAC et 30 patientes (5,8 %) du bras FAC.

Affections des organes de reproduction et du sein

Dans l'étude TAX316, des aménorrhées survenant pendant la période de traitement et persistant pendant la période de suivi après la fin de la chimiothérapie, ont été rapportées chez 202 des 744

patientes TAC (27,2%) et 125 des 736 patientes FAC (17,0%). L'aménorrhée persistait à la fin de la période de suivi (temps médian de période de suivi de 8 ans) chez 121 des 744 patientes TAC (16,3%)

et 86 patientes FAC (11,7%).

Dans l'étude GEICAM9805, des aménorrhées survenant pendant la période de traitement et persistant pendant la période de suivi, ont perduré chez 18 patientes (3,4%) dans le bras TAC et chez

5 patientes (1,0%) dans le bras FAC. A la fin de la période de suivi (temps médian de période de suivi

de 10 ans et 5 mois), une aménorrhée persistait 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 oedème périphérique survenant pendant la période de traitement et persistant pendant la période de suivi après la fin de la chimiothérapie, a été observé chez 119 patientes TAC sur 744 (16,0%) et chez 23 patientes FAC sur 736 (3,1%). A la fin de la période de suivi (temps médian réel de période de suivi de 8 ans), un oedème périphérique persistait chez 19 patientes TAC (2,6%) et 4 patientes FAC (0,5%).

Dans l'étude TAX316, des lymphoedèmes qui se sont développés pendant la période de traitement et qui persistaient pendant la période de suivi après la fin de la chimiothérapie, ont été rapportés chez 11 des 744 patientes TAC (1,5%) et 1 des 736 patientes FAC (0,1%). A la fin de la période de suivi (temps médian réel de période de suivi de 8 ans), un lymphoedème persistait chez 6 patientes TAC (0,8%) et 1 patiente FAC (0,1%).

Dans l'étude TAX316, une asthénie débutant pendant la période de traitement et persistant pendant la période de suivi après la fin de la chimiothérapie, a été rapporté chez 236 des 744 patientes du bras TAC (31,7%) et chez 180 des 736 patientes du bras FAC (24,5%). A la fin de la période de suivi (temps médian réel de suivi de 8 ans), l'asthénie persistait chez 29 patientes TAC (3,9%) et 16 patientes FAC (2,2%).

Dans l'étude GEICAM 9805, des oedèmes périphériques qui se sont développés pendant la période de traitement, ont persisté pendant la période de suivi chez 4 patientes (0,8%) dans le bras TAC et chez 2 patientes (0,4%) dans le bras FAC. A la fin de la période de suivi (temps médian de période de suivi de 10 ans et 5 mois), aucune patiente (0%) dans le bras TAC n'avait développé d'oedème périphérique et un oedème périphérique avait persisté chez 1 patiente (0,2%) dans le bras FAC. Un lymphoedème étant apparu pendant la période de traitement a persisté pendant la période de suivi chez 5 patientes (0,9%) dans le bras TAC, et chez 2 patientes (0,4%) dans le bras FAC. A la fin de la période de suivi, un lymphoedème avait persisté chez 4 patientes (0,8%) dans le bras TAC, et chez 1 patiente (0,2%) dans le bras FAC.

Une asthénie ayant débuté pendant la période de traitement et ayant persisté pendant la période de suivi a perduré chez 12 patientes (2,3%) dans le bras TAC et chez 4 patientes (0,8%) dans le bras FAC. A la fin de la période de suivi, l'asthénie persistait chez 2 patientes (0,4%) dans le bras TAC, et chez 2 patientes (0,4%) dans le bras FAC.

Leucémie aiguë / syndrome myélodysplasique

Après 10 ans de suivi dans l'étude TAX316, 3 cas de leucémie aiguë ont été diagnostiqués chez les 744 patientes du bras TAC (0,4%), contre 1 chez les 736 patientes du bras FAC (0,1%). Une patiente TAC (0,1%) et 1 patiente FAC (0,1%) sont décédées suite à une leucémie myéloïde aiguë

pendant la période de suivi (temps médian de suivi de 8 ans). Un syndrome myélodysplasique a été signalé chez 2 des 744 patientes du bras TAC (0.3%) et chez 1 patiente sur les 736 du bras FAC (0.1%).

Après un suivi de 10 ans au cours de l'étude GEICAM 9805, une leucémie aiguë est survenue chez 1 des 532 (0,2 %) patientes du bras TAC. Aucun cas n'a été signalé chez les patientes du bras FAC. Aucun syndrome myélodysplasique n'a été diagnostiqué dans les différents groupes de traitement.

Complications neutropéniques

Le tableau ci-dessous montre que l'incidence de la neutropénie de Grade 4, de la neutropénie fébrile et de l'infection neutropénique était réduite chez les patientes ayant reçu une prophylaxie primaire par G-CSF après qu'elle a été rendue obligatoire dans le bras TAC – étude GEICAM.

Complications neutropéniques chez les patientes recevant le schéma TAC avec ou sans prophylaxie primaire par G-CSF (GEICAM 9805)

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

Tableau synoptique des effets indésirables du docétaxel 75 mg/m² administré en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracil dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique

| 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 sensorielle périphérique (G3/4: 8,7 %) | Étourdissements (G3/4: 2,3 %); Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 1,3 %) |
| Affections oculaires | | Larmolement accru (G3/4: 0 %) |

| | | |
|---|--|---|
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | | Altération de l'ouïe (G3/4: 0 %) |
| Affections cardiaques | | Arythmie (G3/4: 1,0 %) |
| Affections gastro-intestinales | Diarrhée (G3/4: 19,7 %); Nausées (G3/4: 16 %); Stomatite (G3/4: 23,7 %); Vomissements (G3/4: 14,3 %) | Constipation (G3/4: 1,0 %); Douleur gastro-intestinale (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 prurigineux (G3/4: < 0,7 %); Troubles unguéaux (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/potentiellement létale: 1 %); | |

Description de certains effets indésirables du docétaxel 75 mg/m² administré en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracil dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique

Affections hématologiques et du système lymphatique

Une neutropénie fébrile et une infection neutropénique se sont produites respectivement chez 17,2 % et 13,5 % des patients, indépendamment de l'utilisation de G-CSF. Le G-CSF a été utilisé en prophylaxie secondaire chez 19,3 % des patients (10,7 % des cycles). Une neutropénie fébrile et une infection neutropénique se sont produites chez respectivement 12,1 % et 3,4 % des patients lorsqu'ils ont reçu du G-CSF en prophylaxie, et chez 15,6 % et 12,9 % des patients sans G-CSF prophylactique (voir rubrique 4.2).

Tableau synoptique des effets indésirables du docétaxel 75mg/m² administré en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracil dans le traitement du cancer de la tête et du cou

- Chimiothérapie d'induction suivie d'une radiothérapie (TAX 323)

| 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, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes) | | Douleur cancéreuse (G3/4: 0,6 %) | |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Neutropénie (G3/4: 76,3 %); Anémie (G3/4: 9,2 %) Thrombocytopénie (G3/4: 5,2 %) | Neutropénie fébrile | |
| Affections du système immunitaire | | Hypersensibilité (pas sévère) | |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Anorexie (G3/4: 0,6 %) | | |

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

| | | | |
|---|--|--|------------------------|
| Affections du système nerveux | Dysgueusie/Parosmie Neuropathie sensorielle périphérique (G3/4: 0,6 %) | Étourdissements | |
| Affections oculaires | | Larmoiement accru Conjonctivite | |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | | Altération de l'ouïe | |
| Affections cardiaques | | Ischémie myocardique (G3/4: 1,7 %) | Arythmie (G3/4: 0,6 %) |
| Affections vasculaires | | Trouble veineux (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 %) Douleur abdominale Dyspepsie Hémorragie gastro-intestinale (G3/4: 0,6 %) | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Alopécie (G3/4: 10,9 %) | Éruption prurigineuse Peau sèche Exfoliation cutanée (G3/4: 0,6 %) | |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | | Myalgie (G3/4: 0,6 %) | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Léthargie (G3/4: 3,4 %) Pyrexie (G3/4: 0,6 %) Rétention liquidienne Œdème | | |
| Investigations | | Augmentation du poids | |

- Chimiothérapie d'induction suivie d'une chimioradiothérapie (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 (incl. 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 sensorielle périphérique (G3/4: 1,2 %) | Étourdissements (G3/4: 2,0 %); Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 0,4 %) | |
| Affections oculaires | | Larmolement accru | Conjonctivite |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | Altération de l'ouïe (G3/4: 1,2 %) | | |
| Affections cardiaques | | Arythmie (G3/4: 2,0 %) | Ischémie myocardique |
| Affections vasculaires | | | Trouble veineux |
| 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 (G3/4: 12,0 %); Constipation (G3/4: 0,4 %) | Dyspepsie (G3/4: 0,8 %); Douleur gastro-intestinale (G3/4: 1,2 %); Hémorragie gastro-intestinale (G3/4: 0,4 %) | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Alopécie (G3/4: 4,0 %); Éruption prurigineuse | Peau sèche; Desquamation | |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | | Myalgie (G3/4: 0,4 %) | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Léthargie (G3/4: 4,0 %) Pyrexie (G3/4: 3,6 %) Rétention liquidienne (G3/4: 1,2 %) Œdème (G3/4: 1,2 %) | | |
| Investigations | Diminution du poids | | Augmentation du poids |

Expérience acquise après la commercialisation :

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)

Des cancers secondaires (fréquence inconnue), incluant le lymphome non hodgkinien, ont été rapportés avec le docétaxel lorsqu'il est utilisé en association avec d'autres traitements anticancéreux

connus pour être associés à des cancers secondaires. La leucémie myéloïde aiguë et le syndrome myélodysplasique ont été rapportés (peu fréquent) dans les études cliniques pivotales dans le cancer du sein avec le schéma posologique TAC.

Affections hématologiques et du système lymphatique

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

Affections du système immunitaire

On a rapporté quelques cas de choc anaphylactique, parfois fatal.

Des réactions d'hypersensibilité (fréquence indéterminée) ont été rapportées avec le docétaxel chez

des patients ayant antérieurement présenté des réactions d'hypersensibilité au paclitaxel.

Affections du système nerveux

De rares cas de convulsions ou de perte de conscience transitoire ont été observés à la suite de l'administration du docétaxel. Ces réactions se produisent parfois pendant la perfusion du médicament.

Affections oculaires

On a rapporté de très rares cas de troubles visuels transitoires (flashes, scintillements, scotomes) se produisant typiquement pendant la perfusion du médicament et en association avec des réactions d'hypersensibilité. Ces troubles ont été réversibles à l'arrêt de la perfusion. De rares cas de larmoiement, avec ou sans conjonctivite, et des cas d'obstruction du canal lacrymal se traduisant par un larmoiement excessif ont été rapportés. Des cas d'œdème maculaire cystoïde (OMC) ont été signalés chez des patients traités par docétaxel.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

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

Affections cardiaques

On a rapporté de rares cas d'infarctus du myocarde.

Des arythmies ventriculaires comprenant notamment des tachycardies ventriculaires (fréquence non déterminée), parfois d'issue fatale, ont été rapportées chez des patients traités par le docetaxel en associations avec des traitements tels que la doxorubicine, le 5-fluorouracile et/ou le cyclophosphamide.

Affections vasculaires

Des événements thromboemboliques veineux ont rarement été rapportés.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

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

Affections gastro-intestinales

De rares cas d'entérocolites, incluant des colites, des colites ischémiques et des entérocolites neutropéniques, ont été rapportés avec une potentielle issue fatale (fréquence inconnue).

De rares cas de déshydratation ont été rapportés suite à des événements gastro-intestinaux incluant 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'hépatite, parfois fatale, ont été rapportés, principalement chez des patients avec troubles hépatiques préexistants.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Des cas de lupus érythémateux cutané et d'éruptions bulleuses telles qu'érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), une nécrolyse épidermique toxique (NET) et une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), ont été rapportés avec le docétaxel. Des altérations de type sclérodermie, généralement précédées d'un lymphœdème périphérique, ont été rapportées sous docétaxel. Des cas d'alopecie permanente (fréquence indéterminée) ont été signalés.

Affections du rein et des voies urinaires

Des cas d'insuffisance rénale ont été signalés. Dans environ 20 % de ces cas, les patients ne présentaient aucun facteur de risque d'insuffisance rénale aiguë tel que l'utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques et la présence de troubles gastro-intestinaux.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Des phénomènes de réactivation de réaction radique ont été rapportés dans de rares cas. Une réactivation de réaction au site d'injection (la récurrence d'une réaction cutanée sur le site d'une extravasation antérieure suite à l'administration de docétaxel à un autre site) a été observée sur le site d'une extravasation antérieure (fréquence indéterminée). La rétention liquidienne n'était pas accompagnée d'épisodes aigus d'oligurie ou d'hypotension. Une déshydratation et un œdème pulmonaire ont rarement été rapportés.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Des cas de déséquilibre électrolytique ont été rapportés. Des cas d'hyponatrémie ont été signalés, essentiellement en association avec 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 en particulier à la diarrhée. Des cas de syndrome de lyse tumorale, potentiellement fatals, ont été rapportés (fréquence indéterminée).

Troubles musculosquelettiques

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 système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il y a eu quelques rapports de surdosage. Il n'y a pas d'antidote connu pour un surdosage en docétaxel.

En cas de surdosage, le patient doit être maintenu dans une unité spécialisée et ses fonctions vitales doivent être étroitement surveillées. En cas de surdosage, on peut s'attendre à une exacerbation des effets indésirables. Les principales complications prévisibles d'un surdosage consisteraient en une myélosuppression, une neurotoxicité périphérique et une mucosité. 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 nécessaire.

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 qui inhibe leur désassemblage, ce qui induit une diminution marquée de la tubuline libre. La liaison du docétaxel aux microtubules ne modifie pas le nombre de protofilaments.

On a montré qu'*in vitro*, le docétaxel désorganise le réseau microtubulaire dans les cellules, réseau qui est indispensable aux fonctions cellulaires 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, dans des essais clonogéniques. Le docétaxel atteint des concentrations intracellulaires élevées, avec une durée de résidence cellulaire prolongée. En outre, le docétaxel s'est révélé actif sur certaines, mais pas sur toutes les lignées cellulaires qui surexpriment la glycoprotéine p, codée par le gène de multirésistance médicamenteuse. *In vivo*, le docétaxel est indépendant du schéma posologique et présente un large spectre antitumoral expérimental vis-à-vis de tumeurs greffées murines et humaines à un stade avancé.

Efficacité clinique et sécurité

Cancer du sein

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

Patientes atteintes de cancer du sein opérable avec envahissement ganglionnaire (TAX 316)

Les données d'une étude multicentrique ouverte randomisée étayant l'utilisation du docétaxel en traitement adjuvant chez des patientes présentant un cancer du sein opérable avec ganglions positifs et un indice de performance de Karnofsky (KPS) ≥ 80 %, d'âge compris entre 18 et 70 ans. Après stratification selon le nombre de ganglions lymphatiques positifs (1-3, 4+), 1.491 patientes ont été randomisées à recevoir soit 75 mg/m² de docétaxel administrés une heure après 50 mg/m² de doxorubicine et 500 mg/m² de cyclophosphamide (bras TAC), soit 50 mg/m²

de doxorubicine suivis de 500 mg/m² de fluorouracile et 500 mg/m² de cyclophosphamide (bras FAC). Les deux schémas ont été administrés une fois toutes les 3 semaines pendant 6 cycles. Le docétaxel a été administré en perfusion d'une heure, tous les autres médicaments ont été administrés en bolus intraveineux le premier jour. Du G-CSF a été administré en prophylaxie secondaire chez les patientes présentant une neutropénie compliquée (neutropénie fébrile, neutropénie prolongée ou infection). Les patientes du bras TAC ont reçu une prophylaxie antibiotique par 500 mg de ciprofloxacine orale deux fois par jour pendant 10 jours, en commençant le 5e jour de chaque cycle, ou un traitement 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 une période allant jusqu'à 5 ans. Une radiothérapie adjuvante a été prescrite conformément aux directives en vigueur dans les centres participants et a été administrée à 69 % des patientes du bras TAC et à 72 % de celles 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 sujets avaient été inclus dans l'étude. La deuxième analyse intermédiaire a été réalisée après l'enregistrement, au total, de 400 événements intervenant dans le calcul de la SSR, soit après un suivi médian de 55 mois. L'analyse finale a été réalisée lorsque toutes les patientes sont parvenues à la visite de suivi de 10 ans (à moins d'avoir présenté un événement entrant dans le calcul de la SSR ou d'avoir été perdues en cours de suivi avant cela). La survie sans récurrence (SSR) était le critère d'évaluation principal de l'efficacité. La survie globale (SG) était le critère d'évaluation secondaire de l'efficacité.

Une analyse finale a été réalisée après un suivi médian effectif de 96 mois. Une survie sans rechute significativement plus longue a été démontrée dans le bras TAC par rapport au bras FAC. L'incidence des rechutes à 10 ans a été réduite chez les patientes recevant le schéma TAC par rapport à celles recevant le schéma FAC (respectivement 39 % contre 45 %), soit une réduction du risque absolu de 6 % ($p = 0,0043$).

La survie globale à 10 ans était également significativement plus élevée sous le schéma TAC que sous le schéma FAC (76 % contre 69 %, respectivement), soit une réduction absolue du risque de décès de 7 % ($p = 0,002$). Les bénéfices observés chez les patientes présentant au moins 4 ganglions positifs n'étaient pas statistiquement significatifs sur le plan de la SSR et de la SG ; dès lors, l'analyse finale n'a pas pleinement établi le caractère positif du rapport bénéfices/risques du schéma TAC chez ces patientes. Globalement, les résultats de l'étude montrent un rapport bénéfices/risques positif en faveur du schéma TAC par rapport au schéma FAC. Une analyse des sous-groupes de patientes du bras TAC a été menée en fonction des principaux facteurs pronostiques définis au préalable.

| Sous-groupe de patientes | Nombre de patientes | Survie sans rechute | | | Survie globale | | |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------|-----------|--------|--------------------|-----------|--------|
| | | Rapport de risque* | IC à 95 % | p | Rapport de risque* | IC à 95 % | p |
| Nombre de ganglions positifs | | | | | | | |
| Total | 745 | 0,80 | 0,68-0,93 | 0,0043 | 0,74 | 0,61-0,90 | 0,0020 |
| 1-3 | 467 | 0,72 | 0,58-0,91 | 0,0047 | 0,62 | 0,46-0,82 | 0,0008 |
| 4+ | 278 | 0,87 | 0,70-1,09 | 0,2290 | 0,87 | 0,67-1,12 | 0,2746 |

* un rapport de risque inférieur à 1 signifie que le schéma TAC est associé à une survie sans rechute et à une survie globale plus longues que le schéma FAC.

Patientes atteintes de cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire réunissant les conditions requises pour un traitement par chimiothérapie (GEICAM 9805)

Les données d'un essai multicentrique, ouvert et randomisé viennent à l'appui de l'utilisation du docétaxel en traitement adjuvant chez les patientes atteintes de cancer du sein opérable sans

envahissement ganglionnaire réunissant les conditions requises pour un traitement par chimiothérapie.

1060 patientes ont été randomisées pour recevoir soit 75 mg/m² de docétaxel administré 1 heure après

50 mg/m² de doxorubicine et 500 mg/m² de cyclophosphamide (539 patientes dans le bras TAC), soit

50 mg/m² de doxorubicine suivie par 500 mg/m² de fluorouracile et 500 mg/m² de cyclophosphamide (521 patientes dans le bras FAC) en traitement adjuvant d'un cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire chez des patientes présentant un risque élevé de récurrence selon les critères de Saint-Gall 1998 (taille de la tumeur > 2 cm et/ou tumeur ER-/PR- et/ou grade histologique/nucléaire élevé (grade

2 à 3) et/ou âge < 35 ans). Les deux schémas ont été administrés une fois toutes les 3 semaines pendant

6 cycles. Le docétaxel était administré en perfusion d'une heure et tous les autres médicaments par voie intraveineuse, le premier jour du cycle, toutes les trois semaines. La prophylaxie primaire par G-CSF a été rendue obligatoire dans le bras TAC après que 230 patientes ont été randomisées. L'incidence de la neutropénie de Grade 4, de la neutropénie fébrile et de l'infection neutropénique était réduite chez les patientes ayant reçu la prophylaxie primaire par G-CSF (voir rubrique 4.8). Dans les deux bras, après le dernier cycle de chimiothérapie, les patientes présentant des tumeurs ER+ et/ou PR+ ont reçu 20 mg de tamoxifène une fois par jour pendant maximum 5 ans. Une radiothérapie adjuvante a été administrée conformément aux lignes directrices appliquées dans les institutions participantes, c.-à-d. à 57,3 % des patientes du bras TAC et 51,2 % des patientes du bras FAC.

Une analyse primaire et une analyse actualisée ont été réalisées. L'analyse primaire a eu lieu lorsque toutes les patientes ont bénéficié d'un suivi de plus de 5 ans (durée médiane du suivi de 77 mois). L'analyse actualisée a été réalisée lorsque toutes les patientes ont atteint leur visite de suivi à 10 ans (durée médiane du suivi de 10 ans et 5 mois) (sauf en cas de survenue d'un événement de SSM ou de perte de suivi préalable). La survie sans maladie (SSM) était le critère d'évaluation primaire d'efficacité et la survie globale (SG) était le critère d'évaluation secondaire d'efficacité.

À la durée médiane de suivi de 77 mois, la survie sans récurrence s'est avérée significativement plus longue dans le bras TAC que dans le bras FAC. Le risque de récurrence était réduit de 32 % chez les patientes du bras TAC par rapport à celles du bras FAC (hazard ratio = 0,68, IC à 95 % (0,49-0,93), p = 0,01). À la durée médiane de suivi de 10 ans et 5 mois, les patientes du bras TAC présentaient une réduction de 16,5 % du risque de récurrence, par comparaison aux patientes du bras FAC (hazard ratio = 0,84, IC à 95 % (0,65-1,08), p=0,1646). Les données de SSM n'étaient pas statistiquement significatives mais restaient associées à une tendance positive en faveur du schéma TAC.

À la durée médiane de suivi de 77 mois, la survie globale (SG) était également plus longue dans le bras TAC : le risque de décès était réduit de 24 % chez les patientes ayant reçu ce traitement par rapport à celle du bras TAC (hazard ratio = 0,76, IC à 95 % (0,46-1,26), p = 0,29). Toutefois, la distribution de la SG n'était pas significativement différente entre les 2 groupes.

À la durée médiane de suivi de 10 ans et 5 mois, les patientes du bras TAC présentaient une réduction de 9 % du risque de décès, par comparaison aux patientes du bras FAC (hazard ratio=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 terme d'un suivi de 8 ans, et de 91,3 % dans le bras TAC et de 89 % dans le bras FAC au terme d'un suivi de 10 ans.

Le rapport bénéfice/risque positif du schéma TAC par rapport au schéma FAC restait inchangé.

Une analyse des sous-groupes de patientes du bras TAC a été menée en fonction des principaux facteurs pronostiques définis au préalable au cours de l'analyse primaire (à la durée médiane de suivi de 77 mois) (voir le tableau ci-dessous) :

Analyse des sous-groupes – Etude du traitement adjuvant administré à des patientes atteintes de cancer du sein sans envahissement ganglionnaire
(Analyse en intention de traiter)

| Sous-groupe de patientes | Nombre de patientes du groupe TAC | Survie sans récurrence | |
|--|-----------------------------------|------------------------|-----------|
| | | Hazard ratio* | IC à 95 % |
| Total | 539 | 0,68 | 0,49-0,93 |
| Catégorie d'âge 1 | | | |
| <50 ans | 260 | 0,67 | 0,43-1,05 |
| ≥ 50 ans | 279 | 0,67 | 0,43-1,05 |
| Catégorie d'âge 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 de la tumeur | | | |
| ≤ 2 cm | 285 | 0,69 | 0,43-1,1 |
| > 2 cm | 254 | 0,68 | 0,45-1,04 |
| Grade histologique | | | |
| Grade 1 (dont 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 | | | |
| Préménopausique | 285 | 0,64 | 0,40-1 |
| Postménopausique | 254 | 0,72 | 0,47-1,12 |

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

Une analyse exploratoire de la survie sans récurrence dans les sous-groupes de patientes remplissant les critères de Saint-Gall 2009 pour recevoir une chimiothérapie – (population en ITT) a été réalisée et ses résultats sont présentés ci-dessous.

| | TAC | FAC | Hazard ratio (TAC/FAC) | |
|--|---------|---------|------------------------|-------------|
| Sous-groupes | (n=539) | (n=521) | (IC à 95 %) | valeur de p |
| Respectant l'indication relative d'une | | | | |

| chimiothérapie ^a | | | | |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------|
| Non | 18/214 (8,4 %) | 26/227 (11,5 %) | 0,796 (0,434-1,459) | 0,4593 |
| Oui | 48/325 (14,8 %) | 69/294 (23,5 %) | 0,606 (0,42-0,877) | 0,0072 |

TAC = docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide

FAC = 5-fluorouracile, doxorubicine et cyclophosphamide

IC = intervalle de confiance ; ER = récepteur des œstrogènes

PR = récepteur de la progestérone

^aER/PR- ou tumeur de Grade 3 ou d'une taille > 5 cm

Le hazard ratio estimé repose sur le modèle de régression de Cox en utilisant le groupe de traitement comme facteur.

Docétaxel en monothérapie

Deux études comparatives randomisées de phase III, portant sur des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (326 présentant un échec d'un traitement alkylant et 392 un échec d'une anthracycline) ont été menées avec le docétaxel administré à la dose recommandée et selon le schéma recommandé de 100 mg/m² toutes les 3 semaines.

Chez les patientes présentant un échec d'un agent alkylant, le docétaxel a été comparé à la doxorubicine (75 mg/m² toutes les 3 semaines). Sans modifier la survie globale (15 mois pour le docétaxel contre

14 mois pour la doxorubicine; p = 0,38) ou le délai jusqu'à la progression (27 semaines avec le docétaxel contre 23 semaines pour la doxorubicine; p = 0,54), le docétaxel a augmenté le taux de réponse

(52 % contre 37 %; p = 0,01) et réduit le délai d'obtention de la réponse (12 semaines contre 23 semaines; p = 0,007). Trois patientes sous docétaxel (2 %) ont arrêté le traitement en raison d'une rétention liquidienne, tandis que 15 patientes sous doxorubicine (9 %) arrêtaient en raison d'une toxicité cardiaque (trois cas d'insuffisance cardiaque congestive fatale).

Chez les patientes présentant un échec d'une anthracycline, le docétaxel a été comparé à la combinaison de mitomycine C et de vinblastine (12 mg/m² toutes les 6 semaines et 6 mg/m² toutes les 3 semaines).

Le docétaxel a augmenté le taux de réponse (33 % contre 12 %; p < 0,0001), a allongé le délai jusqu'à la progression (19 semaines contre 11 semaines; p = 0,0004) et la survie globale (11 mois contre 9 mois; p = 0,01).

Pendant ces deux études de phase III, le profil de sécurité du docétaxel a été conforme à celui observé dans les études de phase II (voir rubrique 4.8).

Une étude ouverte multicentrique randomisée de phase III a été réalisée pour comparer le docétaxel en monothérapie et le paclitaxel dans le traitement du cancer du sein avancé chez des patientes dont le traitement antérieur devait avoir comporté une anthracycline. Un total de 449 patientes ont été randomisées à recevoir soit 100 mg/m² de docétaxel en monothérapie en perfusion de 1 heure, soit 175 mg/m² de paclitaxel en perfusion de 3 heures. Les deux schémas ont été administrés toutes les 3 semaines.

Sans influencer le critère d'évaluation principal, le taux de réponse global (32 % contre 25 %; p = 0,10),

le docétaxel a allongé le délai médian jusqu'à la progression (24,6 semaines contre 15,6 semaines;

$p < 0,01$) et la survie médiane (15,3 mois contre 12,7 mois; $p = 0,03$).

On a observé plus d'effets indésirables de grade 3/4 avec la monothérapie par docétaxel (55,4 %) qu'avec le paclitaxel (23,0 %).

Docétaxel en combinaison avec la doxorubicine

Une vaste étude randomisée de phase III portant sur 429 patientes avec maladie métastatique précédemment non traitées a été réalisée avec la doxorubicine (50 mg/m²) combinée au docétaxel (75 mg/m²) (bras AT) comparé à la doxorubicine (60 mg/m²) combinée au cyclophosphamide (600 mg/m²) (bras AC). Les deux schémas ont été administrés le jour 1 toutes les 3 semaines.

- Le délai jusqu'à la progression (TTP) a été significativement plus long dans le bras AT que dans le bras AC ($p = 0,0138$). Le TTP médian a été de 37,3 semaines (IC à 95 %: 33,4 - 42,1) dans le bras AT et de 31,9 semaines (IC à 95 %: 27,4 - 36,0) dans le bras AC.
- Le taux de réponse global (ORR) a été significativement plus élevé dans le bras AT que dans le bras AC, $p = 0,009$. L'ORR a été de 59,3 % (IC à 95 %: 52,8 - 65,9) dans le bras AT contre 46,5 % (IC à 95 %: 39,8 - 53,2) dans le bras AC.

Dans cette étude, le bras AT a montré une incidence plus élevée que le bras AC en ce qui concerne la neutropénie sévère (90 % contre 68,6 %), la neutropénie fébrile (33,3 % contre 10 %), l'infection

(8 % contre 2,4 %), la diarrhée (7,5 % contre 1,4 %), l'asthénie (8,5 % contre 2,4 %) et la douleur (2,8 % contre 0 %). Par ailleurs, le bras AC a présenté une incidence plus élevée d'anémie sévère (15,8 % contre 8,5 %) que le bras AT et, en outre, une incidence plus élevée de toxicité cardiaque sévère: insuffisance cardiaque congestive (3,8 % contre 2,8 %), diminution absolue de la FEVG ≥ 20 %

(13,1 % contre 6,1 %), diminution absolue de la FEVG ≥ 30 % (6,2 % contre 1,1 %). Des décès toxiques se sont produits chez 1 patiente du bras AT (insuffisance cardiaque congestive) et chez 4 patientes du bras AC (1 par choc septique et 3 par insuffisance cardiaque congestive). Dans les deux bras, la qualité de vie évaluée à l'aide du questionnaire de l'EORTC a été comparable et stable pendant le traitement et la période de suivi.

Docétaxel en combinaison avec le trastuzumab

Le docétaxel en combinaison avec le trastuzumab a été étudié pour le traitement de patientes avec cancer du sein métastatique dont les tumeurs sur-exprimaient HER2 et qui n'avaient pas reçu auparavant de chimiothérapie pour maladie métastatique. Cent quatre-vingt-six patientes ont été randomisées à recevoir du docétaxel (100 mg/m²) avec ou sans trastuzumab; 60 % des patientes avaient reçu précédemment une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracycline. Le docétaxel associé au trastuzumab a été efficace chez les patientes qu'elles aient ou non reçu auparavant des anthracyclines en traitement adjuvant.

La principale méthode de test utilisée dans cette étude pivot pour déterminer la positivité de HER2 a été l'immunohistochimie (IHC). Une minorité de patientes a été testée en utilisant l'hybridation *in situ* par fluorescence (FISH). Dans cette étude, 87 % des patientes étaient IHC 3+, et 95 % des patientes incluses étaient IHC 3+ et/ou FISH positive. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau suivant :

| Paramètres | 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) |

| | | |
|--------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| TTP médian (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) |

TTP = délai jusqu'à la progression; "ne" indique que la survie médiane n'a pas pu être estimée ou qu'elle n'était pas encore atteinte.

¹Groupe d'analyse complet (intention de traiter)

²Survie médiane estimée

Docétaxel en combinaison avec la capécitabine

Les données d'une étude clinique multicentrique, randomisée, contrôlée, de phase III étayant l'utilisation de docétaxel en combinaison avec la capécitabine pour le traitement des patientes avec cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique comportant une anthracycline. Dans cette étude, 255 patientes ont été randomisées à un traitement par docétaxel (75 mg/m² en perfusion intraveineuse de 1 heure toutes les 3 semaines) et capécitabine (1250 mg/m² deux fois par jour pendant 2 semaines, suivis d'une période sans traitement d'une semaine). 256 patientes ont été randomisées à un traitement par docétaxel seul (100 mg/m² en perfusion intraveineuse de 1 heure toutes les 3 semaines). La survie a été supérieure dans le bras traité avec la combinaison docétaxel/capécitabine (p = 0,0126). La survie médiane a été de 442 jours (docétaxel + capécitabine) contre 352 jours (docétaxel seul). Le taux global de réponse objective dans la population randomisée (évaluation par l'investigateur) a été de 41,6 % (docétaxel + capécitabine) contre 29,7 % (docétaxel seul) (p = 0,0058). Le délai jusqu'à la progression a été supérieur dans le bras recevant la combinaison docétaxel/capécitabine (p < 0,0001). Le délai médian jusqu'à la progression a été de 186 jours (docétaxel + capécitabine) contre 128 jours (docétaxel seul).

Cancer du poumon non à petites cellules

Patients précédemment traités avec une chimiothérapie avec ou sans radiothérapie

Dans une étude de phase III réalisée chez des patients préalablement traités, le délai jusqu'à la progression (12,3 semaines contre 7 semaines) et la survie globale ont été significativement supérieurs pour le docétaxel à la dose de 75 mg/m² qu'avec les meilleurs soins de soutien. Le taux de survie à 1 an a également été significativement supérieur avec le docétaxel (40 %) qu'avec les meilleurs traitements palliatifs (16 %). On a utilisé moins d'analgésiques morphiniques (p < 0,01), d'analgésiques non morphiniques (p < 0,01), d'autres traitements liés à la maladie (p = 0,06) et de radiothérapie (p < 0,01)

chez les patients traités par docétaxel à la dose de 75 mg/m² que chez ceux traités avec les meilleurs traitements palliatifs.

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

Docétaxel en combinaison avec des agents à base de platine chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure

Dans une étude de phase III, 1218 patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules de stade IIIB ou IV non résécable, avec un indice de performance de Karnofsky de 70 % ou plus, et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour cette affection, ont été randomisés soit au docétaxel (T) 75 mg/m² en perfusion d'une heure immédiatement suivi par du cisplatine (Cis) à la dose de 75 mg/m² en 30 à

60 minutes toutes les 3 semaines, soit au docétaxel 75 mg/m² en perfusion d'une heure en combinaison avec le carboplatine (AUC: 6 mg/ml x min) administré en 30 à 60 minutes toutes les 3 semaines, soit à la vinorelbine (V) 25 mg/m² administrée en 6 à 10 minutes les jours 1, 8, 15 et 22, suivie par du cisplatine à la dose de 100 mg/m², administré le jour 1 des cycles, répété toutes les 4 semaines.

Les données de survie, le délai médian jusqu'à progression et les taux de réponse sont présentés pour deux bras de l'étude au tableau suivant:

| | TCis n=408 | VCis N=404 | Analyse statistique |
|---|---------------|---------------|--|
| Survie globale (Critère d'évaluation principal): | | | |
| Survie médiane (mois) | 11,3 | 10,1 | Rapport de risque: 1,122 [IC à 97,2 %: 0,937 - 1,342]* |
| Survie à 1 an (%) | 46 | 41 | Différence entre les traitements: 5,4 % [IC à 95 %: -1,1 - 12,0] |
| 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 risque: 1,032 [IC à 95 %: 0,876 - 1,216] |
| Taux de réponse global (%): | 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 (stade de la maladie et région du traitement), sur la base de la population de patients évaluable.

Les critères d'évaluation secondaires comportaient la modification de la douleur, le score global de qualité de vie selon l'EuroQoL-5D, l'échelle des symptômes du cancer pulmonaire et les modifications de l'indice de performance de Karnofsky. Les résultats relatifs à ces critères d'évaluation étaient ceux relatifs aux critères d'évaluation primaires.

On n'a pu prouver ni équivalence ni non-infériorité en termes d'efficacité pour la combinaison docétaxel/carboplatine par rapport au traitement combiné de référence Vcis.

Cancer de la prostate

Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration

La sécurité et l'efficacité du docétaxel combiné à la prednisone ou à la prednisolone chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration ont été évaluées dans une étude randomisée multicentrique de Phase III (TAX327). Un total de 1006 patients avec indice de performance de Karnofsky ≥ 60 ont été randomisés dans les groupes de traitements suivants :

- Docétaxel 75 mg/m² toutes les 3 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 3 semaines pendant 10 cycles.

Les 3 schémas ont été administrés de manière continue, combinés à 5 mg de prednisone ou de prednisolone deux fois par jour.

Les patients qui ont reçu du docétaxel toutes les trois semaines ont présenté une survie globale significativement plus longue que ceux traités par mitoxantrone. L'augmentation de la survie observée dans le bras docétaxel hebdomadaire n'a pas été statistiquement significative par rapport au bras témoin mitoxantrone. Les critères d'efficacité pour les bras docétaxel comparés au bras témoin sont résumés au tableau suivant:

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

[†] Test du log rank stratifié

* Seuil pour la différence statistique = 0,0175

**PSA: Antigène spécifique de la prostate

Étant donné que l'administration de docétaxel chaque semaine a présenté un profil de sécurité légèrement meilleur que le docétaxel toutes les 3 semaines, il est possible que certains patients puissent retirer un bénéfice d'un traitement par docétaxel chaque semaine.

On n'a pas observé de différences statistiques entre les groupes de traitement en ce qui concerne la qualité de vie globale.

Cancer de la prostate métastatique hormono-sensible

Etude STAMPEDE

L'efficacité et la tolérance de docétaxel en association au traitement standard (ADT) chez les patients

avec un cancer de la prostate localement avancé à haut risque ou un cancer de la prostate métastatique

hormono-sensible ont été évaluées lors d'une étude randomisée, multicentrique, multi-bras, multistades,

avec un design homogène de phase II/III (STAMPEDE – MRC PR08). Au total, 1776 patients masculins ont été randomisés dans les bras de traitements suivants:

- Traitement standard + docétaxel 75 mg/m², administré toutes les 3 semaines pendant 6 cycles
- Traitement standard seul

Le docetaxel était administré en association à la prednisone ou la prednisolone en continu, à raison de

5 mg deux fois par jour.

Parmi les 1776 patients randomisés, 1086 (61%) avaient une maladie métastatique, dont 362 ont été

randomisés dans le bras docétaxel en association au traitement standard et 724 ont reçu le traitement standard.

Chez ces patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique, la survie globale médiane était significativement plus longue dans le groupe traité avec docétaxel que dans le groupe recevant le traitement standard avec une survie globale médiane de 19 mois de plus en ajoutant le docétaxel au traitement standard (HR = 0.76, IC à 95% = 0.62-0.92, p=0.005).

Les résultats d'efficacité pour les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique dans le bras docétaxel versus bras standard sont résumés dans le tableau ci-dessous:

Efficacité du docétaxel en association à la prednisone ou la prednisolone, et du traitement standard chez les patients atteints de cancer de la prostate métastatique hormono-sensible (STAMPEDE)

| Critère d'évaluation | Docétaxel + traitement standard | Traitement standard seul |
|---|---------------------------------|--------------------------|
| Nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique | 362 | 724 |
| Survie globale médiane (mois) | 62 | 43 |
| IC à 95% | 51-73 | 40-48 |
| Hazard ratio ajusté | 0.76 | |
| IC à 95% | (0.62-0.92) | |
| p ^a | 0.005 | |
| Médiane de Survie sans progression ^b | 20.4 | 12 |
| IC à 95% | 16.8-25.2 | 9.6-12 |
| Hazard ratio ajusté | 0.66 | |
| IC à 95% | (0.57-0.76) | |
| p ^a | < 0.001 | |

^a p calculé selon la probabilité du test de ratio et ajusté pour tous les facteurs de stratification (à l'exception du centre et du traitement hormonal prévu) et stratifié par phase de l'essai.

^b Survie sans progression: temps entre la randomisation et la caractérisation biochimique d'une progression (définie par une augmentation du PSA de 50% par rapport au nadir dans les 24 semaines et au dessus de 4 ng/ml et confirmé par une nouvelle mesure ou un traitement) ; progression locale, ganglionnaire ou métastatique ; évènement squelettique ou décès lié au cancer de la prostate.

Etude CHAARTED

L'efficacité et la tolérance du docétaxel administré au début d'un traitement antiandrogénique (ADT)

ont été évaluées chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible

dans une étude de phase III multicentrique (CHAARTED). Au total, 790 patients masculins ont été randomisés dans les 2 groupes de traitements ci-dessous:

- ADT + docétaxel 75 mg/m² donné au début du traitement par ADT, administré toutes les 3 semaines pendant 6 cycles
- ADT seul

La survie médiane globale était significativement plus longue dans le groupe traité par docétaxel que dans le groupe traité par ADT seul, avec une médiane de survie globale de 13,6 mois plus longue en

ajoutant docétaxel à l'ADT (hazard ratio (HR) = 0.61, intervalle de confiance à 95% (IC) = 0.47-0.80, $p=0.0003$).

Les résultats d'efficacité du bras docétaxel versus bras contrôle sont résumés dans le tableau suivant:

Efficacité du docétaxel et de l'ADT dans le traitement de patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormone-sensible (CHAARTED)

| Critère d'évaluation | Docétaxel +ADT | ADT seul |
|---|----------------|-------------|
| Nombre de patients | 397 | 393 |
| Médiane de survie globale tous patients (mois) | 57.6 | 44.0 |
| IC à 95% | 49.1-72.8 | 34.4-49.1 |
| Hazard ratio ajusté | 0.61 | -- |
| IC à 95% CI | (0.47-0.80) | -- |
| p^a | 0.0003 | -- |
| Médiane de survie sans progression (mois) | 19.8 | 11.6 |
| IC à 95% | 16.7-22.8 | 10.8-14.3 |
| Hazard ratio ajusté | 0.60 | -- |
| IC à 95% | 0.51-0.72 | -- |
| p^* | $P<0.0001$ | -- |
| Réponse du PSA** à 6 mois – N(%) | 127 (32.0) | 77 (19.6) |
| p^{a*} | <0.0001 | -- |
| Réponse du PSA** à 12 months – N(%) | 110 (27.7) | 66 (16.8) |
| p^{a*} | <0.0001 | -- |
| Délai médian d'apparition de la résistance à la castration du cancer ^b | | |
| Médiane (mois) | 20.2 | 11.7 |
| IC à 95% | (17.2-23.6) | (10.8-14.7) |
| Hazard ratio ajusté | 0.61 | -- |
| IC à 95% | (0.51-0.72) | -- |
| p^{a*} | <0.0001 | -- |
| Délian median de progression clinique ^c | | |
| Médiane (mois) | 33.0 | 19.8 |
| IC à 95% | (27.3-41.2) | (17.9-22.8) |
| Hazard ratio ajusté | 0.61 | -- |
| IC à 95% | (0.50-0.75) | -- |
| p^{a*} | <0.0001 | -- |

^a Variable du délai d'apparition des événements: test log-rank stratifié.

Variable du taux de réponse: test exact de Fisher

* p à valeur descriptive

** Réponse du PSA: Réponse de l'antigène spécifique de la prostate : PSA <0.2 ng/mL mesuré sur 2

dosage distants d'au moins 4 semaines

^b Délai d'apparition de la résistance à la castration du cancer de la prostate = temps depuis la randomisation jusqu'à la progression du PSA ou progression clinique (c'est-à-dire croissance

symptomatique de métastases osseuses, progression selon les critères RECIST (Response Evaluation

Criteria in Solid Tumours) ou détérioration clinique liée au cancer selon le jugement de l'investigateur) quel que soit celui survenant en premier.

^c Délai de progression clinique = temps entre la randomisation jusqu'à la progression clinique (c'est à-

dire croissance symptomatique de métastases osseuses, progression selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) ou détérioration clinique liée au cancer selon le jugement de l'investigateur).

Adénocarcinome gastrique

Une étude ouverte, multicentrique, randomisée a été menée pour évaluer la sécurité et l'efficacité du docétaxel dans le traitement de patients atteints d'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris d'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne, qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie antérieure pour leur maladie métastatique. Au total, 445 patients avec indice de performance de Karnofsky > 70 ont été traités soit avec du docétaxel (T) (75 mg/m² le jour 1) combiné à du cisplatine (C) (75 mg/m²

le jour 1) et du 5-fluorouracile (F) (750 mg/m² par jour pendant 5 jours), soit avec du cisplatine (100 mg/m² le jour 1) et du 5-fluorouracile (1000 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 a été de 6 (extrêmes: de 1 à 16) pour le bras TCF contre 4 (extrêmes: de 1 à 12) pour le bras CF. Le critère d'évaluation principal était le délai jusqu'à la progression (TTP). La réduction du risque de progression a été de 32,1 % et elle était associée à un TTP significativement plus long

(p = 0,0004) en faveur du bras TCF. La survie globale a également été significativement plus longue

(p = 0,0201) en faveur du bras TCF, avec une réduction du risque de mortalité de 22,7 %.

Les résultats d'efficacité sont résumés au tableau suivant:

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

| Critère d'évaluation | TCF n=221 | CF N=224 |
|---|---------------|-------------|
| TTP médian (mois) | 5,6 | 3,7 |
| (IC à 95 %) | (4,86-5,91) | (3,45-4,47) |
| Rapport de risque | 1,473 | |
| (IC à 95 %) | (1,189-1,825) | |
| *valeur de p | 0,0004 | |
| Survie médiane (mois) | 9,2 | 8,6 |
| (IC à 95 %) | (8,38-10,58) | (7,16-9,46) |
| Estimation à 2 ans (%) | 18,4 | 8,8 |
| Rapport de risque | 1,293 | |
| (IC à 95 %) | (1,041-1,606) | |
| *valeur de p | 0,0201 | |
| Taux de réponse global (RC + RP) (%) | 36,7 | 25,4 |
| Valeur de p | 0,0106 | |
| Maladie progressive comme meilleure réponse globale (%) | 16,7 | 25,9 |

* Test du log rank non stratifié

Les analyses de sous-groupes en fonction de l'âge, du sexe et de l'appartenance ethnique ont systématiquement été 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 n'a plus montré de différence statistiquement significative, bien qu'elle ait toujours été en faveur du schéma TCF, et a montré que le bénéfice du schéma TCF par rapport au schéma CF s'observe nettement entre le 18e et le 30e mois de suivi.

Globalement, les résultats obtenus en termes de qualité de vie (QoL) et de bénéfice clinique ont systématiquement indiqué une amélioration en faveur du bras TCF. Les patients traités par TCF ont présenté un délai plus long jusqu'à une détérioration définitive de 5 % de leur état de santé global au questionnaire QLQ-C30 ($p = 0,0121$), ainsi qu'un délai plus long jusqu'à l'aggravation définitive de l'indice de performance de Karnofsky ($p = 0,0088$) par rapport aux patients traités par CF.

Cancer de la tête et du cou

- Chimiothérapie d'induction suivie d'une radiothérapie (TAX 323)

La sécurité et l'efficacité du docétaxel en traitement d'induction chez des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou ont été évaluées dans une étude ouverte, multicentrique, randomisée, de phase III (TAX 323). Dans cette étude, 358 patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé et inopérable, et un indice de performance de l'OMS de 0 ou 1,

ont été randomisés à l'un des deux bras de traitement. Les patients du bras docétaxel ont reçu 75 mg/m² de docétaxel (T) suivis de 75 mg/m² de cisplatine (P) suivis de 750 mg/m²/jour de 5-fluorouracile (F)

en perfusion continue pendant 5 jours. Ce schéma était administré toutes les trois semaines pendant

4 cycles lorsqu'au moins une réponse mineure (≥ 25 % de réduction de la taille de la tumeur mesurée dans deux dimensions) était observée après 2 cycles. À la fin de la chimiothérapie, avec un intervalle minimum de 4 semaines et un intervalle maximum de 7 semaines, les patients dont la maladie n'avait pas progressé ont reçu une radiothérapie (RT) conformément aux directives institutionnelles pendant 7 semaines (TPF/RT). Les patients du bras comparateur ont reçu du cisplatine (P) 100 mg/m² suivis de 1.000 mg/m²/jour de 5-fluorouracile (F) pendant 5 jours. Ce schéma était administré toutes les trois semaines pendant 4 cycles lorsqu'au moins une réponse mineure (≥ 25 % de réduction de la taille de la tumeur mesurée dans deux dimensions) était observée après 2 cycles. À la fin de la chimiothérapie, avec un intervalle minimum de 4 semaines et un intervalle maximum de 7 semaines, les patients dont la maladie n'avait pas progressé ont reçu une radiothérapie (RT) conformément aux directives institutionnelles pendant 7 semaines (PF/RT). Une radiothérapie locorégionale a été administrée soit avec une fraction conventionnelle (1,8 Gy–2,0 Gy une fois par jour, 5 jours par semaine, pour une dose totale de 66 à 70 Gy), soit sous forme de schémas de radiothérapie accélérés/hyperfractionnés (deux fois par jour, avec un intervalle minimum de 6 heures entre 2 fractions, 5 jours par semaine). Un total de 70 Gy était recommandé pour les schémas accélérés et 74 Gy pour les schémas hyperfractionnés. Une résection chirurgicale était autorisée après la chimiothérapie, avant ou après la radiothérapie.

Les patients du bras TPF ont reçu une prophylaxie antibiotique par 500 mg de ciprofloxacine orale deux fois par jour pendant

10 jours, en commençant le 5e jour de chaque cycle, ou un traitement équivalent.

La survie sans progression (PFS), critère principal de cette étude, a été significativement plus longue dans le bras TPF que dans le bras PF, $p = 0,0042$ (PFS médiane: respectivement 11,4 mois contre 8,3 mois) avec un suivi global médian de 33,7 mois. La survie globale médiane a également été significativement plus longue dans le bras TPF que dans le bras PF (survie globale médiane: respectivement 18,6 mois contre 14,5 mois) avec une réduction du risque de mortalité de 28 % ($p = 0,0128$). Les résultats d'efficacité sont présentés au tableau ci-dessous:

Efficacité du docétaxel dans le traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé et inopérable de la tête et du cou (analyse en intention de traiter)

| Critère d'évaluation | Docétaxel+ Cis+5-FU n=177 | Cis+5-FU n=181 |
|---|---------------------------------|------------------------------|
| Survie médiane sans progression (mois) (IC à 95 %) | 11,4 (10,1-14,0) | 8,3 (7,4-9,1) |
| Rapport de risque ajusté (IC à 95 %) *valeur de p | 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 risque (IC à 95 %) **valeur de p | 0,72 (0,56-0,93) 0,0128 | |
| Meilleure réponse globale à la chimiothérapie (%) (IC à 95 %) | 67,8 (60,4-74,6) | 53,6 (46,0-61,0) |
| ***valeur de p | 0,006 | |
| Meilleure réponse globale au traitement de l'étude [chimiothérapie +/- radiothérapie] (%) (IC à 95 %) | 72,3 (65,1-78,8) | 58,6 (51,0-65,8) |
| ***valeur de p | 0,006 | |
| Durée médiane de la 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 risque (IC à 95 %) **valeur de p | 0,72 (0,52-0,99) 0,0457 | |

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

* Modèle de Cox (ajustement pour le site tumoral primaire, les stades cliniques T et N et l'indice de performance de l'OMS)

**Test du log rank

*** Test de chi carré

Paramètres de la qualité de vie

Les patients traités par TPF ont présenté significativement moins de détérioration de leur score de santé globale que ceux traités par PF (p = 0,01, en utilisant l'échelle QLQ-C30 de l'EORTC).

Paramètres de bénéfice clinique

L'échelle d'indice de performance, les sous-échelles pour la tête et le cou (PSS-HN) mesurant l'intelligibilité de la voix, la capacité de manger en public et le caractère normal du régime, étaient significativement en faveur du bras TPF par rapport au bras PF.

Le délai médian jusqu'à la première détérioration de l'indice de performance de l'OMS a été significativement plus long dans le bras TPF que dans le bras PF. Le score d'intensité de la douleur s'est amélioré dans les deux bras pendant le traitement, ce qui indique une prise en charge adéquate de la douleur.

- Chimiothérapie d'induction suivie d'une chimioradiothérapie (TAX 324)

La sécurité et l'efficacité du docétaxel en traitement d'induction chez des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou ont été évaluées dans une étude

ouverte, multicentrique, randomisée, de phase III (TAX 324). Dans cette étude, 501 patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé et un indice de performance de l'OMS de 0 ou 1, ont été randomisés à l'un des deux bras de traitement. La population de l'étude comportait des patients dont la tumeur était techniquement non résécable, des patients présentant une faible probabilité de guérison chirurgicale et des patients destinés à une préservation d'organes. L'évaluation de l'efficacité et de la sécurité s'est uniquement intéressée aux critères d'évaluation de la survie, et le succès de la préservation d'organes n'a pas été formellement évalué. Les patients du bras docétaxel ont reçu 75 mg/m² de docétaxel (T) en perfusion intraveineuse le jour 1, suivis de 100 mg/m² de cisplatine (P) en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes à 3 heures, suivis d'une perfusion intraveineuse continue de 1000 mg/m²/jour de 5-fluorouracile (F) du jour 1 au jour 4. Les cycles étaient répétés toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Tous les patients qui n'avaient pas une maladie progressive devaient recevoir une chimioradiothérapie (CRT) conformément au protocole (TPF/CRT). Les patients du bras de comparaison ont reçu 100 mg/m² de cisplatine (P) le jour 1 en perfusion intraveineuse de 30 minutes à 3 heures, suivis de 1000 mg/m²/jour de 5-fluorouracile (F) en perfusion intraveineuse continue du jour 1 au jour 5. Les cycles étaient répétés toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Tous les patients qui n'avaient pas une maladie progressive devaient recevoir une CRT conformément au protocole (PF/CRT).

Les patients des deux bras de traitement devaient recevoir 7 semaines de CRT après la chimiothérapie d'induction, avec un intervalle minimum de 3 semaines et pas plus de 8 semaines après le début du dernier cycle (du jour 22 au jour 56 du dernier cycle). Pendant la radiothérapie, du carboplatine (AUC: 1,5) était administré chaque semaine 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 unique journalier (2 Gy par jour, 5 jours par semaine pendant 7 semaines, pour une dose totale 70-72 Gy).

Une chirurgie au niveau du site primitif de la maladie et/ou du cou pouvait être envisagée à tout moment après la fin de la CRT. Tous les patients du bras de l'étude contenant du docétaxel ont reçu des antibiotiques à titre prophylactique. La survie globale (OS), critère d'évaluation principal de cette étude,

a été significativement plus longue (test du log rank; $p = 0,0058$) avec le schéma contenant du docétaxel qu'avec le schéma PF (OS médiane: respectivement 70,6 mois contre 30,1 mois), avec une réduction de 30 % du risque de mortalité par rapport au bras PF (rapport de risque [RR] = 0,70; intervalle de confiance

à 95 % [IC à 95 %] = 0,54-0,90) et un suivi global médian allant jusqu'à 41,9 mois. Le critère d'évaluation secondaire, la survie sans progression (PFS), a présenté une réduction de 29 % du risque de progression

ou de décès et une amélioration de 22 mois de la PFS médiane (35,5 mois pour TPF et 13,1 mois pour PF). C'était également statistiquement significatif, avec un RR de 0,71; IC à 95 %: 0,56-0,90; test du log rank,

$p = 0,004$. Les résultats d'efficacité sont présentés au tableau ci-dessous:

Effacité du docétaxel dans le traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou (analyse en intention de traiter)

| Critère d'évaluation | Docétaxel + Cis + 5-U n=255 | Cis + 5-FU n=246 |
|--|--------------------------------|---------------------|
| Survie globale médiane (mois) (IC à 95 %) | 70,6 (49,0-80) | 30,1 (20,9-51,5) |
| Rapport de risque (IC à 95 %) *valeur de p | 0,70 (0,54-0,90) 0,0058 | |
| PFS médiane (mois) (IC à 95 %) | 35,5 (19,3-50) | 13,1 (10,6-20,2) |
| Rapport de risque | 0,71 | |

| | | |
|--|----------------------|---------------------|
| (IC à 95 %) **valeur de p | (0,56-0,90) 0,004 | |
| Meilleure 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 | |
| Meilleure réponse globale (RC + RP) au traitement de 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 risque inférieur à 1 est en faveur de docétaxel + cisplatine + 5-fluorouracile

*Test du log rank non ajusté

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

***Test de chi carré, non ajusté pour comparaisons multiples

SO – Sans objet

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le docétaxel dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le cancer du sein, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de la prostate, l'adénocarcinome gastrique et le cancer de la tête et du cou, à l'exception des cancers du rhinopharynx 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 essais de phase I. La cinétique du docétaxel est indépendante de la dose et correspond à un modèle à trois compartiments, avec des demi-vies de 4 mn, 36 mn et entre 11,1 heures et 17,5 heures pour les phases α , β et γ (terminales), respectivement, lorsqu'échantillonnés jusqu'à 24 heures. Une étude complémentaire évaluant la pharmacocinétique du docétaxel à des doses similaires (75 à 100 mg/m²) chez des patients, mais sur un intervalle de temps plus long (plus de 22 jours) a mis en évidence une demi-vie d'élimination terminale moyenne plus longue entre 91 et 120 heures. 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, on a obtenu un pic plasmatique moyen de 3,7 µg/ml, avec une AUC correspondante de 4,6 h.µg/ml. Les valeurs moyennes de la clairance corporelle totale et du volume de distribution à l'équilibre ont respectivement été de 21 l/h/m² et 113 l.

Les variations interindividuelles de la clairance corporelle totale étaient approximativement de 50 %.

Le docétaxel se lie aux protéines plasmatiques à raison de plus de 95 %.

Élimination

Une étude du docétaxel marqué au ¹⁴C a été menée chez trois patients cancéreux. Le docétaxel a été éliminé en sept jours dans l'urine et les fèces, après un métabolisme oxydatif médié par le 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 sont excrétés au cours des 48 premières heures sous la forme d'un métabolite principal inactif et de trois métabolites mineurs inactifs, ainsi que de très faibles quantités de médicament inchangé.

Populations particulières

Age et sexe

Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée avec le docétaxel chez 577 patients. Les paramètres pharmacocinétiques estimés à l'aide du modèle étaient très proches de ceux qui avaient été estimés à partir des études de phase I. La pharmacocinétique du docétaxel n'était pas été modifiée par l'âge ni le sexe du patient.

Insuffisance hépatique

Chez un petit nombre de patients (n = 23) présentant des données de chimie clinique suggérant une altération légère à modérée de la fonction hépatique (ALT, AST \geq 1,5 fois la LSN, associées à des taux de phosphatases alcalines \geq 2,5 fois la LSN), la clairance totale a diminué en moyenne de 27 % (voir rubrique 4.2).

Rétention liquidienne

La clairance du docétaxel n'était pas modifiée chez les sujets présentant une rétention liquidienne légère à modérée, et il n'y a pas de données disponibles chez des patients présentant une rétention liquidienne sévère.

Polythérapie

Doxorubicine

Utilisé en combinaison, le docétaxel ne modifie pas la clairance de la doxorubicine, ni les taux plasmatiques du doxorubicinol (un métabolite de la doxorubicine). La pharmacocinétique du docétaxel, de la doxorubicine et du cyclophosphamide n'est pas influencée par leur co-administration.

Capécitabine

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

Cisplatine

La clairance du docétaxel lors de traitement combiné avec le cisplatine est similaire à celle observée avec une 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-fluorouracil

L'administration combinée de docétaxel, de cisplatine et de 5-fluorouracile chez 12 patients présentant des tumeurs solides n'a pas eu d'influence sur la pharmacocinétique de chaque médicament individuel.

Prednisone et dexaméthasone

L'effet de la prednisone sur la pharmacocinétique du docétaxel administré avec une prémédication standard par 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 génotoxique par un mécanisme aneugène 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. Néanmoins, il n'a pas induit de mutagénicité dans le test d'Ames ni dans le test de mutation génique CHO/HGPRT. Ces résultats sont conformes à l'activité pharmacologique du docétaxel.

Les effets indésirables sur les testicules observés dans les études de toxicité chez les rongeurs suggèrent que le docétaxel pourrait altérer la fertilité chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique anhydre
Povidone
Polysorbate 80
Éthanol absolu

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

Avant l'ouverture du flacon:

2 ans.

Après l'ouverture du flacon:

Chaque flacon est à usage unique et doit être immédiatement utilisé après l'ouverture. Si ce n'est pas le cas, les durées et les conditions de conservation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

Après l'ajout dans la poche de perfusion:

D'un point de vue microbiologique, la reconstitution/dilution doit s'effectuer dans des conditions contrôlées et aseptiques, et le médicament doit être immédiatement utilisé. Si ce n'est pas le cas, les durées et les conditions de conservation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

Après l'ajout dans la poche de perfusion selon les recommandations, la solution pour perfusion de docétaxel est stable pendant 8 heures en cas de conservation à une température ne dépassant pas 25°C, dans des poches sans PVC. Elle doit être utilisée dans les 8 heures (en incluant l'heure d'administration intraveineuse de la perfusion).

De plus, la stabilité physicochimique en cours d'utilisation de la solution pour perfusion, préparée selon les recommandations, a été démontrée pendant 3 jours, en cas de conservation à une température comprise entre 2 et 8°C, à l'abri de la lumière.

La solution pour perfusion de docétaxel est sursaturée, et peut donc cristalliser avec le temps. En cas d'apparition de cristaux, la solution ne doit plus être utilisée et doit être jetée.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation après l'ouverture du flacon et du produit reconstitué, voir rubrique 6.3

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre incolore (type I) fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyle (type I), scellé par un capuchon en aluminium avec disque en polypropylène.
Le flacon sera conditionné avec ou sans suremballage de protection en plastique.

Tailles d'emballages:

1 flacon unidose de 1 ml
1 flacon unidose de 4 ml
1 flacon unidose de 7 ml
1 flacon unidose de 8 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Docetaxel Eugia est un agent antinéoplasique et, comme pour tous les autres composés potentiellement toxiques, la prudence s'impose lors de la manipulation et de la préparation des solutions de Docetaxel Eugia. Les agents cytotoxiques doivent être préparés pour l'administration uniquement par un personnel formé à la manipulation sûre de ces préparations. Le personnel enceinte ne doit pas manipuler d'agents cytotoxiques. Veuillez-vous référer aux directives locales avant de commencer. L'utilisation de gants est recommandée. Si Docetaxel Eugia la préparation à diluer ou la solution pour perfusion venait à entrer en contact avec la peau, lavez immédiatement et soigneusement à l'eau et au savon. Si Docetaxel Eugia la préparation à diluer ou la solution pour perfusion venait à entrer en contact avec des muqueuses, lavez immédiatement et soigneusement à l'eau. En cas de déversement, un personnel qualifié portant un équipement de protection individuelle approprié devrait retirer la quantité maximale de matériel en utilisant une trousse de nettoyage d'urgence en cas de déversement de médicament cytotoxique ou des matériaux absorbants désignés. La zone doit être rincée avec de grandes quantités d'eau. Tous les produits de nettoyage contaminés doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

Préparation de la solution pour perfusion

Plus d'un flacon de Docetaxel Eugia 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion peut être nécessaire pour obtenir la dose requise pour les patients individuels. En fonction de la dose requise pour le patient exprimée en mg, extraire de façon aseptique le volume correspondant de docétaxel 20 mg/ml du nombre approprié de flacons à l'aide d'une seringue graduée munie d'une aiguille. Par exemple, une dose de 140 mg de docétaxel nécessitera 7 ml de Docetaxel Eugia 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion.

Pour les doses inférieures à 192 mg de docétaxel, injecter le volume requis de Docetaxel Eugia 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion dans une poche ou un flacon de perfusion de 250 ml contenant soit 250 ml de solution glucosée à 50 mg/ml (5 %) pour perfusion, soit une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion. Pour les doses supérieures à 192 mg de

docétaxel, il faut plus de 250 ml de solution pour perfusion, la concentration maximale en docétaxel étant de 0,74 mg/ml de solution pour perfusion.

Mélanger manuellement la poche ou le flacon de perfusion en lui imprimant un mouvement de rotation.

La solution diluée doit être utilisée dans les 8 heures et doit être administrée de façon aseptique en perfusion d'une heure à température ambiante, et dans des conditions normales d'éclairage.

Administration

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

Comme tous les produits administrés par voie parentérale, ce médicament doit être contrôlé visuellement avant l'utilisation et les solutions contenant un précipité doivent être éliminées.

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

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

Eugia Pharma (Malta) Limited, Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront, Floriana FRN 1914, Malte

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE:

| | |
|----------------------------------|----------|
| Docetaxel Eugia 20 mg/ml (1 ml): | BE378716 |
| Docetaxel Eugia 20 mg/ml (4 ml): | BE378725 |
| Docetaxel Eugia 20 mg/ml (7 ml): | BE378734 |
| Docetaxel Eugia 20 mg/ml (8 ml): | BE496720 |

LU:

Docetaxel Eugia 20 mg/ml: 2011030004

- 1 *1 flacon (verre) 1 ml: 0596768
- 1 *1 flacon (verre) 4 ml: 0596771
- 1 *1 flacon (verre) 7 ml: 0596785
- 1 *1 flacon (verre) 8 ml: 0823012

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

A. Date de première autorisation: 28/09/2010

B. Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE / APPROBATION DU TEXTE

08/2024 – 08/2024