

## RESUME DES CARACTERISTIQUE DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Docetaxel EG 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.

#### Excipient à effet notoire

Chaque solution à diluer pour perfusion contient jusqu'à 400 mg d'éthanol absolu.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion

La solution à diluer est une solution limpide, jaune pâle.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

##### Cancer du sein

Docetaxel EG en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant

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

En cas de cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire, le traitement adjuvant doit être réservé aux patientes présentant les conditions requises pour une chimiothérapie selon les critères internationaux de traitement primaire du cancer du sein de stade précoce (voir rubrique 5.1).

Docetaxel EG en association à la doxorubicine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes qui n'ont pas suivi de traitement cytotoxique antérieur pour cette affection.

Docetaxel EG en monothérapie est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'un traitement cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline ou un agent alkylant.

Docetaxel EG en association au trastuzumab est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique avec sur-expression tumorale de HER2 chez les patientes qui n'ont pas suivi de chimiothérapie antérieure pour leur maladie métastatique.

Docetaxel EG en association à la capécitabine est indiqué dans le traitement du 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 EG est indiqué dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure.

Docetaxel EG en association au cisplatine est indiqué dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules non résecable, localement avancé ou métastatique chez les patients qui n'ont pas suivi de chimiothérapie antérieure pour cette affection.

#### Cancer de la prostate

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

Docetaxel EG 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 EG en association au cisplatine et au 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique, chez les patients qui n'ont pas suivi de chimiothérapie antérieure pour leur maladie métastatique.

#### Cancer de la tête et du cou

Docetaxel EG en association au cisplatine et au 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement d'induction du 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 de chimiothérapies cytotoxiques et le docétaxel ne doit être administré que sous la supervision d'un médecin qualifié dans l'utilisation des chimiothérapies anti-cancéreuses (voir rubrique 6.6).

#### Posologie

Pour les cancers du sein, du poumon non à petites cellules, gastrique et de la tête et du cou, et sauf contre-indication, une prémédication consistant en un corticostéroïde oral peut être utilisée, tel que la dexaméthasone à raison de 16 mg par jour (p. ex.: 8 mg deux fois par jour) pendant trois jours en commençant la veille de l'administration du docétaxel (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, la prémédication orale de dexaméthasone recommandée est de 8 mg, 12 heures, 3 heures et 1 heure avant la perfusion de docétaxel (voir rubrique 4.4). 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 (voir rubrique 4.4).

Une prophylaxie par G-CSF peut être utilisée pour réduire le risque de toxicités hématologiques.

Le docétaxel est administré en perfusion d'une heure toutes les trois semaines.

#### Cancer du sein

Dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable avec ou sans envahissement ganglionnaire, la posologie recommandée du docétaxel est de 75 mg/m<sup>2</sup> administrés une heure après 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine et 500 mg/m<sup>2</sup> de cyclophosphamide, toutes les trois semaines pendant six cycles (schéma TAC) (voir aussi Ajustements de la dose au cours du traitement).

Pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, la dose recommandée du docétaxel est de 100 mg/m<sup>2</sup> en monothérapie. En traitement de première ligne, le docétaxel à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> est administré en association à la doxorubicine (50 mg/m<sup>2</sup>).

En association au trastuzumab, la posologie recommandée du docétaxel est de 100 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines, le trastuzumab étant administré toutes les semaines. Dans l'étude pivot, la première perfusion de docétaxel a été effectuée le lendemain de la première administration de trastuzumab. Les doses suivantes de docétaxel ont été administrées immédiatement après la fin de la perfusion de trastuzumab, si la dose précédente de trastuzumab a été bien tolérée. Pour la dose et le mode d'administration du trastuzumab, voir le résumé des caractéristiques du produit du trastuzumab.

En association à la capécitabine, la posologie recommandée du docétaxel est de 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines, la capécitabine étant administrée à raison de 1250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour (dans les 30 minutes qui suivent un repas) pendant deux semaines, avec ensuite une période sans traitement d'une semaine. Pour le calcul de la dose de capécitabine en fonction de la surface corporelle, voir le résumé des caractéristiques du produit de la capécitabine.

#### Cancer du poumon non à petites cellules

Chez les patients traités pour un cancer du poumon non à petites cellules et qui n'ont pas suivi de chimiothérapie antérieure, la posologie recommandée du docétaxel est de 75 mg/m<sup>2</sup>, suivis immédiatement de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine en 30-60 minutes. Après échec d'une chimiothérapie antérieure à base d'agents de platine, la dose recommandée du docétaxel est de 75 mg/m<sup>2</sup> en monothérapie.

#### Cancer de la prostate

##### *Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration*

La posologie recommandée du docétaxel est de 75 mg/m<sup>2</sup>. La prednisone ou la prednisolone orale est administrée 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/m<sup>2</sup> 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 recommandée du docétaxel est de 75 mg/m<sup>2</sup> en perfusion d'une heure, suivis de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine en perfusion d'une à trois heures (les deux perfusions étant effectuées le premier jour uniquement), suivis de 750 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracile par jour en perfusion continue sur cinq jours, en commençant après la fin de la perfusion de cisplatine. Le traitement est répété toutes les trois semaines. Les patients doivent recevoir une prémédication par des antiémétiques et une hydratation adéquate pour l'administration du cisplatine. Une prophylaxie par G-CSF doit être utilisée pour réduire le risque de toxicités hématologiques (voir aussi Ajustements de la dose au cours du traitement).

#### Cancer de la tête et du cou

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

##### - Chimiothérapie d'induction suivie d'une radiothérapie (TAX323)

Dans le traitement d'induction du carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETC) localement avancé et inopérable, la posologie recommandée du docétaxel est de 75 mg/m<sup>2</sup> en perfusion d'une heure, suivis de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine en une heure le premier jour, suivis de 750 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracile par jour en perfusion continue sur cinq jours. Ce schéma est administré toutes les trois semaines pendant quatre cycles. Après la chimiothérapie, les patients doivent être traités par radiothérapie.

- Chimiothérapie d'induction suivie d'une chimioradiothérapie (TAX324)  
Dans le traitement d'induction du carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETC) localement avancé (non résecable techniquement, faible probabilité de curabilité chirurgicale et en vue de la préservation d'organe), la posologie recommandée du docétaxel est de 75 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse d'une heure le premier jour, suivis de 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine en perfusion de 30 minutes à trois heures, suivis de 1000 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracile par jour en perfusion continue du premier au quatrième jour. Ce schéma est administré toutes les trois semaines pendant trois cycles. Après la chimiothérapie, les patients doivent être traités par radiothérapie.

Pour les ajustements posologiques du cisplatine et du 5-fluorouracile, voir le résumé des caractéristiques du produit correspondant.

#### Ajustements de la dose au cours du traitement

##### Généralités

Le docétaxel doit être administré lorsque le nombre de neutrophiles est  $\geq 1500$  cellules/mm<sup>3</sup>. Chez les patients qui ont présenté une neutropénie fébrile, un nombre de neutrophiles  $< 500$  cellules/mm<sup>3</sup> pendant plus d'une semaine, des réactions cutanées sévères ou cumulatives ou une neuropathie périphérique sévère pendant le traitement par docétaxel, la dose de docétaxel doit être réduite de 100 mg/m<sup>2</sup> à 75 mg/m<sup>2</sup> et/ou de 75 mg/m<sup>2</sup> à 60 mg/m<sup>2</sup>. Si ces réactions persistent à 60 mg/m<sup>2</sup>, le traitement doit être arrêté.

##### Traitement adjuvant du cancer du sein

Une prophylaxie primaire par G-CSF doit être envisagée chez les patientes recevant un traitement adjuvant par docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide (schéma TAC) pour un cancer du sein. Chez les patientes présentant une neutropénie fébrile et/ou une infection neutropénique, réduire la dose de docétaxel à 60 mg/m<sup>2</sup> au cours de tous les cycles ultérieurs (voir rubriques 4.4 et 4.8). Pour les patientes présentant une stomatite de grade 3 ou 4, la dose de docétaxel doit être réduite à 60 mg/m<sup>2</sup>.

##### En association au cisplatine

Chez les patients qui ont reçu une dose initiale de docétaxel de 75 mg/m<sup>2</sup> en association au cisplatine et dont le nadir du nombre de plaquettes lors de la cure précédente était  $< 25.000$  cellules/mm<sup>3</sup>, ou chez les patients qui présentent une neutropénie fébrile ou des toxicités non hématologiques sévères, la dose du docétaxel doit être réduite à 65 mg/m<sup>2</sup> lors des cycles suivants. Pour les ajustements de dose du cisplatine, voir le résumé des caractéristiques du produit du cisplatine.

##### En association à la capécitabine

- Pour les ajustements posologiques de la capécitabine, voir le résumé des caractéristiques du produit de la capécitabine.
- Chez les patients qui présentent une première apparition de toxicité de grade 2, qui persiste jusqu'à l'administration suivante de docétaxel/capécitabine, retarder le traitement jusqu'au retour au grade 0-1, puis reprendre à 100 % des posologies initiales.
- Chez les patients qui présentent une deuxième apparition de toxicité de grade 2 ou une première apparition de toxicité de grade 3, quel que soit le stade du cycle de traitement, retarder le traitement jusqu'au retour au grade 0-1, puis reprendre le traitement avec 55 mg/m<sup>2</sup> de docétaxel.
- Pour toute apparition ultérieure de toxicités, ou toute toxicité de grade 4, arrêter le traitement par docétaxel.

Pour les ajustements posologiques du trastuzumab, voir le résumé des caractéristiques du produit du trastuzumab.

##### En association au cisplatine et au 5-fluorouracile

Si un épisode de neutropénie fébrile, de neutropénie prolongée ou d'infection neutropénique survient malgré l'utilisation du G-CSF, la posologie du docétaxel doit être réduite de 75 à 60 mg/m<sup>2</sup>. Si d'autres épisodes de neutropénie compliquée surviennent, la posologie du docétaxel doit être réduite de 60 à 45 mg/m<sup>2</sup>. En cas de thrombocytopenie de grade 4, la posologie du docétaxel doit être réduite de 75 à 60 mg/m<sup>2</sup>. Les administrations suivantes de docétaxel ne devront reprendre que si le nombre

de neutrophiles revient à un niveau > 1500 cellules/mm<sup>3</sup> et si le nombre de plaquettes revient à un niveau > 100.000 cellules/mm<sup>3</sup>. Si ces toxicités persistent, le traitement doit être arrêté (voir rubrique 4.4).

Ajustements posologiques recommandés en cas de toxicités chez des patients traités par docétaxel en association au cisplatine et au 5-fluorouracile (5-FU):

Toxicité	Ajustement posologique
Diarrhée de grade 3	Premier épisode: réduction de 20 % de la dose de 5-FU Deuxième épisode: réduction de 20 % de la dose de docétaxel
Diarrhée de grade 4	Premier épisode: réduction de 20 % de la dose de docétaxel et de 5-FU Deuxième épisode: arrêt du traitement
Stomatites/mucites de grade 3	Premier épisode: réduction de 20 % de la dose de 5-FU Deuxième épisode: arrêt du 5-FU seulement, pour tous les cycles suivants Troisième épisode: réduction de 20 % de la dose de docétaxel
Stomatites/mucites de grade 4	Premier épisode: arrêt du 5-FU seulement, pour tous les cycles suivants Deuxième épisode: réduction de 20 % de la dose de docétaxel

Pour les ajustements posologiques du cisplatine et du 5-fluorouracile, voir le résumé des caractéristiques du produit correspondant.

Dans les études pivots sur les CETC chez les patients qui ont présenté une neutropénie compliquée (incluant neutropénie prolongée, neutropénie fébrile ou infection), une prophylaxie par G-CSF (p. ex.: du sixième au quinzième jour) a été recommandée pour tous les cycles suivants.

#### Populations spéciales

##### *Patients atteints d'insuffisance hépatique*

Sur la base des données pharmacocinétiques relatives au docétaxel à 100 mg/m<sup>2</sup> administré en monothérapie, la posologie recommandée du docétaxel est de 75 mg/m<sup>2</sup> chez les patients dont les transaminases (ALAT et/ou ASAT) sont supérieures à 1,5 fois la limite supérieure à la normale (LSN) et dont les phosphatases alcalines sont supérieures à 2,5 fois la LSN (voir rubriques 4.4 et 5.2). Chez les patients qui présentent une bilirubine sérique > LSN et/ou des ASAT et ALAT > 3,5 fois la LSN associées à des phosphatases alcalines > 6 fois la LSN, aucune réduction posologique ne peut être recommandée et le docétaxel ne doit pas être administré sauf s'il est strictement indiqué.

Dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique, en association au cisplatine et au 5-fluorouracile, l'étude clinique pivot a exclu les patients qui présentaient des ASAT et/ou ALAT > 1,5 fois la LSN associées à des phosphatases alcalines > 2,5 fois la LSN et une bilirubine > 1 fois la LSN; pour ces patients, aucune réduction posologique ne peut être recommandée et le docétaxel ne doit pas être administré sauf s'il est strictement indiqué. Il n'existe pas de données disponibles sur les insuffisants hépatiques traités par docétaxel en association dans les autres indications.

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Docetaxel EG pour le traitement du cancer du rhinopharynx chez les enfants âgés de 1 mois à moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Docetaxel EG dans la population pédiatrique dans 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 du cancer du rhinopharynx de type II et III moins différencié.

##### *Personnes âgées*

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, aucune précaution particulière n'est à prendre chez la personne âgée.

En association à la capécitabine, il est recommandé de réduire à 75 % la dose initiale de capécitabine chez les sujets âgés de 60 ans ou plus (voir le 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.

Patients dont le nombre initial de neutrophiles est  $< 1500$  cellules/mm<sup>3</sup>.

Patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Les contre-indications des autres médicaments s'appliquent également lorsqu'ils sont associés au docétaxel.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Pour les cancers du sein et du poumon non à petites cellules, sauf contre-indication, une prémédication consistant en un corticostéroïde oral, tel que la dexaméthasone à raison de 16 mg par jour (p. ex.: 8 mg deux fois par jour) pendant trois jours en commençant la veille de l'administration du docétaxel, peut réduire l'incidence et la sévérité de la rétention hydrique ainsi que la sévérité des réactions d'hypersensibilité. Pour le cancer de la prostate, la prémédication consiste en 8 mg de dexaméthasone par voie orale, douze heures, trois heures et une heure avant la perfusion de docétaxel (voir rubrique 4.2).

#### Hématologie

La neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquent du docétaxel. Le nadir des neutrophiles a été observé en médiane de sept jours, mais cet intervalle peut être plus court chez les patients lourdement prétraités. Des contrôles fréquents de la formule hématologique doivent être effectués chez tous les patients traités par docétaxel. Le traitement par docétaxel doit reprendre lorsque les neutrophiles reviennent à un niveau  $\geq 1500$  cellules/mm<sup>3</sup> (voir rubrique 4.2).

En cas de neutropénie sévère ( $< 500$  cellules/mm<sup>3</sup> durant sept jours ou plus) lors d'une cure par docétaxel, il est recommandé de réduire la dose lors des cures suivantes ou de prendre des mesures symptomatiques appropriées (voir rubrique 4.2).

Chez les patients traités par docétaxel en association au cisplatine et au 5-fluorouracile (TCF), la fréquence des neutropénies fébriles et des infections neutropéniques a diminué lorsque les patients ont reçu du G-CSF en prophylaxie. Les patients traités selon le protocole TCF doivent recevoir du G-CSF en prophylaxie pour réduire le risque de neutropénie compliquée (neutropénie fébrile, neutropénie prolongée ou infection neutropénique). Les patients traités selon le protocole TCF doivent faire l'objet d'une surveillance attentive (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Chez les patients traités par le docétaxel en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide (schéma TAC), la fréquence de neutropénie fébrile et/ou d'infection neutropénique était plus faible lorsque les patients bénéficiaient d'une prophylaxie primaire par G-CSF. Envisager ce type de prophylaxie chez les patients recevant 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 doivent faire l'objet d'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 entérocrites 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 gastro-intestinale grave (cf. paragraphes 4.2, 4.4 Hématologie, et 4.8).

#### Réactions d'hypersensibilité

Les patients doivent être étroitement surveillés en raison du risque de réactions d'hypersensibilité, particulièrement pendant la première et la seconde perfusion. Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir dans les quelques minutes qui suivent le début de la perfusion de docétaxel; le matériel médical nécessaire au traitement de l'hypotension et du bronchospasme doit donc être disponible. En cas de réactions d'hypersensibilité, des symptômes mineurs tels que des bouffées vasomotrices ou des réactions cutanées localisées ne requièrent pas d'interrompre le traitement. En revanche, des réactions sévères telles qu'une hypotension sévère, un bronchospasme ou une éruption/un érythème généralisé imposent l'arrêt immédiat du docétaxel et l'instauration d'un traitement approprié. Le docétaxel ne doit pas être réadministré aux patients qui ont présenté 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

Des cas d'érythème cutané localisé aux extrémités (paumes des mains et plantes des pieds), accompagné d'œdème et suivi de desquamation ont été observés. Des symptômes sévères tels que des éruptions suivies de desquamation conduisant à l'interruption temporaire ou définitive du traitement par 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 hydrique

Les patients qui souffrent de rétention hydrique sévère telle qu'un épanchement pleural, un épanchement péricardique et une ascite doivent être étroitement surveillés.

#### Affections respiratoires

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

Si des symptômes pulmonaires apparaissent ou s'aggravent, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, d'une évaluation rapide et d'un traitement adéquat. Il est recommandé d'interrompre le traitement par docétaxel jusqu'à l'établissement d'un diagnostic. L'instauration rapide de mesures de soutien peut contribuer à améliorer l'état du patient. Les bénéfices d'une reprise du traitement par docétaxel doivent être soigneusement évalués.

#### Patients atteints d'insuffisance hépatique

Chez les patients traités par docétaxel à 100 mg/m<sup>2</sup> en monothérapie et qui présentent des taux de transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT) supérieurs à 1,5 fois la LSN ainsi que des taux de phosphatases alcalines sériques supérieurs à 2,5 fois la LSN, le risque de développer des effets indésirables sévères tels qu'un décès toxique, incluant septicémie et hémorragie gastro-intestinale potentiellement fatale, neutropénie fébrile, infections, thrombocytopenie, stomatite et asthénie, est augmenté. Par conséquent, la posologie recommandée du docétaxel chez les patients ayant un bilan de

la fonction hépatique (BFH) élevée est de 75 mg/m<sup>2</sup> et un BFH doit être réalisé en début de traitement et avant chaque cycle (voir rubrique 4.2).

Chez les patients qui présentent des taux de bilirubine sérique > LSN et/ou des ALAT et ASAT > 3,5 fois la LSN associées à des taux de phosphatases alcalines sériques > 6 fois la LSN, aucune réduction posologique ne peut être recommandée et le docétaxel ne doit pas être administré sauf s'il est strictement indiqué.

Dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique, en association au cisplatine et au 5-fluorouracile, l'étude clinique pivot a exclu les patients qui présentaient des ASAT et/ou ALAT > 1,5 fois la LSN associées à des phosphatases alcalines > 2,5 fois la LSN et une bilirubine > 1 fois la LSN; pour ces patients, aucune réduction posologique ne peut être recommandée et le docétaxel ne doit pas être administré sauf s'il est strictement indiqué. Il n'existe pas de données disponibles sur les insuffisants hépatiques traités par docétaxel en association dans les autres indications.

#### Patients atteints d'insuffisance rénale

Il n'existe pas de données disponibles sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère traités par docétaxel.

#### Système nerveux

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

#### Toxicité cardiaque

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

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

Une arythmie ventriculaire, dont une tachycardie ventriculaire (parfois avec issue fatale) a été rapportée chez les patients traités par docétaxel dans le cadre d'une association thérapeutique incluant la doxorubicine, le 5-fluorouracil et/ou le cyclophosphamide (voir rubrique 4.8). Avant le traitement, une évaluation cardiaque est recommandée.

#### Affections oculaires

Des cas d'œdème maculaire cystoïde (OMC) ont été rapportés chez des patients traités par docétaxel. Les patients présentant une altération de la vision doivent faire l'objet d'un examen ophtalmologique rapide et complet. Si l'on diagnostique un OMC, interrompre le traitement par docétaxel et instaurer un traitement adéquat (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 2 mois après la fin du traitement par docétaxel. Les hommes doivent utiliser des méthodes contraceptives pendant le traitement et pendant 4 mois après 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 additionnelles pour l'utilisation en traitement adjuvant du cancer du sein

##### Neutropénie compliquée

Chez les patientes qui présentent une neutropénie compliquée (neutropénie prolongée, neutropénie fébrile ou infection), l'utilisation du G-CSF et une réduction posologique doivent être envisagées (voir rubrique 4.2).

##### Réactions gastro-intestinales

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

##### Insuffisance cardiaque congestive (ICC)

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

##### Patientes présentant au moins quatre ganglions envahis

Etant donné que 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), l'analyse finale n'a pas totalement 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 n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation du docétaxel en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide chez les patientes de plus de 70 ans.

###### *Précautions pour l'utilisation dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration*

Dans une étude sur le cancer de la prostate (TAX 327), sur les 333 patients traités par docétaxel toutes les trois semaines, 209 patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 68 patients étaient âgés de plus de 75 ans. Chez les patients traités par docétaxel toutes les trois semaines, le taux d'incidence d'altérations des ongles attribuées au médicament était supérieur d'au moins 10 % chez les patients âgés de 65 ans ou plus, par rapport au taux observé chez les sujets plus jeunes. Les taux d'incidence des cas de fièvre, de diarrhée, d'anorexie et d'œdème périphérique attribués au médicament étaient supérieurs d'au moins 10 % chez les patients de 75 ans et plus, par rapport aux taux observés chez les 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  $\geq 65$  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*

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

Les patients âgés traités selon le protocole TCF doivent être étroitement surveillés.

#### Excipients

Une dose de 100 mg/m<sup>2</sup> de ce médicament administrée à ou un adulte de 70 kg entraînerait une exposition à 50 mg/kg d'éthanol susceptible de provoquer une augmentation de l'alcoolémie d'environ 8,3 mg/100 ml. À titre de comparaison, pour un adulte buvant un verre de vin ou 500 ml de bière, le taux d'alcoolémie devrait être d'environ 50 mg/100 ml.

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

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

La quantité d'alcool dans ce médicament peut modifier les effets d'autres médicaments.

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

En cas d'association à des inhibiteurs du CYP3A4, le nombre des effets indésirables du docétaxel peut s'accroître suite à la réduction du métabolisme. Si l'utilisation concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, téli-thromycine et voriconazole) ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite est nécessaire et une adaptation posologique du docétaxel peut être indiquée durant le traitement par l'inhibiteur puissant du CYP3A4 (voir rubrique 4.4). Lors d'une étude pharmacocinétique avec 7 patients, l'administration concomitante de docétaxel et de l'inhibiteur puissant du CYP3A4 kétoconazole conduit à une diminution significative de la clairance de docétaxel de 49 %.

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

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

pas davantage affecté la liaison du docétaxel aux protéines. Le docétaxel n'a pas eu d'influence sur la liaison de la digitoxine.

La pharmacocinétique du docétaxel, de la doxorubicine et du cyclophosphamide n'a pas été influencée par leur co-administration. Des données limitées issues d'une étude unique non contrôlée ont suggéré une interaction entre le docétaxel et le carboplatine. Associé au docétaxel, le carboplatine a affiché une clairance supérieure d'environ 50 % aux valeurs rapportées précédemment pour le carboplatine en monothérapie.

#### **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 2 mois après 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

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

##### Allaitement

Le docétaxel est une substance lipophile mais on ignore s'il est excrété dans le lait maternel. Etant donné les risques d'effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement devra par conséquent être arrêté durant le traitement par docétaxel.

##### Fertilité

Les études chez l'animal ont montré que le docétaxel pouvait altérer la fertilité masculine (voir rubrique 5.3). Par conséquent, les hommes traités par docétaxel doivent se renseigner sur la conservation du sperme avant le traitement.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. La quantité d'alcool contenue dans ce médicament et les effets secondaires peuvent avoir un effet sur la capacité à conduire ou utiliser des machines (voir rubriques 4.4 et 4.8). Par conséquent, les patients doivent être avertis de l'impact potentiel de la quantité d'alcool et des effets secondaires du médicament sur l'aptitude à conduire ou utiliser des machines, et doivent être conseillés de ne pas conduire ou utiliser des machines s'ils ressentent ces effets secondaires durant le traitement.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité pour toutes les indications

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

- 1312 et 121 patients ayant reçu respectivement 100 mg/m<sup>2</sup> et 75 mg/m<sup>2</sup> de docétaxel en

monothérapie

- 258 patientes ayant reçu du docétaxel en association à la doxorubicine
- 406 patients ayant reçu du docétaxel en association au cisplatine
- 92 patientes ayant reçu du docétaxel en association au trastuzumab
- 255 patientes ayant reçu du docétaxel en association à la capécitabine
- 332 patients (TAX 327) ayant reçu du docétaxel en association à la prednisone ou à la prednisolone (les effets indésirables cliniquement importants et liés au traitement sont présentés ci-dessous)
- 1 276 patientes (respectivement 744 et 532 dans l'étude TAX 316, et 9 805 dans l'étude GEICAM) ayant reçu du docétaxel en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide (les effets indésirables cliniquement importants et liés au traitement sont présentés ci-dessous)
- 300 patients présentant un adénocarcinome gastrique (221 patients en phase III de l'étude et 79 patients en phase II) ayant reçu du docétaxel en association au cisplatine et au 5-fluorouracile (les effets indésirables cliniquement importants et liés au traitement sont présentés ci-dessous)
- 174 et 251 patients présentant un cancer de la tête et du cou ayant reçu du docétaxel en association au cisplatine et au 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 effets ont été décrits en utilisant les Critères Communs de Toxicité NCI (grade 3 = G3; grade 3-4 = G3/4; grade 4 = G4) ainsi que les termes COSTART et MedDRA. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le docétaxel en monothérapie sont: neutropénie (réversible et non cumulative; la médiane d'apparition du nadir ainsi que la durée médiane de neutropénie sévère ( $< 500$  cellules/mm<sup>3</sup>) étaient de sept jours), anémie, alopecie, nausées, vomissements, stomatite, diarrhée et asthénie. La sévérité des effets indésirables du docétaxel peut être augmentée en cas d'association à d'autres agents chimiothérapeutiques.

Pour l'association au trastuzumab sont présentés les effets indésirables (quel que soit le grade) rapportés dans au moins 10 % des cas. Une augmentation de l'incidence des effets indésirables graves (40 % contre 31 %) et des effets indésirables de grade 4 (34 % contre 23 %) a été observée dans le bras docétaxel associé au trastuzumab par rapport au docétaxel en monothérapie.

Pour l'association à la capécitabine sont présentés les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés ( $\geq 5$  %) dans une étude de phase III chez des patientes atteintes d'un cancer du sein après échec d'un traitement par anthracycline (voir le 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 ont été fréquemment observés avec le docétaxel:

*Affections du système immunitaire*

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

Les réactions sévères étaient caractérisées par une hypotension et/ou un bronchospasme ou une éruption/un érythème généralisé (voir rubrique 4.4).

*Affections du système nerveux*

L'apparition d'une neurotoxicité périphérique sévère requiert une réduction posologique (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les signes neurosensoriels légers à modérés sont caractérisés par une paresthésie, une dysesthésie ou des douleurs incluant une brûlure. Les manifestations neuromotrices sont principalement caractérisées par une faiblesse.

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

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

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

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

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

Tableau des effets indésirables du docétaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en monothérapie dans le traitement du cancer du sein

<b>Classes de systèmes d'organes MedDRA</b>	<b>Effets indésirables très fréquents</b>	<b>Effets indésirables fréquents</b>	<b>Effets indésirables peu fréquents</b>
Infections et infestations	Infections (G3/4: 5,7 %; incluant septicémie et pneumonie, d'évolution fatale dans 1,7 % des cas)	Infection associée à une neutropénie de 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 %)		

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables très fréquents	Effets indésirables fréquents	Effets indésirables peu fréquents
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie		
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3: 4,1 %); Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 4 %); Dysgueusie (sévère: 0,07 %)		
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 0,7 %)	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires		Hypotension; Hypertension; Hémorragie	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée (sévère: 2,7 %)		
Affections gastro-intestinales	Stomatite (G3/4: 5,3 %); Diarrhée (G3/4: 4 %); Nausées (G3/4: 4 %); Vomissements (G3/4: 3 %)	Constipation (sévère: 0,2 %); Douleurs abdominales (sévères: 1 %); Hémorragie gastro-intestinale (sévère: 0,3 %)	Œsophagite (sévère: 0,4 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Réactions cutanées (G3/4: 5,9 %); Altération des ongles (sévère: 2,6 %)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (sévère: 1,4 %)	Arthralgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique (sévère: 6,5 %); Asthénie (sévère: 11,2 %); Douleurs	Réactions au site de perfusion; Douleurs thoraciques d'origine non cardiaque (sévères: 0,4 %)	
Investigations		Elévation de la bilirubine dans le sang (G3/4: < 5 %); Elévation des phosphatases alcalines dans le sang (G3/4: < 4 %); Elévation des ASAT (G3/4: < 3 %); Elévation des ALAT (G3/4: < 2 %)	

Description de certains effets indésirables du docétaxel 100 mg/m<sup>2</sup> 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*

Les données sur la réversibilité sont disponibles pour 35,3 % des patients qui ont développé une neurotoxicité à la suite du traitement par docétaxel en monothérapie à raison de 100 mg/m<sup>2</sup>. Ces effets étaient spontanément réversibles dans les trois 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 étaient réversibles dans les 21 jours.

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

Pour la rétention hydrique, la dose cumulative médiane à l'arrêt du traitement était supérieure à 1000 mg/m<sup>2</sup> et le temps médian de réversibilité était de 16,4 semaines (intervalle de 0 à 42 semaines). L'apparition de la rétention modérée et sévère est retardée (dose cumulative médiane: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) chez les patients qui ont reçu une prémédication par rapport aux patients qui n'en ont pas reçu (dose cumulative médiane: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); toutefois, cette manifestation a été rapportée chez certains patients pendant les premiers cycles de traitement.

Tableau des effets indésirables du docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en monothérapie dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules

<b>Classes de systèmes d'organes MedDRA</b>	<b>Effets indésirables très fréquents</b>	<b>Effets indésirables fréquents</b>
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 (jamais sévère)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: 0,8 %)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 2,5 %)
Affections cardiaques		Arythmie (jamais sévère)
Affections vasculaires		Hypotension
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 3,3 %); Stomatite (G3/4: 1,7 %); Vomissements (G3/4: 0,8 %); Diarrhée (G3/4: 1,7 %)	Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Réactions cutanées (G3/4: 0,8 %)	Altération des ongles (sévère: 0,8 %)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (sévère: 12,4 %); Rétention hydrique (sévère: 0,8 %); Douleurs	

Investigations		Elévation de la bilirubine dans le sang (G3/4: < 2 %)
----------------	--	---

Tableau des effets indésirables du docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> 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 %); Neutropénie fébrile; Thrombocytopénie (G4: 0,8 %)		
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (G3/4: 1,2 %)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3: 0,4 %)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 0,4 %)	
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque; Arythmie (jamais sévère)	
Affections vasculaires			Hypotension
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 5 %); Stomatite (G3/4: 7,8 %); Diarrhée (G3/4: 6,2 %); Vomissements (G3/4: 5 %); Constipation		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Altération des ongles (sévere: 0,4 %); Réactions cutanées (jamais sévères)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (sévere: 8,1 %); Rétention hydrique (sévere: 1,2 %); Douleurs	Réactions au site de perfusion	
Investigations		Elévation de la bilirubine dans le sang (G3/4: < 2,5 %); Elévation des	Elévation des ASAT (G3/4: < 1 %); Elévation des ALAT (G3/4: < 1 %)

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables très fréquents	Effets indésirables fréquents	Effets indésirables peu fréquents
		phosphatases alcalines dans le sang (G3/4: < 2,5 %)	

Tableau des effets indésirables du docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> 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 sensitive périphérique (G3: 3,7 %); Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 2 %)		
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 0,7 %)	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires		Hypotension (G3/4: 0,7 %)	
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 9,6 %); Vomissements (G3/4: 7,6 %); Diarrhée (G3/4: 6,4 %); Stomatite (G3/4: 2 %)	Constipation	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Altération des ongles (sévère: 0,7 %); Réactions cutanées (G3/4: 0,2 %)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (sévère: 0,5 %)		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (sévère: 9,9 %); Rétention hydrique (sévère: 0,7 %);	Réactions au site de perfusion; Douleurs	

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables très fréquents	Effets indésirables fréquents	Effets indésirables peu fréquents
	Fièvre (G3/4: 1,2 %)		
Investigations		Elévation de la bilirubine dans le sang (G3/4: 2,1 %); Elévation des ALAT (G3/4: 1,3 %)	Elévation des ASAT (G3/4: 0,5 %); Elévation des phosphatases alcalines dans le sang (G3/4: 0,3 %)

Tableau des effets indésirables du docétaxel 100 mg/m<sup>2</sup> 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 (incluant la neutropénie associée à de la fièvre et à l'utilisation d'antibiotiques) ou septicémie neutropénique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	
Affections psychiatriques	Insomnie	
Affections du système nerveux	Paresthésie; Céphalée; Dysgueusie; Hypoesthésie	
Affections oculaires	Augmentation du larmoiement; Conjonctivite	
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	Lymphœdème	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Epistaxis; Douleurs pharyngolaryngées; Rhinopharyngite; Dyspnée; Toux; Rhinorrhée	
Affections gastro-intestinales	Nausées; Diarrhée; Vomissements; Constipation; Stomatite; Dyspepsie; Douleurs abdominales	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Erythème; Eruption; Altération des ongles	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie; Arthralgie; Douleurs des extrémités; Douleurs osseuses, Douleurs dorsales	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie; Œdème périphérique; Pyrexie; Fatigue; Inflammation des muqueuses; Douleurs; Syndrome pseudo-grippal; Douleurs thoraciques; Frissons	Léthargie
Investigations	Prise de poids	

Description de certains effets indésirables du docétaxel 100 mg/m<sup>2</sup> 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 augmenté chez les patientes recevant du trastuzumab et du docétaxel par rapport à celles recevant du docétaxel seul (neutropénie de grade 3/4: 32 % contre 22 %, selon les critères NCI-CTC). Il est possible que ces chiffres soient sous-estimés puisque selon la formule sanguine au nadir, le docétaxel seul à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> est connu pour provoquer une neutropénie chez 97 % des patients, 76 % de grade 4. L'incidence de la neutropénie fébrile/septicémie neutropénique était également plus élevée chez les patientes traitées par trastuzumab en association au docétaxel (23 % contre 17 % chez les patientes traitées par docétaxel seul).

*Affections cardiaques*

Une insuffisance cardiaque symptomatique a été rapportée chez 2,2 % des patientes qui ont reçu du docétaxel associé au trastuzumab, par rapport à 0 % des patientes qui ont reçu du docétaxel seul. Dans le bras docétaxel associé au trastuzumab, 64 % des patientes avaient reçu un traitement adjuvant antérieur par anthracycline, par rapport à 55 % dans le bras docétaxel seul.

Tableau des effets indésirables du docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administré en association avec la capécitabine dans le traitement du cancer du sein

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables très fréquents	Effets indésirables fréquents
Infections et infestations		Candidose buccale (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	Augmentation du larmoiement	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleurs pharyngo-laryngées (G3/4: 2 %)	Dyspnée (G3/4: 1 %); Toux (G3/4: < 1 %); Epistaxis (G3/4: < 1 %)
Affections gastro-intestinales	Stomatite (G3/4: 18 %); Diarrhée (G3/4: 14 %); Nausées (G3/4: 6 %); Vomissements (G3/4: 4 %); Constipation (G3/4: 1 %); Douleurs abdominales (G3/4: 2 %); Dyspepsie	Douleurs épigastriques; Sécheresse de la bouche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Syndrome mains-pieds (G3/4: 24 %); Alopecie (G3/4: 6 %); Altération des ongles (G3/4: 2 %)	Dermatite; Eruption érythémateuse (G3/4: < 1 %); Décoloration des ongles; Onycholyse (G3/4: 1 %)

<b>Classes de systèmes d'organes MedDRA</b>	<b>Effets indésirables très fréquents</b>	<b>Effets indésirables fréquents</b>
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (G3/4: 2 %); Arthralgie (G3/4: 1 %)	Douleurs des extrémités (G3/4: < 1 %); Douleurs dorsales (G3/4: 1 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (G3/4: 3 %); Pyrexie (G3/4: 1 %); Fatigue/faiblesse (G3/4: 5 %); Œdème périphérique (G3/4: 1 %)	Léthargie; Douleurs
Investigations		Perte de poids; Elévation de la bilirubine dans le sang (G3/4: 9 %)

Tableau des effets indésirables du docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administré en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration

<b>Classes de systèmes d'organes MedDRA</b>	<b>Effets indésirables très fréquents</b>	<b>Effets indésirables fréquents</b>
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 sensitive périphérique (G3/4: 1,2 %); Dysgueusie (G3/4: 0 %)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 0 %)
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement (G3/4: 0,6 %)
Affections cardiaques		Diminution de la fonction ventriculaire gauche (G3/4: 0,3 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Epistaxis (G3/4: 0 %); Dyspnée (G3/4: 0,6 %); Toux (G3/4: 0 %)
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 2,4 %); Diarrhée (G3/4: 1,2 %); Stomatite/Pharyngite (G3/4: 0,9 %); Vomissements (G3/4: 1,2 %)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Altération des ongles (jamais sévère)	Eruption avec desquamation (G3/4: 0,3 %)

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables très fréquents	Effets indésirables fréquents
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie (G3/4: 0,3 %); Myalgie (G3/4: 0,3 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue (G3/4: 3,9 %); Rétention hydrique (sévère: 0,6 %)	

Tableau des effets indésirables dans le cancer de la prostate localement avancé à haut risque ou le cancer de la prostate métastatique hormonosensible pour Doxacétel EG 75 mg/m<sup>2</sup> en association à la prednisone ou la prednisolone et à un ADT (étude STAMPEDE)

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables très fréquents	Effets indésirables fréquents
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3-4: 12 %) Anémie Neutroénie 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%) <sub>a</sub> 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%) <sub>a</sub> 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%)

## « étude GETUG AFU15

Tableau des effets indésirables du traitement adjuvant par docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administré en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, à des patientes atteintes d'un cancer du sein avec (TAX 316) et sans (GEICAM 9805) 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 : non évalué)		
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 périphérique sensitive (G3/4 : < 0,1 %)	Neuropathie périphérique motrice (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		Arythmies (G3/4 : 0,2 %)	
Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices (G3/4 : 0,5 %)	Hypotension (G3/4 : 0 %) ; Phlébite (G3/4 : 0 %)	Lymphoedème (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 %) ; Affections des ongles (G3/4 : 0,4 %)		

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables très fréquents	Effets indésirables fréquents	Effets indésirables peu fréquents
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgies (G3/4 : 0,7 %) ; Arthralgies (G3/4 : 0,2 %)		
Affections des organes de reproduction et du sein	Aménorrhée (G3/4 : non évalué)		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (G3/4 : 10,0 %) ; Pyrexie (G3/4 : non évalué) ; Œdème périphérique (G3/4 : 0,2 %)		
Investigations		Prise de poids (G3/4 : 0 %) ; Perte de poids (G3/4 : 0,2 %)	

Description de certains effets indésirables du traitement adjuvant par docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administré en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide à des patientes atteintes d'un cancer du sein avec (TAX 316) et sans (GEICAM 9805) envahissement ganglionnaire

#### *Affections du système nerveux*

Dans l'étude TAX316, une neuropathie périphérique sensorielle a débuté au cours de la période de traitement et a persisté pendant la période de suivi chez 84 patientes (11,3 %) du bras TAC et 15 patientes (2 %) du bras FAC. A la fin de la période de suivi (temps médian de suivi de 8 ans), on a observé qu'une neuropathie périphérique sensorielle était toujours en cours chez 10 patientes (1,3 %) du bras TAC et chez 2 patientes (0,3 %) du bras FAC.

Dans l'étude GEICAM 9805, une neuropathie périphérique sensorielle qui avait débuté au cours de la période de traitement a persisté pendant la période de suivi chez 10 patientes (1,9 %) du bras TAC et 4 patientes (0,8 %) du bras FAC. A la fin de la période de suivi (temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois), on a observé qu'une neuropathie périphérique sensorielle était toujours en cours chez 3 patientes (0,6 %) du bras TAC et chez 1 patiente (0,2 %) du bras FAC.

#### *Affections cardiaques*

Au cours de 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.

Dans l'étude GEICAM 9805, 3 patientes (0,6 %) dans le bras TAC et 3 patientes (0,6 %) dans le bras FAC ont développé une insuffisance cardiaque congestive pendant la période de suivi. A la fin de la période de suivi (temps médian de suivi réel de 10 ans et de 5 mois), aucune patiente du bras TAC n'a eu une ICC, 1 patiente du bras TAC est décédée suite à une cardiomyopathie dilatée, et on a observé qu'une ICC était toujours en cours chez 1 patiente (0,2 %) du bras FAC.

#### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Dans l'étude TAX316 (patientes atteintes d'un cancer du sein avec envahissement ganglionnaire), des alopecies persistantes ont été rapportées chez 687 patientes TAC sur 744 (92,3 %) et 645 patientes FAC sur 736 (87,6 %) pendant la période de suivi après la fin de la chimiothérapie.

A la fin de la période de suivi (temps médian de suivi réel de 8 ans), des alopecies persistantes chez 29 patientes TAC (3,9 %) et 16 patientes FAC (2,2 %) ont été observées.

Dans l'étude GEICAM 9805, on observé que des alopecies qui avaient débuté au cours de la période de traitement et avaient persisté pendant la période de suivi étaient toujours en cours chez 49 patientes (9,2 %) du bras TAC et chez 35 patientes (6,7 %) du bras FAC. Des alopecies liées au traitement

étudié ont débuté ou se sont aggravées pendant la période de suivi chez 42 patientes (7,9 %) du bras TAC et 30 patientes (5,8 %) du bras FAC. A la fin de la période de suivi (temps médian de suivi de 10 ans et de 5 mois), on a observé qu'une alopecie était toujours en cours chez 3 patientes (0,6 %) du bras TAC et chez 1 patiente (0,2 %) du bras FAC.

#### *Affections des organes de reproduction et du sein*

Dans l'étude TAX316, une amenorrhée qui avait débuté au cours de la période de traitement et avait persisté pendant la période de suivi après la fin de la chimiothérapie, a été rapportée chez 202 des 744 patientes du bras TAC (27,2 %) et 125 des 736 patientes du bras FAC (17,0 %). On a observé qu'une amenorrhée était toujours en cours à la fin de la période de suivi (temps médian de suivi de 8 ans) chez 121 des 744 patientes du bras TAC (16,3 %) et 86 patientes du bras FAC (11,7 %).

Dans l'étude GEICAM 9805, on a observé qu'une amenorrhée qui avait débuté au cours de la période de traitement et avait persisté pendant la période de suivi, était toujours en cours chez 18 patientes (3,4 %) du bras TAC et 5 patientes (1,0 %) du bras FAC. A la fin de la période de suivi (temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois), on a observé qu'une amenorrhée était toujours en cours chez 7 patientes (1,3 %) du bras TAC et chez 4 patientes (0,8 %) du bras FAC.

#### *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

Dans l'étude TAX316, un œdème périphérique qui avait débuté au cours de la période de traitement et avait persisté pendant la période de suivi après la fin de la chimiothérapie a été observé chez 119 des 744 patientes du bras TAC (16,0 %) et 23 des 736 patientes du bras FAC (3,1 %). A la fin de la période de suivi (temps médian de suivi réel de 8 ans), un œdème périphérique était toujours en cours chez 19 patientes TAC (2,6 %) et 4 patientes FAC (0,5 %).

Dans l'étude TAX316, un œdème lymphatique qui avait débuté au cours de la période de traitement et avait persisté pendant la période de suivi après la fin de la chimiothérapie a été rapporté chez 11 des 744 patientes du bras TAC (1,5 %) et 1 des 736 patientes du bras FAC (0,1 %). A la fin de la période de suivi (temps médian de suivi réel de 8 ans), on a observé qu'un lymphoedème était toujours en cours chez 6 patientes du bras TAC (0,8 %) et 1 patiente du bras FAC (0,1 %).

Dans l'étude TAX316, une asthénie qui avait débuté au cours de la période de traitement et avait persisté pendant la période de suivi après la fin de la chimiothérapie a été rapportée chez 236 des 744 patientes du bras TAC (31,7 %) et 180 des 736 patientes du bras FAC (24,5 %). A la fin de la période de suivi (temps médian de suivi réel de 8 ans), on a observé qu'une asthénie était toujours en cours chez 29 patientes du bras TAC (3,9 %) et 16 patientes du bras FAC (2,2 %).

Dans l'étude GEICAM 9805, un œdème périphérique qui avait débuté au cours de la période de traitement, a 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 suivi de 10 ans et 5 mois), aucune patiente (0 %) du bras TAC n'a présenté un œdème périphérique et on a observé qu'il était toujours en cours chez 1 patiente (0,2 %) du bras FAC. Un lymphoedème qui avait débuté au cours de la période de traitement a persisté durant la période de suivi chez 5 patientes (0,9 %) du bras TAC et 2 patientes (0,4 %) du bras FAC. A la fin de la période de suivi, on a observé que le lymphoedème était toujours en cours chez 4 patientes (0,8 %) du bras TAC et chez 1 patiente (0,2 %) du bras FAC.

On a observé qu'une asthénie qui avait débuté au cours de la période de traitement et avait persisté pendant la période de suivi, était toujours en cours chez 12 patientes (2,3 %) du bras TAC et 4 patientes (0,8 %) du bras FAC. A la fin de la période de suivi, on a observé qu'une asthénie était toujours en cours chez 2 patientes (0,4 %) du bras TAC et chez 2 patientes (0,4 %) du bras FAC.

#### *Leucémie aiguë / syndrome myélodysplasique*

Après 10 ans de suivi dans l'étude TAX316, une leucémie aiguë a été rapportée chez 3 des 744 patientes du bras TAC (0,4 %) et chez 1 des 736 patientes (0,1 %) du bras FAC. Une patiente du bras TAC (0,1 %) et 1 patiente du bras FAC (0,1 %) sont décédées suite à une LMA au cours de la période de suivi (temps médian de suivi de 8 ans). Un syndrome myélodysplasique a été rapporté chez 2 des 744 patientes du bras TAC (0,3 %) et chez 1 des 736 patientes du bras FAC (0,1 %).

Après un suivi de 10 ans dans l'étude GEICAM 9805, une leucémie aiguë est survenue chez 1 des 532 (0,2 %) patientes dans le 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 suivant montre que l'incidence de la neutropénie de Grade 4, de la neutropénie fébrile et de l'infection neutropénique était plus faible 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)

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

Tableau des effets indésirables du docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administré en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracil dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique

<b>Classes de systèmes d'organes MedDRA</b>	<b>Effets indésirables très fréquents</b>	<b>Effets indésirables fréquents</b>
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 %); Thrombocytopenie (G3/4: 8,8 %); Neutropénie fébrile	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4: 1,7 %)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 11,7 %)	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: 8,7 %)	Vertiges (G3/4: 2,3 %); Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 1,3 %)
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement (G3/4: 0 %)
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Troubles de l'audition (G3/4: 0 %)
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 1,0 %)
Affections gastro-intestinales	Diarrhée (G3/4: 19,7 %); Nausées (G3/4: 16 %); Stomatite (G3/4: 23,7 %); Vomissements (G3/4: 14,3 %)	Constipation (G3/4: 1,0 %); Douleurs gastro-intestinales (G3/4: 1,0 %); Œsophagite/dysphagie/odynophagie (G3/4: 0,7 %)

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables très fréquents	Effets indésirables fréquents
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (G3/4: 4,0 %)	Eruption avec prurit (G3/4: 0,7 %); Altération des ongles (G3/4: 0,7 %); Desquamation (G3/4: 0 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Léthargie (G3/4: 19,0 %); Fièvre (G3/4: 2,3 %); Rétention hydrique (sévère/menaçant le pronostic vital: 1 %)	

Description de certains effets indésirables du docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administré en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracil dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique

*Affections hématologiques et du système lymphatique*

La neutropénie fébrile et l'infection neutropénique sont survenues respectivement chez 17,2 % et 13,5 % des patients, indépendamment de l'utilisation du G-CSF. Le G-CSF a été utilisé en prophylaxie secondaire chez 19,3 % des patients (10,7 % des cycles). La neutropénie fébrile et l'infection neutropénique sont survenues respectivement chez 12,1 % et 3,4 % des patients qui ont reçu du G-CSF en prophylaxie et chez 15,6 % et 12,9 % des patients qui n'ont pas reçu de G-CSF (voir rubrique 4.2).

Tableau des effets indésirables du docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> 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 (TAX323)

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables très fréquents	Effets indésirables fréquents	Effets indésirables peu fréquents
Infections et infestations	Infection (G3/4: 6,3 %); Infection neutropénique		
Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (incluant kystes et polypes)		Douleurs cancéreuses (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 (jamais sévère)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 0,6 %)		
Affection du système nerveux	Dysgueusie/Parosmie; Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: 0,6 %)	Vertiges	
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement; Conjonctivite	

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables très fréquents	Effets indésirables fréquents	Effets indésirables peu fréquents
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Troubles de l'audition	
Affections cardiaques		Ischémie myocardique (G3/4: 1,7 %)	Arythmie (G3/4: 0,6 %)
Affections vasculaires		Troubles veineux (G3/4: 0,6%)	
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 0,6 %); Stomatite (G3/4: 4,0 %); Diarrhée (G3/4: 2,9 %); Vomissements (G3/4: 0,6 %)	Constipation; Œsophagite/dysphagie/odynophagie (G3/4: 0,6 %); Douleurs abdominales; Dyspepsie; Hémorragie gastro-intestinale (G3/4: 0,6 %)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (G3/4: 10,9 %)	Eruption avec prurit; Peau sèche; Desquamation (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 hydrique; Œdème		
Investigations		Prise de poids	

- Chimiothérapie d'induction suivie d'une chimioradiothérapie (TAX324)

Classes de systèmes d'organes MedDRA des classes de système d'organe	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 spécifiées (incluant kystes et polypes)		Douleurs cancéreuses (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 %)		

Classes de systèmes d'organes MedDRA des classes de système d'organe	Effets indésirables très fréquents	Effets indésirables fréquents	Effets indésirables peu fréquents
Affections du système nerveux	Dysgueusie/parosmie (G3/4: 0,4 %); Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: 1,2 %)	Vertiges (G3/4: 2,0 %); Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 0,4 %)	
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement	Conjonctivite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Trouble de l'audition (G3/4: 1,2 %)		
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 2,0 %)	Ischémie myocardique
Affections vasculaires			Troubles veineux
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 13,9 %); Stomatite (G3/4: 20,7 %); Vomissements (G3/4: 8,4 %); Diarrhée (G3/4: 6,8 %); Œsophagite/dysphagie/odynophagie (G3/4: 12,0 %); Constipation (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsie (G3/4: 0,8 %); Douleurs gastro-intestinales (G3/4: 1,2 %); Hémorragie gastro-intestinale (G3/4: 0,4 %)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (G3/4: 4,0 %); Eruption avec prurit	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 hydrique (G3/4: 1,2 %); Œdème (G3/4: 1,2 %)		
Investigations	Perte de poids		Prise de poids

#### Expérience après la mise sur le marché

##### *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. Des cas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), souvent associés à une septicémie ou à une défaillance multiviscérale, ont été rapportés.

#### *Affections du système immunitaire*

Quelques cas de choc anaphylactique parfois fatal ont été rapportés.

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

#### *Affections oculaires*

De très rares cas de troubles visuels transitoires (flashes, scintillements, scotomes) se produisant typiquement au cours de la perfusion du médicament et associés à des réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Ces effets étaient réversibles à l'arrêt de la perfusion. De rares cas de larmoiement, avec ou sans conjonctivite, et d'obstruction du canal lacrymal provoquant 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'audition et/ou de perte auditive ont été rapportés.

#### *Affections cardiaques*

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

Une arythmie ventriculaire, y compris une tachycardie ventriculaire (fréquence indéterminée), parfois avec issue fatale, a été rapportée chez des patients traités par docétaxel dans le cadre d'une association thérapeutique incluant la doxorubicine, le 5-fluorouracil et/ou le cyclophosphamide.

#### *Affections vasculaires*

Des effets thrombo-emboliques veineux ont rarement été rapportés.

#### *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*

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

#### *Affections gastro-intestinales*

De rares cas d'entéocolites, incluant des colites, des colites ischémiques et des entéocolites 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 entéocolites 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, essentiellement chez les patients présentant des troubles hépatiques préexistants.

#### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Des cas de lupus érythémateux cutané et d'éruptions bulleuses tel qu'un érythème polymorphe et 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 docétaxel. Des altérations de type sclérodermie, généralement précédées d'un lymphœdème périphérique, ont été rapportées sous docétaxel. Des cas d'alopécie permanente (fréquence indéterminée) ont été signalés.

#### *Affections du rein et des voies urinaires*

Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés. 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 cutanée ont rarement été rapportés.

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).

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

#### *Troubles du métabolisme et de la nutrition*

Des cas 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 en association avec des troubles gastro-intestinaux et plus particulièrement avec de 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 Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - Division Vigilance : site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) ou adresse mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## **4.9 Surdosage**

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

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: Taxanes, Code ATC: L01CD02

#### Mécanisme d'action

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

*In vitro*, il a été démontré que le docétaxel désorganise le réseau intracellulaire des microtubules, qui est essentiel aux fonctions vitales de la mitose et aux fonctions cellulaires de l'interphase.

### Effets pharmacodynamiques

Lors d'essais clonogéniques, 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. Le docétaxel atteint des concentrations intracellulaires élevées, avec un temps de résidence cellulaire prolongé. De plus, le docétaxel s'est révélé actif sur certaines mais pas sur toutes les lignées cellulaires surexprimant la glycoprotéine p codée par le gène de multirésistance. *In vivo*, l'activité du docétaxel est indépendante des modalités d'administration et les expérimentations ont révélé un large spectre d'activité antitumorale vis-à-vis de tumeurs greffées avancées d'origine murine et humaine.

### Efficacité clinique et sécurité

#### Cancer du sein

*Le docétaxel en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide: traitement adjuvant*

#### Patientes atteintes d'un cancer du sein opérable avec envahissement ganglionnaire (TAX 316)

L'utilisation du docétaxel en traitement adjuvant du cancer du sein opérable avec envahissement ganglionnaire chez des patientes âgées de 18 à 70 ans présentant un IPK  $\geq 80$  % s'appuie sur des données issues d'une étude multicentrique ouverte randomisée. Après stratification selon le nombre de ganglions lymphatiques envahis (1-3, 4+), 1491 patientes ont été randomisées pour recevoir soit 75 mg/m<sup>2</sup> de docétaxel administrés une heure après 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine et 500 mg/m<sup>2</sup> de cyclophosphamide (bras TAC), soit 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine suivis de 500 mg/m<sup>2</sup> de fluorouracile et de 500 mg/m<sup>2</sup> de cyclophosphamide (bras FAC). Les deux traitements ont été administrés toutes les trois semaines pendant six cycles. Le docétaxel a été administré en perfusion d'une heure, tous les autres médicaments ayant été administrés en bolus intraveineux le premier jour. Du G-CSF a été administré en prophylaxie secondaire aux patientes qui présentaient une neutropénie compliquée (neutropénie fébrile, neutropénie prolongée ou infection). Les patientes du bras TAC ont reçu une prophylaxie antibiotique par 500 mg de ciprofloxacine par voie orale deux fois par jour pendant dix jours, en commençant le cinquième jour de chaque cycle, ou équivalent. Dans les deux bras, après le dernier cycle de chimiothérapie, les patientes qui présentaient des récepteurs positifs aux œstrogènes et/ou à la progestérone ont reçu 20 mg par jour de tamoxifène pendant une période allant jusqu'à cinq ans. Une radiothérapie adjuvante a été prescrite suivant les recommandations en vigueur dans les centres participants et a été administrée à 69 % des patientes traitées par TAC et à 72 % des patientes traitées par 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 évènements 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 évènement 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 primaire 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 récurrence significativement plus longue a été démontrée dans le bras TAC par rapport au bras FAC. L'incidence des rechutes à 10 ans était 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 (respectivement 76 % contre 69 %), 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 réalisée en fonction des principaux facteurs pronostiques définis au préalable :

Sous-groupe de patientes	Nombre de patientes	Survie sans rechute			Survie globale		
		Risque relatif*	IC 95 %	P =	Risque relatif *	IC 95 %	P =
<b>Nombre de ganglions envahis</b>							
Total	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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

Les données issues d'une étude multicentrique, ouverte et randomisée étayant l'utilisation de docétaxel pour le traitement adjuvant des patientes ayant un cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire et présentant les conditions requises pour recevoir une chimiothérapie. 1 060 patientes ont été randomisées pour recevoir soit 75 mg/m<sup>2</sup> de docétaxel 1 heure après l'administration de 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine et de 500 mg/m<sup>2</sup> de cyclophosphamide (539 patientes du bras TAC), soit 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine puis 500 mg/m<sup>2</sup> de fluorouracil et 500 mg/m<sup>2</sup> de cyclophosphamide (521 patientes du bras FAC), comme 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-Gallen 1998 (taille de la tumeur > 2 cm et/ou tumeur ER et PR négative et/ou grade histologique/nucléaire élevé (grade 2 à 3) et/ou âge < 35 ans). Les deux schémas étaient administrés une fois toutes les 3 semaines pour un total de 6 cycles. Le docétaxel était administré en perfusion d'une heure et tous les autres médicaments étaient administrés par voie intraveineuse, le premier jour de chaque cycle de trois semaines. La prophylaxie primaire par G-CSF était rendue obligatoire dans le bras TAC après la randomisation des 230 patientes. 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 PgR+ ont reçu 20 mg de tamoxifène une fois par jour pendant maximum 5 ans. Une radiothérapie adjuvante a été administrée conformément aux directives appliquées dans les institutions participantes et a été administrée chez 57,3 % des patientes du bras TAC et chez 51,2 % des patientes du bras FAC.

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

Au temps médian de suivi de 77 mois, 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 comparaison aux patientes du bras FAC (risque relatif = 0,68, IC à 95 % (0,49-0,93), p = 0,01). Au temps médian de suivi de 10 ans et 5 mois, les patientes traitées par TAC avaient une réduction du risque de rechute de 16,5 % comparativement à celles traitées par FAC (hazard ratio=0,84, 95% IC, (0,65-1,08), p=0,1646). Les données de SSM n'étaient pas statistiquement significatives mais étaient encore associées à une tendance positive en faveur de TAC.

Au temps médian de suivi de 77 mois, la survie globale (SG) était plus longue dans le bras TAC : le risque de décès était réduit de 24 % chez les patientes du bras TAC, par comparaison aux patientes du bras FAC (risque relatif = 0,76, IC à 95 % (0,46-1,26), p = 0,29). Néanmoins, la distribution de la SG n'était pas significativement différente entre les 2 groupes.

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

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

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

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

Analyse des sous-groupes – Etude des effets du traitement adjuvant chez des patientes ayant un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire (Analyse en intention de traiter)

Sous-groupe de patientes	Nombre de patientes du groupe TAC	Survie sans récurrence	
		Risque relatif *	IC à 95%
<b>Total</b>	539	0,68	0,49-0,93
<b>Catégorie d'âge 1</b>			
< 50 ans	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 ans	279	0,67	0,43-1,05
<b>Catégorie d'âge 2</b>			
< 35 ans	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 ans	497	0,73	0,52-1,01
<b>Statut des récepteurs hormonaux</b>			
Négatif	195	0,7	0,45-1,1
Positif	344	0,62	0,4-0,97
<b>Taille de la tumeur</b>			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45-1,04
<b>Grade histologique</b>			
Grade 1 (incluant 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
<b>Statut ménopausique</b>			
Pré-ménopausique	285	0,64	0,40-1
Post-ménopausique	254	0,72	0,47-1,12

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

Des analyses exploratoires de la survie sans récurrence dans les sous-groupes de patientes répondant aux critères de Saint-Gallen 2009 pour recevoir une chimiothérapie – (population en ITT) ont été réalisées et sont présentées ci-dessous :

	TAC	FAC	Risque relatif (TAC/FAC)	
<b>Sous-groupes</b>	(n=539)	(n=521)	(IC à 95%)	<b>Valeur p</b>

Répondant aux critères d'indication d'une chimiothérapie <sup>a</sup>				
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-fluorouracil, doxorubicine et cyclophosphamide

IC = intervalle de confiance ; ER = récepteur des œstrogènes

PR = récepteur de la progestérone

<sup>a</sup> ER/PR négatif ou Grade 3 ou taille de la tumeur > 5 cm

L'estimation du risque relatif a utilisé le modèle de régression de Cox, avec le groupe de traitement comme facteur.

#### *Le docétaxel en monothérapie*

Deux études comparatives randomisées de phase III ont été réalisées sur un total de 326 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique en échec d'un agent alkylant ou 392 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique en échec d'une anthracycline. Dans ces études, le docétaxel a été administré selon le schéma posologique recommandé de 100 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines.

Chez les patientes en échec d'un agent alkylant, le docétaxel a été comparé à la doxorubicine (75 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines). Sans modifier le temps de survie globale (docétaxel 15 mois contre doxorubicine 14 mois,  $p = 0,38$ ) ni le temps jusqu'à progression (docétaxel 27 semaines contre doxorubicine 23 semaines,  $p = 0,54$ ), le docétaxel a augmenté le taux de réponse (52 % contre 37 %,  $p = 0,01$ ) et a 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 de rétention hydrique, tandis que 15 patientes sous doxorubicine (9 %) ont arrêté le traitement en raison d'une toxicité cardiaque (trois cas d'insuffisance cardiaque congestive d'évolution fatale).

Chez les patientes en échec d'une anthracycline, le docétaxel a été comparé à une association de mitomycine C et de vinblastine (12 mg/m<sup>2</sup> toutes les six semaines et 6 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines). Le docétaxel a augmenté le taux de réponse (33 % contre 12 %,  $p < 0,0001$ ) et a prolongé le temps jusqu'à progression (19 semaines contre 11 semaines,  $p = 0,0004$ ) et la survie globale (11 mois contre 9 mois,  $p = 0,01$ ).

Au cours de ces deux études de phase III, le profil de sécurité du docétaxel concordait avec 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 au paclitaxel dans le traitement du cancer du sein avancé chez les patientes dont le traitement antérieur a dû comporter une anthracycline. Un total de 449 patientes ont été randomisées pour recevoir soit 100 mg/m<sup>2</sup> de docétaxel en monothérapie en perfusion d'une heure, soit 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel en perfusion de trois heures. Les deux traitements ont été administrés toutes les trois semaines.

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

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

*Le docétaxel en association à la doxorubicine*

Une grande étude randomisée de phase III, incluant 429 patientes non traitées auparavant pour une maladie métastatique, a été réalisée avec la doxorubicine (50 mg/m<sup>2</sup>) associée au docétaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) (bras AT) contre la doxorubicine (60 mg/m<sup>2</sup>) associée au cyclophosphamide (600 mg/m<sup>2</sup>) (bras AC). Les deux traitements ont été administrés le premier jour et toutes les trois semaines.

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

Dans cette étude, le bras AT a présenté une incidence plus élevée de neutropénie sévère (90 % contre 68,6 %), de neutropénie fébrile (33,3 % contre 10 %), d'infection (8 % contre 2,4 %), de diarrhée (7,5 % contre 1,4 %), d'asthénie (8,5 % contre 2,4 %) et de douleurs (2,8 % contre 0 %) que le bras AC. Par contre, le bras AC a présenté une incidence plus élevée d'anémie sévère (15,8 % contre 8,5 %) que le bras AT, ainsi qu'une incidence plus élevée de toxicité cardiaque sévère: insuffisance cardiaque congestive (3,8 % contre 2,8 %), diminution de la FEVG d'au moins 20 % en valeur absolue (13,1 % contre 6,1 %), diminution de la FEVG d'au moins 30 % en valeur absolue (6,2 % contre 1,1 %). Des décès toxiques ont été observés chez un patient dans le bras AT (par insuffisance cardiaque congestive) et chez quatre patients dans le bras AC (un par choc septique et trois par insuffisance cardiaque congestive).

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

*Le docétaxel en association au trastuzumab*

Le docétaxel en association au trastuzumab a été étudié dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2 chez les patientes qui n'ont pas suivi de chimiothérapie antérieure pour leur maladie métastatique. Cent quatre-vingt-six patientes ont été randomisées pour recevoir du docétaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) avec ou sans trastuzumab; 60 % des patientes avaient suivi au préalable une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracycline. Le docétaxel associé au trastuzumab a été efficace chez les patientes, qu'elles aient reçu ou non des anthracyclines en traitement adjuvant préalable. Dans cette étude pivot, la principale méthode de test utilisée pour déterminer la positivité de HER2 a été l'immunohistochimie (IHC). Pour une minorité de patientes, c'est l'hybridation in situ fluorescente (FISH) qui a été utilisée. Dans cette étude, 87 % des patientes étaient IHC 3+, et 95 % des patientes incluses étaient IHC 3+ et/ou FISH positives. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau suivant:

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

TTP = temps jusqu'à progression; «na» indique qu'il n'a pas pu être estimé ou qu'il n'a pas encore été atteint.

<sup>1</sup> Analyse de toute la population (en intention de traiter)

<sup>2</sup> Survie médiane estimée

### *Le docétaxel en association à la capécitabine*

L'utilisation du docétaxel en association à la capécitabine dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique comportant une anthracycline s'appuie sur des données issues d'une étude clinique multicentrique randomisée et contrôlée de phase III. Dans cette étude, 255 patientes ont été randomisées pour recevoir du docétaxel (75 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse d'une heure toutes les trois semaines) et de la capécitabine (1250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant deux semaines, avec ensuite une période sans traitement d'une semaine). Deux cent cinquante-six patientes ont été randomisées pour recevoir le docétaxel seul (100 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse d'une heure toutes les trois semaines). La survie était supérieure dans le bras docétaxel associé à la capécitabine (p = 0,0126). La survie médiane était de 442 jours (docétaxel associé à la capécitabine) contre 352 jours (docétaxel seul). Les taux de réponse objectifs globaux dans la population randomisée (évaluation par l'investigateur) étaient de 41,6 % (docétaxel associé à la capécitabine) contre 29,7 % (docétaxel seul); p = 0,0058. Le temps jusqu'à progression était supérieur dans le bras docétaxel associé à la capécitabine (p < 0,0001). Le temps médian jusqu'à progression était de 186 jours (docétaxel associé à la capécitabine) contre 128 jours (docétaxel seul).

### Cancer du poumon non à petites cellules

#### *Patients qui ont suivi une chimiothérapie antérieure avec ou sans radiothérapie*

Lors d'une étude de phase III réalisée chez des patients préalablement traités, le temps jusqu'à progression (12,3 semaines contre 7 semaines) et la survie globale étaient significativement plus longs pour le docétaxel à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> par rapport aux meilleurs traitements palliatifs. Le taux de survie à un an était également significativement plus long avec le docétaxel (40 %) par rapport aux meilleurs traitements palliatifs (16 %).

L'utilisation d'analgésiques morphiniques (p < 0,01), d'analgésiques non morphiniques (p < 0,01), d'autres médicaments liés aux pathologies (p = 0,06) et de radiothérapie (p < 0,01) était moindre chez les patients traités par docétaxel à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> par rapport à ceux traités par les meilleurs traitements palliatifs.

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

#### *Le docétaxel en association aux agents de platine chez les patients qui n'ont pas suivi de chimiothérapie*

Lors d'une étude de phase III, 1218 patients atteints d'un CPNPC non résecable de stade IIIB ou IV, avec un IPK de 70 % ou plus, et qui n'ont pas suivi de chimiothérapie antérieure pour cette maladie, ont été randomisés pour recevoir soit 75 mg/m<sup>2</sup> de docétaxel (T) en perfusion d'une heure immédiatement suivis de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine (Cis) en 30-60 minutes toutes les trois semaines (TCis), soit 75 mg/m<sup>2</sup> de docétaxel en perfusion d'une heure en association au carboplatine (ASC 6 mg/ml•min) en 30-60 minutes toutes les trois semaines, soit 25 mg/m<sup>2</sup> de vinorelbine (V) administrés en 6-10 minutes le premier, huitième, quinzième et vingt-deuxième jour, suivis de 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine administrés le premier jour des cycles, avec répétition toutes les quatre semaines (VCis).

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

	TCis	VCis	Analyse statistique
--	------	------	---------------------

	n = 408	n = 404	
Survie globale (critère principal):			
Survie médiane (mois)	11,3	10,1	Risque relatif: 1,122 [IC 97,2 %: 0,937; 1,342]*
Survie à 1 an (%)	46	41	Différence entre les traitements: 5,4 % [IC 95 %: -1,1; 12,0]
Survie à 2 ans (%)	21	14	Différence entre les traitements: 6,2 % [IC 95 %: 0,2; 12,3]
Temps médian jusqu'à progression (semaines):	22,0	23,0	Risque relatif: 1,032 [IC 95 %: 0,876; 1,216]
Taux de réponse global (%):	31,6	24,5	Différence entre les traitements: 7,1 % [IC 95 %: 0,7; 13,5]

\*Corrigé pour les comparaisons multiples et ajusté pour les facteurs de stratification (stade de la maladie et zone géographique du traitement), sur la base de la population de patients évaluables.

Les critères secondaires incluaient la modification de la douleur, le score global de qualité de vie évalué par l'EuroQoL-5D, l'échelle des symptômes du cancer du poumon et les changements de l'indice de performance de Karnofsky. Les résultats obtenus pour ces critères ont confirmé ceux obtenus pour les critères principaux.

L'association docétaxel/carboplatine n'a montré ni équivalence ni non-infériorité en termes d'efficacité, par rapport à l'association thérapeutique de référence VCis.

### Cancer de la prostate

#### *Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration*

La tolérance et l'efficacité de docétaxel en association avec la prednisone ou la prednisolone chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration ont été évaluées lors d'une étude de Phase III randomisée multicentrique (TAX327). Un total de 1006 patients avec un IPK  $\geq 60$  ont été randomisés dans les groupes de traitement suivants:

- docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines pendant dix cycles
- docétaxel 30 mg/m<sup>2</sup> toutes les semaines pendant les cinq premières semaines d'un cycle de six semaines, pendant cinq cycles
- mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines pendant dix cycles

Les trois traitements ont été administrés en association à la prednisone ou à la prednisolone en continu à raison de 5 mg deux fois par jour.

Les patients qui ont reçu du docétaxel toutes les trois semaines ont présenté une survie globale significativement plus longue en comparaison à celle des patients traités par mitoxantrone. L'augmentation de la survie observée dans le bras docétaxel hebdomadaire n'était pas statistiquement significative comparée au bras de contrôle avec la mitoxantrone. Les critères d'efficacité pour les bras docétaxel comparés au bras de contrôle sont résumés dans le tableau ci-dessous:

Critère	Docétaxel toutes les trois semaines	Docétaxel toutes les semaines	Mitoxantrone toutes les trois semaines

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

<sup>†</sup>Test du log-rank stratifié

\*Seuil de signification statistique = 0,0175

\*\*ASP: antigène spécifique de la prostate

Etant donné que l'administration hebdomadaire de docétaxel présentait un profil de sécurité légèrement meilleur que le docétaxel toutes les trois semaines, il est possible que l'administration hebdomadaire de docétaxel soit bénéfique pour certains patients.

En termes de qualité de vie globale, aucune différence statistique n'a été observée entre les groupes de traitement.

### *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, multi-<sup>41</sup>stades, 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/m<sup>2</sup>, 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	74
Survie globale médiane (mois)	62	43
<b>IC à 95%</b>	51-73	40-48
Hazard ratio ajusté	0,76	
IC à 95%	(0,62-0,92)	
<b>p<sup>a</sup></b>	0,005	
Médiane de Survie sans progression <sup>b</sup> (mois)	20,4	12
<b>IC à 95%</b>	16,8-25,2	9,6-12
Hazard ratio ajusté	0,66	
IC à 95%	(0,57-0,76)	
<b>p<sup>a</sup></b>	< 0,001	

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 docetaxel 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
<b>IC à 95%</b>	49,1-72,8	34,4-49,1
Hazard ratio ajusté	0,61	--
IC à 95% CI	(0,47-0,80)	--
<b>p<sup>a</sup></b>	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	--
<b>p<sup>*</sup></b>	P<0,0001	--
Réponse du PSA** à 6 mois – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
<b>p<sup>a*</sup></b>	<0,0001	--
Réponse du PSA** à 12 months – N(%) <sup>a*</sup>	110 (27,7)	66 (16,8)

	<0,0001	--
Délai médian d'apparition de la résistance à la castration du cancer <sup>b</sup> (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 <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Délian median de progression clinique <sup>c</sup> (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 <sup>a*</sup>	<0,0001	--

a Variable du délai d'apparition des évènements: 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 multicentrique ouverte randomisée a été réalisée pour évaluer la sécurité et l'efficacité du docétaxel dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique, chez les patients qui n'ont pas suivi de chimiothérapie antérieure pour leur maladie métastatique. Au total, 445 patients avec un IPK > 70 ont reçu soit du docétaxel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> le premier jour) en association au cisplatine (C) (75 mg/m<sup>2</sup> le premier jour) et au 5-fluorouracile (F) (750 mg/m<sup>2</sup> par jour pendant cinq jours), soit du cisplatine (C) (100 mg/m<sup>2</sup> le premier jour) et du 5-fluorouracile (F) (1000 mg/m<sup>2</sup> par jour pendant cinq jours). La durée d'un cycle de traitement était de trois semaines pour le bras TCF et de quatre semaines pour le bras CF. Le nombre médian de cycles administrés par patient était de 6 (avec un intervalle de 1-16) pour le bras TCF, comparé à 4 (avec un intervalle de 1-12) pour le bras CF. Le critère principal était le temps jusqu'à progression (TTP). La réduction du risque de progression était de 32,1 % et était associée à un TTP significativement plus long (p = 0,0004) dans le bras TCF. La survie globale était également significativement plus longue (p = 0,0201) dans le bras TCF, avec une diminution du risque de mortalité de 22,7 %. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau suivant:

### Efficacité du docétaxel dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique

Critère	TCF n = 221	CF n = 224
TTP médian (mois)	5,6	3,7
(IC 95 %)	(4,86-5,91)	(3,45-4,47)
Risque relatif	1,473	
(IC 95 %)	(1,189-1,825)	
*valeur du p	0,0004	
Survie médiane (mois)	9,2	8,6

(IC 95 %)	(8,38-10,58)	(7,16-9,46)
Estimation à deux ans (%)	18,4	8,8
Risque relatif	1,293	
(IC 95 %)	(1,041-1,606)	
*valeur du p	0,0201	
Taux de réponse global (RC + RP) (%)	36,7	25,4
Valeur du p	0,0106	
Maladie progressive comme meilleure réponse globale (%)	16,7	25,9

\*Test du log-rank non stratifié

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

Une analyse actualisée de la survie réalisée après un suivi médian de 41,6 mois a montré que la différence en faveur du bras TCF n'était plus statistiquement significative et que le bénéfice du bras TCF sur le bras CF se situe clairement entre le 18<sup>e</sup> et le 30<sup>e</sup> mois de suivi.

Globalement, la qualité de vie et les résultats cliniques bénéfiques indiquaient toujours une amélioration pour le bras TCF. Le temps écoulé jusqu'à la détérioration définitive de 5 % de l'état de santé global déterminé par le questionnaire QLQ-C30 (p = 0,0121) ainsi que le temps écoulé jusqu'à l'aggravation définitive de l'indice de performance de Karnofsky (p = 0,0088) étaient plus longs chez les patients traités par TCF que chez ceux traités par CF.

#### Cancer de la tête et du cou

- Chimiothérapie d'induction suivie d'une radiothérapie (TAX323)

La sécurité et l'efficacité du docétaxel dans le traitement d'induction du carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETC) ont été évaluées au cours d'une étude multicentrique ouverte randomisée de phase III (TAX323). Dans cette étude, 358 patients présentant un CETC localement avancé et inopérable et un score de 0 ou 1 sur l'échelle de performances de l'OMS ont été randomisés dans l'un des deux bras de traitement. Les patients du bras docétaxel ont reçu 75 mg/m<sup>2</sup> de docétaxel (T), suivis de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine (P), suivis de 750 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracile (F) par jour en perfusion continue pendant cinq jours. Ce traitement a été administré toutes les trois semaines pendant quatre cycles, pour autant qu'une réponse au moins mineure ( $\geq 25$  % de réduction de la taille de la tumeur mesurée de façon bidimensionnelle) ait été observée après deux cycles. Les patients dont la maladie n'avait pas progressé à la fin de la chimiothérapie ont débuté, avec un intervalle de minimum quatre semaines et de maximum sept semaines après celle-ci, une radiothérapie (RT) d'une durée de sept semaines, conformément aux recommandations en vigueur dans les centres participants (TPF/RT). Les patients du bras comparateur ont reçu 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine (P), suivis de 1000 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracile (F) par jour pendant cinq jours. Ce traitement a été administré toutes les trois semaines pendant quatre cycles, pour autant qu'une réponse au moins mineure ( $\geq 25$  % de réduction de la taille de la tumeur mesurée de façon bidimensionnelle) ait été observée après deux cycles. Les patients dont la maladie n'avait pas progressé à la fin de la chimiothérapie ont débuté, avec un intervalle de minimum quatre semaines et de maximum sept semaines après celle-ci, une radiothérapie (RT) d'une durée de sept semaines, conformément aux recommandations en vigueur dans les centres participants (PF/RT). La radiothérapie locorégionale a été réalisée soit par radiothérapie conventionnelle (1,8 Gy - 2,0 Gy par jour, cinq jours par semaine, pour une dose totale de 66 à 70 Gy), soit par radiothérapie accélérée/hyperfractionnée (deux fois par jour, avec un intervalle entre les fractions de minimum six heures, cinq jours par semaine). Un total de 70 Gy était recommandé pour la radiothérapie accélérée et de 74 Gy pour la radiothérapie hyperfractionnée. Une résection chirurgicale était autorisée après la chimiothérapie, avant ou après la radiothérapie. Les patients du bras TPF ont reçu une prophylaxie antibiotique par ciprofloxacine 500 mg par voie orale deux fois par jour pendant dix jours, en commençant le cinquième jour de chaque cycle ou équivalent. La survie sans progression (SSP), critère principal de cette étude, était significativement plus longue dans le bras TPF que dans le bras

PF,  $p = 0,0042$  (SSP médiane: 11,4 mois contre 8,3 mois, respectivement) avec un suivi médian global de 33,7 mois. La survie globale médiane était aussi significativement plus longue dans le bras TPF que dans le bras PF (SG médiane: 18,6 mois contre 14,5 mois, respectivement) avec une diminution du risque de mortalité de 28 %,  $p = 0,0128$ . Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau ci-dessous:

Efficacité du docétaxel dans le traitement d'induction du CETC localement avancé et inopérable (analyse en intention de traiter)

Critère	Docétaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Survie sans progression médiane (mois) (IC 95 %)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Risque relatif ajusté (IC 95 %) *valeur du p	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Survie médiane (mois) (IC 95 %)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Risque relatif (IC 95 %) **valeur du p	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Meilleure réponse globale à la chimiothérapie (%) (IC 95 %)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***valeur du p	0,006	
Meilleure réponse globale au traitement de l'étude [chimiothérapie +/- radiothérapie] (%) (IC 95 %)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***valeur du p	0,006	
Durée médiane de réponse à la chimiothérapie ± radiothérapie (mois) (IC 95 %)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Risque relatif (IC 95 %) **valeur du p	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

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

\* Modèle de Cox (ajustement sur la localisation de la tumeur primitive, le stade clinique T et N et l'échelle de performances de l'OMS)

\*\* Test du log-rank

\*\*\* Test du Chi<sup>2</sup>

*Paramètres de qualité de vie*

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

*Paramètres de bénéfices cliniques*

L'échelle de performances spécifique aux cancers de la tête et du cou mesurant l'intelligibilité du discours, la capacité à manger en public et à s'alimenter normalement, était significativement en faveur du bras TPF par rapport au bras PF.

Le temps médian avant la première détérioration de l'échelle de performances de l'OMS était significativement plus long dans le bras TPF que dans le bras PF. Le score d'intensité de la douleur s'est amélioré au cours du traitement dans les deux groupes, ce qui montre une gestion adéquate de la douleur.

- Chimiothérapie d'induction suivie d'une chimioradiothérapie (TAX324)

La sécurité et l'efficacité du docétaxel dans le traitement d'induction du carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETC) localement avancé ont été évaluées au cours d'une étude randomisée multicentrique ouverte de phase III (TAX324). Dans cette étude, 501 patients présentant un CETC localement avancé et un score de 0 ou 1 sur l'échelle de performances de l'OMS ont été randomisés dans l'un des deux bras. La population de l'étude incluait des patients dont la maladie était techniquement non résecable, des patients avec une faible probabilité de curabilité chirurgicale et des patients destinés à une préservation d'organe. L'évaluation de l'efficacité et de la sécurité a été basée exclusivement sur des critères de survie; le succès d'une préservation d'organe n'a pas été formellement évalué.

Les patients du bras docétaxel ont reçu 75 mg/m<sup>2</sup> de docétaxel (T) en perfusion intraveineuse le premier jour, suivis de 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine (P) administrés en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes à trois heures, suivis de 1000 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracile (F) par jour en perfusion intraveineuse continue du premier au quatrième jour. Les cycles ont été répétés toutes les trois semaines pendant trois cycles. Tous les patients n'ayant pas présenté de progression de la maladie devaient suivre une chimioradiothérapie (CRT) conformément au protocole (TPF/CRT). Les patients du bras comparateur ont reçu 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine (P) en perfusion intraveineuse de 30 minutes à trois heures le premier jour, suivis de 1000 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracile (F) par jour en perfusion intraveineuse continue du premier au cinquième jour. Les cycles ont été répétés toutes les trois semaines pendant trois cycles. Tous les patients n'ayant pas présenté de progression de la maladie devaient suivre une CRT conformément au protocole (PF/CRT).

Les patients des deux bras de traitement devaient suivre une CRT de sept semaines à l'issue de la chimiothérapie d'induction, avec un intervalle de minimum trois semaines et de maximum huit semaines après le début du dernier cycle (du 22<sup>e</sup> au 56<sup>e</sup> jour du dernier cycle). Durant la radiothérapie, du carboplatine (ASC 1,5) a été administré de façon hebdomadaire en perfusion intraveineuse d'une heure avec un maximum de sept doses. Les radiations ont été délivrées au moyen d'un équipement à mégavoltage utilisant un fractionnement quotidien unique (2 Gy par jour, cinq jours par semaine pendant sept semaines et pour une dose totale de 70-72 Gy). La chirurgie du site primitif de la maladie et/ou du cou pouvait être envisagée à tout moment à l'issue de la CRT. Tous les patients du bras docétaxel de l'étude ont reçu une prophylaxie antibiotique. La survie globale (SG), critère principal d'efficacité de cette étude, était significativement plus longue (test du log-rank, p = 0,0058) dans le bras contenant le docétaxel que dans le bras PF (SG médiane: 70,6 mois contre 30,1 mois, respectivement), avec une diminution du risque de mortalité de 30 % par rapport au bras PF (risque relatif (RR) = 0,70, intervalle de confiance (IC) à 95 % = 0,54-0,90) et un suivi médian global de 41,9 mois. La survie sans progression (SSP), critère secondaire, a montré une réduction de 29 % du risque de progression ou de décès et une amélioration de 22 mois de la SSP médiane (35,5 mois pour TPF et 13,1 mois pour PF). Ceci était également significatif sur le plan statistique avec un RR de 0,71; IC 95 % 0,56-0,90; test du log-rank p = 0,004. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau ci-dessous:

Efficacité du docétaxel en traitement d'induction du CETC localement avancé (analyse en intention de traiter)

Critère	Docétaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Survie globale médiane (mois) (IC 95 %)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Risque relatif (IC 95 %) *valeur du p	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
SSP médiane (mois) (IC 95 %)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 - 20,2)

Risque relatif (IC 95 %) **valeur du p	0,71 (0,56 - 0,90) 0,004	
Meilleure réponse globale (RC + RP) à la chimiothérapie (%) (IC 95 %)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***valeur du p	0,070	
Meilleure réponse globale (RC + RP) au traitement de l'étude [chimiothérapie +/- chimioradiothérapie] (%) (IC 95 %)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***valeur du p	0,209	

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

\*test du log-rank non ajusté

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

\*\*\*test du Chi<sup>2</sup>, non ajusté pour les comparaisons multiples

NA-Non applicable

#### 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/m<sup>2</sup>, 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  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  (terminale), respectivement, lorsqu'échantillonnés jusqu'à 24 heures. Une étude complémentaire évaluant la pharmacocinétique du docétaxel à des doses similaires (75 à 100 mg/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup> en perfusion d'une heure, la concentration plasmatique moyenne maximale a atteint 3,7 µg/ml, avec une ASC correspondante de 4,6 h.µg/ml. Les valeurs moyennes de la clairance corporelle totale et du volume de distribution à l'équilibre étaient égales à 21 l/h/m<sup>2</sup> et 113 l, respectivement. Les variations interindividuelles de la clairance corporelle totale étaient d'approximativement 50 %. La liaison du docétaxel aux protéines plasmatiques est supérieure à 95 %.

### Élimination

Une étude portant sur le docétaxel marqué au C<sup>14</sup> a été menée chez trois sujets cancéreux. Le docétaxel a été éliminé en sept jours dans les urines et les fèces, après un processus de métabolisme oxydatif lié au cytochrome P-450 du groupement ester tert-butylique. L'excrétion urinaire et fécale correspondait respectivement à environ 6 % et 75 % de la radioactivité administrée. Environ 80 % de la radioactivité retrouvée dans les fèces est excrétée au cours des 48 premières heures sous la forme d'un métabolite inactif principal et de trois métabolites inactifs secondaires 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 sur 577 patients. Les paramètres pharmacocinétiques estimés à l'aide du modèle étaient très proches de ceux qui avaient été déduits des études de phase I. La pharmacocinétique du docétaxel n'a pas été modifiée par l'âge ou le sexe du patient.

#### *Insuffisance hépatique*

Chez un nombre limité de patients (n = 23) avec des données de chimie clinique suggérant une insuffisance hépatique faible à modérée (ALAT, ASAT  $\geq$  1,5 fois la LSN et phosphatases alcalines  $\geq$  2,5 fois la LSN), la clairance totale a diminué de 27 % en moyenne (voir rubrique 4.2).

#### *Rétention hydrique*

La clairance du docétaxel n'a pas été modifiée chez les sujets présentant une rétention hydrique faible à modérée et il n'y a pas de données disponibles chez les sujets ayant une rétention hydrique sévère.

### Thérapie combinée

#### *Doxorubicine*

Utilisé en association, le docétaxel ne modifie ni la clairance de la doxorubicine, ni les concentrations plasmatiques du doxorubicinol (un métabolite de la doxorubicine). La pharmacocinétique du docétaxel, de la doxorubicine et du cyclophosphamide n'a pas été modifiée par leur co-administration.

#### *Capécitabine*

Une étude de phase I évaluant l'effet de la capécitabine sur la pharmacocinétique du docétaxel et réciproquement n'a démontré aucun effet de la capécitabine sur la pharmacocinétique du docétaxel

(C<sub>max</sub> et ASC) et aucun effet du docétaxel sur la pharmacocinétique du 5'-DFUR, un métabolite significatif de la capécitabine.

#### *Cisplatine*

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

#### *Cisplatine et 5-fluorouracil*

L'administration concomitante de docétaxel, de cisplatine et de 5-fluorouracile chez 12 patients présentant des tumeurs solides n'a pas influencé la pharmacocinétique de chaque médicament individuel.

#### *Prednisone et dexaméthasone*

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

#### *Prednisone*

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

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

Le docétaxel s'est révélé 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. Ni le test d'Ames ni l'essai de mutation génique CHO/HGPRT n'ont mis en évidence un effet mutagène du produit. Ces résultats concordent avec l'activité pharmacologique du docétaxel.

Des effets indésirables sur les testicules observés dans les études de toxicité chez les rongeurs suggèrent que le docétaxel pourrait altérer la fertilité masculine.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Acide citrique  
Povidone  
Polysorbate 80  
Ethanol 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**

*Flacons tels que conditionnés pour la vente:*  
2 ans.

#### *Après ouverture du flacon*

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

#### *Après addition dans la poche de perfusion*

D'un point de vue microbiologique, la solution diluée doit être immédiatement utilisée. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant l'utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas excéder 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

La stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion recommandée (50 mg/ml (5%) de solution de glucose pour perfusion ou 9 mg/ml (0,9%) de solution de chlorure de sodium pour perfusion) contenue dans le sac à perfusion, a été démontrée pendant 8 heures, à condition qu'elle soit conservée à une température ne dépassant pas 25°C dans des sacs non PVC (sac en PP, bouteille en PE) et pendant 3 jours conservées entre 2°C et 8°C, à l'abri de la lumière.

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

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière. Ne pas mettre au réfrigérateur, ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation après dilution du médicament, voir la 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 une capsule en aluminium avec un disque en polypropylène. Le flacon sera conditionné avec ou sans suremballage de protection en plastique.

##### *Conditionnements:*

Flacon unidose d'1 x 1 ml

Flacon unidose d'1 x 4 ml

Flacon unidose d'1 x 7 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Docetaxel EG est un agent antinéoplasique et, comme pour les autres composés potentiellement toxiques, la prudence doit être de rigueur lors de la manipulation et de la préparation des solutions de Docetaxel EG. Les agents cytotoxiques ne doivent être préparés pour administration que par le personnel qui a été formé pour manipuler de telles préparations en toute sécurité. Se référer aux instructions locales concernant les agents cytotoxiques avant de commencer. Le port de gants est recommandé.

En cas de contact cutané avec Docetaxel EG, il convient de rincer immédiatement et soigneusement la peau à l'eau et au savon. En cas de contact d'une muqueuse avec Docetaxel EG, il convient de rincer immédiatement et soigneusement la muqueuse à l'eau.

#### Préparation pour l'administration intraveineuse

##### *Préparation de la solution pour perfusion*

**NE PAS utiliser d'autres médicaments contenant du docétaxel se présentant sous 2 flacons (solution à diluer et solvant) avec ce médicament (Docetaxel EG 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion, qui se présente en un seul flacon).**

**Docetaxel EG 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion ne nécessite AUCUNE dilution préalable avec un solvant et est prêt à être ajouté à la solution pour perfusion.**

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

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

Plus d'un flacon de Docetaxel EG peut être nécessaire pour obtenir la dose requise pour des patients individuels. Extraire de façon aseptique le volume correspondant de 20 mg/ml de docétaxel du nombre approprié de flacons à l'aide d'une seringue graduée munie d'une aiguille.

**Dans un flacon de Docetaxel EG 20 mg/ml, la concentration de docétaxel est de 20 mg/ml.**

Par exemple, une dose de 140 mg de docétaxel nécessitera 7 ml de Docetaxel EG 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion.

Injecter le volume nécessaire de Docetaxel EG 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion en une injection unique (en une seule fois) dans une poche ou un flacon pour perfusion de 250 ml contenant une solution de glucose à 5 % ou une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

Si une dose supérieure à 190 mg de docétaxel est nécessaire, utiliser un volume plus important de vecteur de perfusion de sorte manière à ne pas dépasser une concentration de docétaxel de 0,74 mg/ml.

Mélanger manuellement la poche ou le flacon pour perfusion par rotation.

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

#### *Administration*

Pour les instructions d'administration, voir rubrique 4.2.

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

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EG (Eurogenerics) SA  
Esplanade Heysel b22  
1020 Bruxelles

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

1 ml: BE381114  
4 ml: BE381123  
7 ml: BE381132

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Résumé des caractéristiques du produit

Date de première autorisation: 19/11/2010

#### **10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte: 04/2024.

Date de mise à jour du texte: 02/2024.