

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Docefrez 20 mg poudre et solvant pour concentré pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon unidose de Docefrez 20 mg poudre contient 20 mg de docétaxel (anhydre).
Après reconstitution, 1 ml de concentré contient 24 mg de docétaxel.

Excipients : le solvant contient 35,4 % (w/w) d'éthanol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour concentré pour solution pour perfusion.

Poudre blanche lyophilisée.

Le solvant est une solution visqueuse, limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer du sein

Docefrez en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du

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

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

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

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

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

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

Cancer du poumon non à petites cellules

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

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

Cancer de la prostate

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

Cancer gastrique

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

Cancer des voies aéro-digestives supérieures

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie recommandée :

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

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

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

Cancer du sein :

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

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

En association au trastuzumab, la posologie recommandée de docétaxel est de 100 mg/m² toutes les 3 semaines, associé au trastuzumab administré toutes les semaines. Dans l'étude pivotale, la première perfusion de docétaxel a été effectuée le lendemain de la première administration de trastuzumab. Les cures suivantes de docétaxel ont été administrées immédiatement après la fin de la perfusion du trastuzumab si la dose précédente de trastuzumab avait été bien tolérée. Pour la posologie et le mode d'administration du trastuzumab, voir le résumé des caractéristiques du trastuzumab.

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

Cancer du poumon non à petites cellules :

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

Cancer de la prostate :

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

Cancer gastrique :

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

Cancer des voies aéro-digestives supérieures :

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

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX323)

Dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés et inopérables des voies aéro-digestives supérieures, la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² en perfusion de 1 heure, suivi de cisplatine à la posologie de 75 mg/m² en perfusion de 1 heure à J1, suivi de 5 fluorouracile à la posologie de 750 mg/m²/jour en perfusion continue sur 5 jours. Ce schéma est répété toutes les 3 semaines pendant 4 cycles. Après la chimiothérapie, les patients doivent être traités par radiothérapie.

- Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX324)

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

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

Ajustement posologique :

Généralités

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

Traitement adjuvant du cancer du sein

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

En association avec le cisplatine

Chez les patients ayant reçu une dose initiale de docétaxel à $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ en association au cisplatine, pour lesquels le nadir du nombre des plaquettes lors de la cure précédente était $<25.000/\text{mm}^3$, ou présentant une neutropénie fébrile, ou des toxicités sévères non hématologiques, la dose de docétaxel doit être réduite à $65 \text{ mg}/\text{m}^2$ lors des cycles suivants. Pour l'ajustement posologique du cisplatine, se reporter au résumé des caractéristiques du produit correspondant.

En association avec la capécitabine

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

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

En association avec le cisplatine et le 5 fluorouracile

Si un épisode de neutropénie compliquée (fébrile, prolongée ou infection neutropénique) survient malgré l'utilisation de G-CSF, la posologie de docétaxel devra être réduite de 75 à $60 \text{ mg}/\text{m}^2$. Si d'autres épisodes de neutropénie compliquée surviennent, la posologie de docétaxel devra être réduite de 60 à $45 \text{ mg}/\text{m}^2$.

En cas de thrombopénie de Grade 4, la posologie de docétaxel devra être réduite de 75 à $60 \text{ mg}/\text{m}^2$. Les administrations suivantes de docétaxel ne devront reprendre que si le nombre de polynucléaires neutrophiles est $>1500/\text{mm}^3$ et le nombre de plaquettes est $>100\,000/\text{mm}^3$. Si ces toxicités hématologiques persistent le traitement devra être arrêté (cf. paragraphe 4.4).

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

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

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

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

Populations à risque :

Patients avec insuffisance hépatique :

D'après les données pharmacocinétiques relatives au docétaxel à 100 mg/m² administré en monothérapie, la dose de docétaxel recommandée chez les patients ayant des transaminases (ALAT et/ou ASAT) supérieures à 1,5 fois la LSN ainsi que des phosphatases alcalines supérieures à 2,5 fois la LSN, est de 75 mg/m² (cf. paragraphes 4.4 et 5.2). Chez les patients ayant une bilirubinémie >LSN et/ou des ASAT et ALAT 3,5 fois supérieures à la LSN ainsi que des phosphatases alcalines supérieures à 6 fois la LSN, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne doit pas être administré sauf s'il est strictement indiqué. Dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique, en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile, l'étude pivotale a exclu les patients présentant un taux de transaminases (ASAT et/ou ALAT) >1,5 fois la LSN associé à des phosphatases alcalines >2,5 fois la LSN et un taux de bilirubine >1 fois la LSN : en conséquence pour ces patients, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne doit pas être administré sauf si il est strictement indiqué. On ne dispose d'aucune donnée sur les insuffisants hépatiques traités par le docétaxel en association dans les autres indications.

Populations pédiatriques :

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

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

Sujets âgés :

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

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

4.3 Contre-indications

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

Le docétaxel ne doit pas être utilisé chez les patients dont le nombre initial de neutrophiles est $<1500/\text{mm}^3$.

En l'absence de données disponibles, le docétaxel ne doit pas être administré aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf. paragraphes 4. 2 et 4.4).

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Hématologie

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

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

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

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

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

Réactions d'hypersensibilité

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

l'instauration d'un traitement symptomatique. Le docétaxel ne doit pas être réadministré aux patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité sévères.

Réactions cutanées

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

Rétention hydrique

Les patients présentant une rétention hydrique sévère telle que pleurésie, péricardite et ascite devront être particulièrement surveillés.

Patients avec insuffisance hépatique

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

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

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

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

Patients avec insuffisance rénale

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

Système nerveux

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

Toxicité cardiaque

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

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

Divers

Des mesures contraceptives doivent être prises par l'homme et la femme en cours de traitement et poursuivies par l'homme au moins 6 mois après la fin de la cure (cf. paragraphe 4.6).

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

Neutropénie compliquée

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

Effets gastro-intestinaux

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

Insuffisance cardiaque congestive

Les patientes doivent être surveillées pour des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive pendant le traitement et pendant la période de suivi.

Leucémie

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

Patientes présentant au moins 4 ganglions envahis

Le rapport bénéfice/risque de TAC chez les patientes ayant au moins 4 ganglions envahis n'a pas été complètement déterminé par l'analyse intermédiaire (cf. paragraphe 5.1.)

Sujets âgés

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

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

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

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

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

Ethanol

Ce médicament contient de petites quantités d'éthanol (alcool), moins de 100 mg par dose.

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

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

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

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

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

Le docétaxel doit être administré avec prudence chez les patients recevant simultanément des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, les inhibiteurs de protéase tels que le ritonavir, les antifongiques azolés tels que le kétoconazole ou l'itraconazole). Une étude d'interactions médicamenteuses réalisée chez des patients recevant du kétoconazole et du docétaxel a montré que la clairance du docétaxel était réduite de moitié par le kétoconazole, probablement parce que le métabolisme du docétaxel implique le CYP3A4 comme principale (unique) voie métabolique. Une diminution de la tolérance au docétaxel peut se produire, même à des doses plus faibles.

4.6 Grossesse et allaitement

L'innocuité du docétaxel n'a pas été établie chez la femme enceinte. Le docétaxel s'est révélé embryotoxique et fœtotoxique chez le lapin et le rat, et réduire la fertilité chez le rat. Comme d'autres médicaments cytotoxiques, le docétaxel peut entraîner des dommages fœtaux quand il est administré à la femme enceinte. Par conséquent, le docétaxel ne doit pas être administré chez la femme enceinte, sauf indication claire.

Femmes en âge de procréer/contraception :

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

Une mesure contraceptive efficace doit être utilisée pendant le traitement.

Dans des études non cliniques, le docétaxel présente des effets génotoxiques et peut altérer la fertilité masculine (cf. paragraphe 5.3).

Il est donc déconseillé aux hommes traités par docétaxel de concevoir un enfant pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après son arrêt. Il leur est également recommandé d'envisager la conservation de sperme avant le traitement.

Allaitement :

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

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

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

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

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

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

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

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

Affections du système immunitaire :

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

Affections du système nerveux :

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

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

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

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

Docéprez 100 mg/m² en monothérapie

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

système lymphatique	Anémie (G3/4: 8,9%); Neutropénie fébrile		
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4: 5,3%)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie		
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3: 4,1%); Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 4%) ; Dysgueusie (sévère 0,07%)		
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 0,7%)	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires		Hypotension; Hypertension; Hémorragie	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée (sévère : 2,7%)		
Affections gastro-intestinales	Stomatite (G3/4: 5,3%); Diarrhée (G3/4: 4%); Nausées (G3/4: 4%); Vomissements (G3/4: 3%)	Constipation (sévère: 0,2%); Douleur abdominale (sévère: 1%); Hémorragies gastro-intestinales (sévère: 0,3%)	Œsophagite (sévère: 0,4%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Réactions cutanées (G3/4: 5,9%); Altération des ongles (sévère : 2,6%)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (sévère : 1,4%)	Arthralgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique (sévère: 6,5%); Asthénie (sévère: 11,2%); Douleurs	Réaction au site d'injection; Douleur thoracique d'origine non cardiaque (sévère: 0,4%)	
Investigations		Elévation de la bilirubine (G3/4 <5%); Elévation des phosphatases alcalines (G3/4 <4%); Elévation des ASAT (G3/4 <3%); Elévation des ALAT (G3/4 <2%)	

Affections hématologiques et du système lymphatique :

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

Affections du système nerveux :

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

Affections de la peau et du tissu sous- :

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

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

Docéfrez 75 mg/m² en monothérapie

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

Docefrez 75 mg/m² en association avec la doxorubicine

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

Docefrez 75 mg/m² en association avec le cisplatine

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

Docéfrez 100 mg/m² en association avec le trastuzumab

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

Affections cardiaques :

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

Affections hématologiques et du système lymphatique :

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

Docefrez 75 mg/m² en association avec la capécitabine

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

Docefrez 75 mg/m² en association avec la prednisone ou la prednisolone

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

Traitement adjuvant avec docétaxel 75 mg/m² en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide chez des patients avec cancer du sein avec envahissement ganglionnaire (TAX316) et sans envahissement ganglionnaire (GEICAM 9805) – données poolées

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (G3/4: 10,0%); Fièvre (G3/4: non déterminé); Œdème périphérique (G3/4: 0,2%)		
Investigations		Prise de poids (G3/4: 0%); Perte de poids (G3/4: 0,2%)	

Affections du système nerveux :

Sur 83 patientes ayant présenté une neuropathie sensitive périphérique à la fin de la chimiothérapie, les troubles neurosensoriels persistaient encore chez 12 patientes après le suivi.

Affections cardiaques :

Une insuffisance cardiaque congestive a été rapportée chez 18 des 1276 patientes pendant la période de suivi. Dans l'étude des cancers avec envahissement ganglionnaire (TAX 316), une patiente dans chaque bras est décédée à cause d'une insuffisance cardiaque.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Sur les 736 patientes ayant présenté une alopecie à la fin de la chimiothérapie, l'alopecie persistait encore chez 25 patientes après le suivi.

Affections des organes de reproduction et du sein :

Sur les 251 patientes ayant présenté une aménorrhée à la fin de la chimiothérapie, l'aménorrhée persistait encore chez 140 patientes après le suivi.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Sur les 112 patientes ayant présenté un œdème périphérique à la fin de la chimiothérapie, l'œdème périphérique persistait encore chez 18 patientes après le suivi dans l'étude TAX 316, alors que, sur les 5 patientes ayant présenté un lymphoedème à la fin de la chimiothérapie, le lymphoedème persistait encore chez 4 patientes après le suivi dans l'étude GEICAM 9805.

Leucémie aigue / Syndrome myélodysplasique

Après un suivi médian de 77 mois, sur 532 patientes, une a présenté une leucémie aigue sur 532 patients (0,2%) ayant reçu l'association docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide dans l'étude GEICAM 9805. Aucun cas n'a été rapporté chez des patientes ayant reçu l'association fluoruracile, doxorubicine et cyclophosphamide. Aucun syndrome myélodysplasique n'a été diagnostiqué dans l'un des deux groupes de traitement.

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

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

	Sans prophylaxie primaire par G-CSF (n=111) n(%)	Avec prophylaxie primaire par G-CSF (n=421) n(%)
Neutropénie (Grade 4)	104 (93,7)	135 (32,1)

Neutropénie fébrile	28 (25,2)	23 (5,5)
Infection neutropénique	14 (12,6)	21 (5,0)
Infection neutropénique (Grade 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Docéfrez 75 mg/m² en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile dans l'adénocarcinome gastrique

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

Affections hématologiques et du système lymphatique:

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

Docéfrez 75 mg/m² en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX323)

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

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

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

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

Autres effets indésirables observés après la mise sur le marché :

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

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

Affections hématologiques et du système lymphatique :

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

Affections du système immunitaire :

Quelques cas de chocs anaphylactiques parfois fatals ont été rapportés.

Affections du système nerveux :

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

Affections oculaires :

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

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

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

Affections cardiaques :

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

Affections vasculaires :

Des effets thrombo-emboliques veineux ont rarement été rapportés.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

De rares cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë, de pneumopathie interstitielle et une fibrose pulmonaire ont été rarement rapportés. De rares cas de pneumopathie radique ont été rapportés chez les patients recevant une radiothérapie concomitante.

Affections gastro- :

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

Affections hépatobiliaires :

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

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

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : taxanes - Code ATC : L01CD 02

Données précliniques

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

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

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

Données cliniques

Cancer du sein

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

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

L'utilisation de docétrez en traitement adjuvant chez des patientes présentant un cancer du sein opérable avec envahissement ganglionnaire et un indice de performance de Karnofsky supérieur ou égal à 80%, ayant entre 18 et 70 ans, s'appuie sur une étude randomisée multicentrique ouverte. Après stratification selon le nombre de ganglions lymphatiques envahis (1-3,4+), 1491 patientes ont été randomisées et ont reçu soit docétrez 75 mg/m² administré une heure après 50 mg/m² de doxorubicine et 500 mg/m² de cyclophosphamide (bras TAC), soit 50 mg/m² de doxorubicine suivie par 500 mg/m² de fluorouracile et 500 mg/m² de cyclophosphamide (bras FAC). Les deux traitements ont été administrés toutes les 3 semaines pendant 6 cycles. Le docétrez a été administré en perfusion d'une heure, les autres médicaments ayant été administrés en bolus intraveineux le premier jour. Du G-CSF a été administré en prophylaxie secondaire chez les patientes ayant présenté une neutropénie compliquée (une neutropénie fébrile, une neutropénie prolongée ou une infection). Les patientes du bras TAC ont reçu une prophylaxie antibiotique par 500 mg de ciprofloxacine par voie orale deux fois par jour pendant 10 jours, en commençant le 5^{ème} jour de chaque cycle, ou équivalent. Dans les deux bras, après le dernier cycle de chimiothérapie, les patientes présentant des récepteurs positifs aux estrogènes et/ou à la progestérone ont reçu 20 mg par jour de tamoxifène pendant 5 ans. Une radiothérapie adjuvante a été prescrite suivant les recommandations en vigueur dans les centres participants et a été administré à 69% des patientes du bras TAC et 72% des patientes du bras FAC. Une analyse intermédiaire a été réalisée après un suivi médian de 55 mois. Une survie sans rechute significativement plus longue dans le bras TAC par rapport au bras FAC a été démontrée. L'incidence des rechutes à 5 ans a été diminuée dans le bras TAC par rapport au bras FAC (25% versus 32% respectivement), soit une réduction du risque absolu de rechute de 7% (p = 0,001). La survie globale à 5 ans a été significativement augmentée dans le bras TAC par rapport au bras FAC (87% versus 81% respectivement), soit une réduction du risque absolu de décès de 6% (p = 0,008). Des sous-groupes des patientes traitées par TAC, stratifiés selon des facteurs pronostics majeurs définis prospectivement ont été analysés.

Sous-groupe de patientes	Nombre de patientes	Survie sans rechute			Survie globale		
		Risque relatif*	IC 95%	p =	Risque relatif*	IC 95%	p =
No de ganglions envahis							
Total	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

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

Le bénéfice de l'utilisation de TAC n'a pas été démontré par l'analyse intermédiaire chez les patientes présentant 4 ganglions envahis ou plus (37% de la population). L'effet du traitement TAC semble moins prononcé que chez les patientes présentant 1 à 3 ganglions envahis. Le rapport bénéfice/risque n'a pas été complètement déterminé par cette analyse pour les patientes présentant 4 ganglions envahis ou plus.

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

L'utilisation de docétaxel dans le traitement adjuvant des patientes atteintes d'un cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire éligible à une chimiothérapie s'appuie sur les données d'une étude multicentrique ouverte randomisée. 1060 patientes ont été randomisées pour recevoir soit Docétaxel 75 mg/m² administré une heure après 50 mg/m² de doxorubicine et 500 mg/m² de cyclophosphamide (539 patientes dans le bras TAC), soit doxorubicine 50 mg/m² suivie par 500 mg/m² de fluorouracile et 500 mg/m² de cyclophosphamide (521 patientes dans le bras FAC). Ces patientes présentaient un cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire avec un haut risque de rechute selon les critères de St Gallen de 1998 (taille tumorale >2cm et/ou RE négatif et RP négatif et/ou un grade histologique élevé (grade 2 à 3) et/ou âge <35 ans). Les deux traitements ont été administrés toutes les 3 semaines pendant 6 cycles. Docétaxel a été administré en perfusion d'une heure, les autres médicaments ayant été administrés en bolus intraveineux le premier jour toutes les trois semaines. Une prophylaxie primaire par G-CSF a été recommandée dans le bras TAC après randomisation de 230 patientes. L'incidence des neutropénies Grade 4, des neutropénies fébriles, et des infections neutropéniques a été diminuée chez les patientes ayant reçu une prophylaxie primaire par G-CSF (voir rubrique 4.8). Dans chacun des bras, après le dernier cycle de chimiothérapie, les patientes ayant des tumeurs RE⁺ et/ou RP⁺ ont reçu 20mg tamoxifène une fois par jour pendant 5 ans. Une radiothérapie adjuvante a été administrée selon les recommandations en vigueur dans les différents centres investigateurs et a été donnée chez 57,3% des patientes ayant reçu le protocole TAC et chez 51,2% des patientes ayant reçu le protocole FAC. La médiane de suivi a été de 77 mois. Une survie sans rechute significativement plus longue dans le bras TAC par rapport au bras FAC a été démontrée. Les patientes traitées par TAC ont eu 32% de réduction de l'incidence de rechute comparée à celle observée chez les patientes traitées par FAC (hazard ratio=0,68, 95% IC (0,49-0,93), p=0,01). La survie globale (SG) était également plus longue dans le bras TAC, avec une réduction du risque de décès de 24% chez les patientes traitées par TAC, par rapport au bras FAC (hazard ratio=0,76, 95% IC (0,46-1,26) p=0,29). Cependant la distribution de la survie globale n'a pas montré de différence significative dans les 2 groupes. Les résultats ont été analysés en sous-groupe selon les facteurs de pronostic majeurs pré-définis des patientes traitées par TAC (voir tableau ci-dessous) :

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

Survie sans progression			
Sous-groupe de patientes	Nombre de patients dans le groupe TAC	Hazard ratio*	95% CI
Globale	539	0,68	0,49-0,93
Age Catégorie 1			
<50 ans	260	0,67	0,43-1,05
≥50 ans	279	0,67	0,43-1,05
Age Catégorie 2			
<35 ans	42	0,31	0,11-0,89
≥35 ans	497	0,73	0,52-1,01
Statut des récepteurs hormonaux			
Négatif	195	0,7	0,45-1,1
Positif	344	0,62	0,4-0,97
Taille tumorale			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1

>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Grade histologique			
Grade1 (inclus grade non évalué)	64	0,79	0,24-2,6
Grade 2	216	0,77	0,46-1,3
Grade 3	259	0,59	0,39-0,9
Statut ménopausale			
Pré-ménopause	285	0,64	0,40-1
Post-ménopause	254	0,72	0,47-1,12

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

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

	TAC	FAC	Hazard ratio (TAC/FAC)	
Sous-groupes	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	Valeur de p
Conformité à l'indication d'une chimiothérapie ^a				
Non	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Oui	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide

FAC = 5-fluorouracile, doxorubicine et cyclophosphamide

IC = intervalle de confiance; RE = récepteurs aux oestrogènes

RP = récepteurs à la progestérone

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

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

Docefrez en monothérapie

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

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

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

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

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

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

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

Docefrez en association à la doxorubicine

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

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

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

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

Docefrez en association avec le trastuzumab

Le docétaxel en association avec le trastuzumab a été évalué chez des patientes présentant un cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, n'ayant pas reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Cent quatre-vingt six patientes ont été randomisées pour recevoir du docétaxel (100 mg/m²) avec ou sans trastuzumab ; 60% des patientes avaient reçu une chimiothérapie

adjuvante à base d'anthracycline. Le docétaxel associé au trastuzumab a été efficace chez les patientes qu'elles aient, auparavant, reçu ou non des anthracyclines en traitement adjuvant. Dans cet essai pivot, la principale méthode utilisée pour déterminer la positivité de HER2 a été l'immunohistochimie (IHC). Pour une minorité de patientes, c'est la Fluorescence in-situ Hybridation (FISH) qui a été utilisée. Dans cette étude 87% des patientes étaient IHC 3+, et 95% des patientes incluses étaient IHC 3+ et/ou FISH positive. Les résultats de l'efficacité sont résumés dans le tableau suivant :

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

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

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

² Médiane de survie estimée

Docéfrez en association avec la capécitabine

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

Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules

Patients ayant reçu une chimiothérapie antérieure avec ou sans radiothérapie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cancer de la prostate

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

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

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

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

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

[†] test log rank stratifié

*Seuil de signification statistique = 0,0175

**PSA: antigène spécifique de la prostate

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

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

Adénocarcinome gastrique

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

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

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

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

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

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

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

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

*test log rank stratifié

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

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

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

Cancers des voies aéro-digestives supérieures

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX323)

L'efficacité et la tolérance du docétaxel en traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures (VADS) ont été évaluées au cours d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert (TAX 323). Dans cette étude, 358 patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS, localement avancé et inopérable, et un état général (échelle OMS) de 0 ou 1, étaient randomisés dans l'un des deux bras de traitement. Les patients du bras docétaxel ont reçu du docétaxel (T) 75 mg/m² suivi de cisplatine (P) 75 mg/m² suivi de 5-fluorouracile (F) 750 mg/m²/jour en perfusion continue pendant 5 jours. Ce schéma était administré toutes les 3 semaines à raison de 4 cycles sous réserve qu'une réponse au moins mineure ($\geq 25\%$ de

réduction de la taille bidimensionnelle de la tumeur) ait été observée après 2 cycles. Les patients dont la tumeur n'a pas progressé à la fin de la chimiothérapie ont débuté entre 4 et 7 semaines après celle-ci une radiothérapie (RT) d'une durée de 7 semaines, conformément aux recommandations en vigueur dans les centres participants (TPF/RT). Les patients du bras comparateur ont reçu du cisplatine (P) 100 mg/m² suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m²/jour en perfusion continue pendant 5 jours. Ce schéma était administré toutes les 3 semaines à raison de 4 cycles sous réserve qu'une réponse au moins mineure (≥ 25 % de réduction de la taille bidimensionnelle de la tumeur) ait été observée après 2 cycles.

Les patients dont la tumeur n'a pas progressé à la fin de la chimiothérapie, ont débuté entre 4 et 7 semaines après celle-ci, une radiothérapie (RT) d'une durée de 7 semaines, conformément aux recommandations en vigueur dans les centres participants (PF/RT).

La radiothérapie locorégionale est réalisée soit par radiothérapie conventionnelle (1,8 Gy-2,0 Gy par jour, 5 jours par semaine, pour une dose totale de 66 à 70 Gy), soit par radiothérapie accélérée/hyperfractionnée (2 fois par jour, avec un minimum de 6 heures entre 2 séances, 5 jours par semaine). Un total de 70 Gy était recommandé pour la radiothérapie accélérée et 74 Gy pour la radiothérapie hyperfractionnée. Une chirurgie était autorisée après la chimiothérapie, avant ou après la radiothérapie. Les patients dans le bras TPF ont reçu une prophylaxie antibiotique par ciprofloxacine 500 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 10 jours, en commençant le 5^{ème} jour de chaque cycle ou équivalent. La survie sans progression (SSP), critère principal de cette étude, a été significativement plus longue dans le bras TPF par rapport au bras PF, $p = 0,0042$ (médiane : 11,4 mois versus 8,3 mois respectivement) avec un suivi global médian de 33,7 mois.

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

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

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

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

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

**Test Logrank * Test du Chi²

Paramètres de qualité de vie

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

Paramètres de bénéfices cliniques

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

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

- Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX324)

L'efficacité et la tolérance du docétaxel en traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des voies aérodigestives supérieures (VADS) ont été évaluées au cours d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert (TAX324). Dans cette étude, 501 patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des VADS et un état général (échelle OMS) de 0 ou 1, étaient randomisés dans l'un des deux bras de traitement. La population de l'étude incluait des patients dont la tumeur était techniquement non résécable, des patients avec une faible probabilité de curabilité chirurgicale et des patients destinés à une préservation d'organe.

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance s'est intéressée exclusivement aux critères de survie ; le succès d'une préservation d'organe n'a pas été formellement évalué. Les patients du bras docétaxel ont reçu du docétaxel (T) 75 mg/m² en perfusion intraveineuse à J1 suivi de cisplatine (P) 100 mg/m² administré en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m²/jour en perfusion intraveineuse continue de J1 à J4. Les cycles étaient répétés toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Tous les patients n'ayant pas présenté de progression de la maladie devaient recevoir une chimioradiothérapie (CRT) conformément au protocole (TPF/CRT). Les patients du bras comparateur ont reçu du cisplatine (P) 100 mg/m² à J1 en perfusion intraveineuse de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m²/jour en perfusion intraveineuse continue de J1 à J5. Les cycles étaient répétés toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Tous les patients n'ayant pas présenté de progression de la maladie devaient recevoir une chimioradiothérapie (CRT) conformément au protocole (PF/CRT).

Les patients des deux bras de traitement devaient recevoir 7 semaines de CRT à l'issue de la chimiothérapie d'induction, avec un intervalle minimum de 3 semaines et pas plus de 8 semaines après le début du dernier cycle (de J22 à J56 du dernier cycle). Durant la radiothérapie, du carboplatine (AUC 1,5) était administré de façon hebdomadaire en perfusion intraveineuse d'une heure pour un maximum de 7 doses. L'irradiation était délivrée au moyen d'un équipement à mégavoltage utilisant un fractionnement conventionnel (2 Gy par jour, 5 jours par semaine pendant 7 semaines et pour une dose totale 70-72 Gy). La chirurgie du site primitif de la tumeur et/ou du cou pouvait être envisagée à tout moment à l'issue de la CRT. Tous les patients du bras docétaxel de l'étude ont reçu une prophylaxie antibiotique. La survie globale (SG), critère d'évaluation principal de cette étude, était significativement plus longue (test du log-rank, $p = 0,0058$) dans le bras contenant le docétaxel que dans le bras PF (SG médiane : 70,6 mois versus 30,1 mois respectivement), avec une réduction de 30% du risque de mortalité comparé au bras PF (risque relatif (RR) = 0,70, intervalle de confiance à 95% (95% IC) = 0,54-0,90) et un suivi global médian de 41,9 mois. La survie sans progression (SSP), critère d'évaluation secondaire, a montré une réduction de 29% du risque de progression ou de décès et une amélioration de 22 mois de la SSP médiane (35,5 mois pour TPF et 13,1 mois pour PF). La significativité statistique était atteinte avec un RR = 0,71 ; 95%IC 0,56-0,90 ; log-rank test, $p = 0,004$. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau ci-dessous.

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

Critère d'évaluation	Docétaxel + Cis + 5-FU N = 255	Cis + 5-FU N = 246
Survie globale médiane (mois) (95% IC)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Risque relatif (95% IC)	0,70 (0,54-0,90)	
*valeur de p	0,0058	
Médiane de survie sans progression (mois) (95% IC)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Risque relatif (95% IC)	0,71 (0,56-0,90)	
** valeur de p	0,004	
Réponse objective à la chimiothérapie (RC + RP) (%) (95% IC)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***valeur de p	0,070	
Réponse objective au traitement (RC + RP) [chimiothérapie +/- chimioradiothérapie] (%) (95% IC)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***valeur de p	0,209	

Un risque relatif inférieur à 1 est en faveur de docétaxel +cisplatine+5-fluorouracile * test du log-rank non ajusté

** test Log-rank non ajusté, non ; ajusté pour les comparaisons multiples *** test du Chi², non ajusté pour : les comparaisons multiples

NA Non atteint

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel ont été évalués chez des patients cancéreux après administration d'une dose de 20 à 115 mg/m², dans des essais de phase I. La cinétique du docétaxel est indépendante de la dose et correspond à un modèle à trois compartiments, avec des demi-vies de 4 mn, 36 mn et 11,1 heures pour les phases α , β et γ , respectivement. La phase tardive est due en partie à une sortie relativement lente du docétaxel du compartiment périphérique. Après administration d'une dose de 100 mg/m², sous forme d'une perfusion d'une heure, la concentration plasmatique moyenne atteint 3,7 µg/ml, avec une aire sous la courbe (AUC) de 4,6 h.µg/ml. Les valeurs moyennes de la clairance totale et du volume de distribution à l'équilibre étaient respectivement égales à 21 l/h/m² et 113 l. Les variations interindividuelles de la clairance totale étaient approximativement de 50%. Le docétaxel se lie à plus de 95% aux protéines plasmatiques.

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

Une analyse pharmacocinétique a été réalisée sur une population de 577 patients. Les paramètres pharmacocinétiques estimés à l'aide du modèle étaient très proches de ceux qui avaient été déduits des essais de phase I. Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel n'ont pas varié en fonction de l'âge ni du sexe. Chez quelques sujets (n = 23) présentant une élévation modérée des taux d'ALAT et/ou d'ASAT ($\geq 1,5$ fois la LSN) et des taux de phosphatases alcalines ($\geq 2,5$ fois la LSN), la clairance corporelle totale moyenne a diminué de 27% (cf. paragraphe 4.2). La clairance du docétaxel n'était pas modifiée chez les sujets présentant une rétention hydrique faible à modérée et il n'y a aucune donnée disponible chez les sujets ayant une rétention hydrique sévère.

Utilisé en association, le docétaxel ne modifie ni la clairance de la doxorubicine, ni le niveau plasmatique du doxorubicinol (un métabolite de la doxorubicine). Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel, de la doxorubicine et du cyclophosphamide ne sont pas modifiés par leur co-administration.

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

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

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Solvant :

Éthanol, anhydre
Polysorbate 80

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux

mentionnés dans la rubrique 6.6.

Ne pas utiliser d'équipement ou de dispositif en PVC. Docefrez est incompatible avec les équipements ou dispositifs en PVC.

6.3 Durée de conservation

Flacon

24 mois -

Solution reconstituée

La solution reconstituée contient 24 mg/ml de docétaxel et doit être utilisée immédiatement après reconstitution.

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée est démontrée sur une période de 8 heures lorsque conservée à une température entre 2 °C et 8 °C ou à une température ne dépassant pas 25 °C et pour une période de 4 heures pour la solution finale conservée à une température ne dépassant pas 25 °C.

D'un point de vue microbiologique la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation avant l'utilisation sont la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température entre 2 °C et 8 °C, à moins que la reconstitution et la dilution ultérieure aient été réalisées dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Docefrez 20 mg poudre et solvant pour concentré pour solution pour perfusion

Flacon de poudre :

Flacon en verre incolore, type 1, de 5 ml avec un bouchon en caoutchouc bromobutyl gris, recouvert d'une capsule en aluminium vert foncé.

Flacon de solvant :

Flacon en verre incolore, type 1, de 1 ml avec un bouchon en caoutchouc bromobutyl gris, recouvert de 2 capsules en aluminium bleu foncé.

Chaque carton contient:

- un flacon unidose de poudre avec 20 mg de docétaxel (plus 22 % de survolume : 24,4 mg), et
- un flacon unidose de solvant avec 1 ml de solvant pour Docefrez

Les survolumes permettent d'assurer qu'après dilution avec la totalité du flacon de solvant accompagnant, le volume minimal extractible de la solution concentrée reconstituée et contenant 20 mg ou 80 mg de docétaxel, respectivement, puisse être extrait du flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Docétaxel est un agent antinéoplasique et, comme tous les autres composés potentiellement cytotoxiques, doit être manipulé et préparé avec précaution. Il est nécessaire d'appliquer une technique aseptique appropriée pour les étapes suivantes:

Lorsque la poudre Docétaxel, la solution concentrée reconstituée, ou la solution pour infusion entre en contact avec la peau, se laver immédiatement et soigneusement les mains ou autres parties du corps à l'eau et au savon. Lorsque la poudre Docétaxel, la solution concentrée reconstituée, ou la solution pour infusion entre en contact avec les muqueuses, rincer la zone affectée immédiatement et soigneusement à l'eau.

La solution concentrée reconstituée et la solution pour infusion doivent toutes deux être soumises à une inspection visuelle avant utilisation. Toute solution contenant un précipité doit être éliminée.

Ne pas utiliser d'équipement ou de dispositif en PVC. Docefrez est incompatible avec les équipements ou dispositifs en PVC.

Docefrez poudre et solvant pour concentré pour solution pour perfusion, à usage unique.

Instructions pour la reconstitution

Il faudra utiliser parfois plus d'un flacon pour obtenir la dose prescrite au patient. Par exemple, une dose de 140 mg de docétaxel nécessiterait un emballage de 80 mg et trois autres de 20 mg. Laisser reposer le nombre requis de flacons contenant la poudre Docefrez pendant 5 minutes à température ambiante, pour atteindre une température entre 15 °C et 25 °C.

Utiliser une seringue munie d'une aiguille pour extraire la totalité du contenu du bon flacon de solvant pour Docefrez et pour l'injecter dans les flacons respectifs de poudre Docefrez.

Après avoir retiré l'aiguille, bien agiter pour l'entière solubilisation de la poudre (la poudre sera dissoute en moins de 90 secondes).

La solution reconstituée contient environ 24 mg/ml de docétaxel et doit être utilisée immédiatement après reconstitution.

Préparation de la solution pour la reconstitution : chaque flacon contient un volume extractible d'environ 0,84 ml de concentré, correspondant à environ 20 mg de docétaxel.

Utiliser une seringue graduée munie d'une aiguille pour extraire (du nombre approprié de flacons) le volume de concentré (24 mg/ml de docétaxel) qui correspond à la posologie requise (mg) pour le patient.

Injecter ce volume de concentré dans une poche ou un flacon de 250 ml, contenant une solution de glucose de 50 mg/ml (5 %) ou une solution de chlorure de sodium de 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion.

Si une dose supérieure à 200 mg de docétaxel est requise, utiliser un plus grand volume de vecteur de perfusion afin de ne pas excéder une concentration de 0,74 mg/ml de docétaxel dans la solution finale pour perfusion.

Mélanger manuellement la poche ou le flacon en l'agitant (par balancement).

Mode d'administration

La solution pour perfusion de docétaxel doit être utilisée dans les 4 heures et doit être administrée de façon aseptique en perfusion d'une heure à température ambiante et conditions normales d'éclairage.

Élimination

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas
Tél.: +31-23-5685501
Fax: +31-23-5685505

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/10/630/001

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

Date de première autorisation: 10 mai 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Docefrez 80 mg poudre et solvant pour concentré pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon unidosé de Docefrez 80 mg de poudre contient 80 mg de docétaxel (anhydre).
Après reconstitution, 1 ml de concentré contient 24 mg de docétaxel.

Excipients : le solvant contient 35,4 % (w/w) d'éthanol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour concentré pour solution pour perfusion.

Poudre blanche lyophilisée.

Le solvant est une solution visqueuse, limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer du sein

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

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

Pour des patients opérables ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire, le traitement adjuvant devra être restreint aux patients éligibles à une chimiothérapie selon les critères internationalement établis pour le traitement initial du cancer du sein précoce (voir rubrique 5.1).

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

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

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

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

Cancer du poumon non à petites cellules

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

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

Cancer de la prostate

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

Cancer gastrique

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

Cancer des voies aéro-digestives supérieures

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie recommandée :

Dans les cancers du sein, du poumon non à petites cellules, gastrique et des voies aéro-digestives supérieures, et sauf contre-indication, une prémédication par un corticoïde oral peut être utilisée, tel que la dexaméthasone à raison de 16 mg par jour (par exemple: 8 mg 2 fois par jour) pendant 3 jours en commençant la veille de la perfusion du docétaxel (cf. paragraphe 4.4). Une prophylaxie par G-CSF peut être utilisée pour diminuer le risque de toxicité hématologique. Dans le cancer de la prostate, compte tenu de l'utilisation concomitante de prednisone ou de prednisolone, la prémédication orale de dexaméthasone recommandée est de 8 mg, 12 heures, 3 heures et 1 heure avant la perfusion de docétaxel (cf. paragraphe 4.4).

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

Cancer du sein

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

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

En association au trastuzumab, la posologie recommandée de docétaxel est de 100 mg/m² toutes les 3 semaines, associé au trastuzumab administré toutes les semaines. Dans l'étude pivotale, la première perfusion de docétaxel a été effectuée le lendemain de la première administration de trastuzumab. Les cures suivantes de docétaxel ont été administrées immédiatement après la fin de la perfusion du trastuzumab si la dose précédente de trastuzumab avait été bien tolérée. Pour la posologie et le mode d'administration du trastuzumab, voir le résumé des caractéristiques du trastuzumab.

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

Cancer du poumon non à petites cellules :

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

Cancer de la prostate :

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

Cancer gastrique :

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

Cancer des voies aéro-digestives supérieures :

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

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX323)

Dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés et inopérables des voies aéro-digestives supérieures, la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² en perfusion de 1 heure, suivi de cisplatine à la posologie de 75 mg/m² en perfusion de 1 heure à J1, suivi de 5-fluorouracile à la posologie de 750 mg/m²/jour en perfusion continue sur 5 jours. Ce schéma est répété toutes les 3 semaines pendant 4 cycles. Après la chimiothérapie, les patients doivent être traités par radiothérapie.

- Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX324)

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

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

Ajustement posologique :

Généralités

Le docétaxel ne doit pas être administré tant que le nombre de neutrophiles est inférieur à 1500/mm³. Chez les patientes ayant présenté, pendant le traitement par le docétaxel, une neutropénie fébrile, un nombre de polynucléaires neutrophiles <500/mm³ pendant plus d'une semaine, des réactions cutanées sévères ou répétées ou une neuropathie périphérique sévère, la dose de docétaxel doit être réduite de 100 mg/m² à 75 mg/m² et/ou de 75 à 60 mg/m². Si ces réactions persistent à 60 mg/m², le traitement doit être interrompu.

Traitement adjuvant du cancer du sein

Une prophylaxie primaire par G-CSF doit être considérée, chez les patientes qui reçoivent docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide (TAC) en traitement adjuvant pour leur cancer du sein. Les patientes présentant une neutropénie fébrile et/ou une infection neutropénique, doivent avoir une réduction de dose de docétaxel à 60 mg/m² pour tous les cycles ultérieurs (voir rubriques 4.4 et 4.8). Pour les patientes présentant une stomatite de grade 3 ou 4, la dose de docétaxel devrait être diminuée à 60 mg/m².

En association avec le cisplatine:

Chez les patients ayant reçu une dose initiale de docétaxel à 75 mg/m² en association au cisplatine, pour lesquels le nadir du nombre des plaquettes lors de la cure précédente était <25.000/mm³, ou présentant une neutropénie fébrile, ou des toxicités sévères non hématologiques, la dose de docétaxel doit être réduite à 65 mg/m² lors des cycles suivants. Pour l'ajustement posologique du cisplatine, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant.

En association avec la capécitabine:

Pour l'ajustement posologique de la capécitabine, voir son résumé des caractéristiques du produit.

- Chez les patients qui présentent une première apparition de toxicité de Grade 2, qui persiste jusqu'à l'administration suivante de docétaxel/capécitabine, retarder le traitement jusqu'au retour au Grade 0-1, puis continuer à 100% des posologies initiales
- Chez les patients qui présentent une 2^{ème} apparition de toxicité de Grade 2 ou une 1^{ère} apparition de toxicité de Grade 3, quel que soit le stade du cycle de traitement, retarder le traitement jusqu'au retour au Grade 0-1, puis reprendre le traitement avec 55 mg/m² de docétaxel.
- Pour toute apparition ultérieure de toxicité, ou toute toxicité de Grade 4, arrêter le traitement par docétaxel.

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

En association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile :

Si un épisode de neutropénie compliquée (fébrile, prolongée ou infection neutropénique) survient malgré l'utilisation de G-CSF, la posologie de docétaxel devra être réduite de 75 à 60 mg/m². Si d'autres épisodes de neutropénie compliquée surviennent, la posologie de docétaxel devra être réduite de 60 à 45 mg/m².

En cas de thrombopénie de grade 4, la posologie de docétaxel devra être réduite de 75 à 60 mg/m².

Les administrations suivantes de docétaxel ne devront reprendre que si le nombre de polynucléaires neutrophiles est >1500/mm³ et le nombre de plaquettes est >100 000/mm³. Si ces toxicités hématologiques persistent le traitement devra être arrêté (cf. paragraphe 4.4).

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

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

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

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

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

Populations à risque :

Patients avec insuffisance hépatique: D'après les données pharmacocinétiques relatives au docétaxel à 100 mg/m² administré en monothérapie, la dose de docétaxel recommandée chez les patients ayant des transaminases (ALAT et/ou ASAT) supérieures à 1,5 fois la LSN ainsi que des phosphatases alcalines supérieures à 2,5 fois la LSN, est de 75 mg/m² (cf. paragraphes 4.4 et 5.2). Chez les patients ayant une bilirubinémie >LSN et/ou des ASAT et ALAT 3,5 fois supérieures à la LSN ainsi que des phosphatases alcalines supérieures à 6 fois la LSN, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne doit pas être administré sauf s'il est strictement indiqué. Dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile, l'étude pivotale a exclu les patients présentant un taux de transaminases (ASAT et/ou ALAT) >1,5 fois la LSN associé à des phosphatases alcalines >2,5 fois la LSN et un taux de bilirubine >1 fois la LSN : en conséquence pour ces patients, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne doit pas être administré sauf si il est strictement indiqué. On ne dispose d'aucune donnée sur les insuffisants hépatiques traités par le docétaxel en association dans les autres indications.

Enfants et adolescents : L'utilisation chez les enfants est rare.

Populations pédiatriques

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

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

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

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

4.3 Contre-indications

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

Le docétaxel ne doit pas être utilisé chez les patients dont le nombre initial de neutrophiles est < 1500/mm³.

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Hématologie

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

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

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

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

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

Réactions d'hypersensibilité

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

Réactions cutanées

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

Rétention hydrique

Les patients présentant une rétention hydrique sévère telle que pleurésie, péricardite et ascite devront être particulièrement surveillés.

Patients avec insuffisance hépatique

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

Chez les patients avec une bilirubinémie >LSN et/ou des ALAT et ASAT 3,5 fois supérieures à la LSN avec des phosphatases alcalines supérieures à 6 fois la LSN, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne devrait pas être administré sauf s'il est strictement indiqué. Dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile, l'étude pivotale a exclu les patients présentant un taux de transaminases (ASAT et/ou ALAT) >1,5 fois la LSN associé à des phosphatases alcalines >2,5 fois la LSN et un taux de bilirubine >1 fois la LSN : en conséquence pour ces patients, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne devrait pas être administré sauf si il est strictement indiqué. On ne dispose d'aucune donnée sur les insuffisants hépatiques traités par le docétaxel en association dans les autres indications.

Patients avec insuffisance rénale

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

Système nerveux

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

Toxicité cardiaque

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

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

Divers

Des mesures contraceptives doivent être prises par l'homme et la femme en cours de traitement et poursuivies par l'homme au moins 6 mois après la fin de la cure (cf. paragraphe 4.6).

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

Neutropénie compliquée

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

Effets gastro-intestinaux

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

Insuffisance cardiaque congestive

Les patientes doivent être surveillées pour des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive pendant le traitement et pendant la période de suivi.

Leucémie

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

Patientes présentant au moins 4 ganglions envahis

Le rapport bénéfice/risque de TAC chez les patientes ayant au moins 4 ganglions envahis n'a pas été complètement déterminé par l'analyse intermédiaire (cf. paragraphe 5.1.)

Sujets âgés

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

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

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

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

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

Ethanol

Ce médicament contient une faible quantité d'éthanol (alcool), moins de 100 mg par dose.

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

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

Le docétaxel se lie fortement aux protéines plasmatiques (>95%). Bien que les interactions éventuelles *in vivo* du docétaxel et de composés administrés simultanément n'aient pas été étudiées formellement, les interactions *in vitro* avec des agents fortement liés aux protéines, comme

l'érythromycine, la diphenhydramine, le propranolol, la propafénone, la phénytoïne, les salicylés, le sulfaméthoxazole et le valproate de sodium, n'ont pas affecté la liaison du docétaxel aux protéines plasmatiques. La dexaméthasone n'a pas davantage affecté la liaison du docétaxel aux protéines plasmatiques. Le docétaxel n'a pas eu d'influence sur la liaison de la digitoxine.

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

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

Le docétaxel doit être administré avec prudence chez les patients recevant simultanément des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, les inhibiteurs de protéase tels que le ritonavir, les antifongiques azolés tels que le kétoconazole ou l'itraconazole). Une étude d'interactions médicamenteuses réalisée chez des patients recevant du kétoconazole et du docétaxel a montré que la clairance du docétaxel était réduite de moitié par le kétoconazole, probablement parce que le métabolisme du docétaxel implique le CYP3A4 comme principale (unique) voie métabolique. Une diminution de la tolérance au docétaxel peut se produire, même à des doses plus faibles.

4.6 Grossesse et allaitement

L'innocuité du docétaxel n'a pas été établie chez la femme enceinte. Le docétaxel s'est révélé embryotoxique et fœtotoxique chez le lapin et le rat, et réduire la fertilité chez le rat. Comme d'autres médicaments cytotoxiques, le docétaxel peut entraîner des dommages fœtaux quand il est administré à la femme enceinte. Par conséquent, le docétaxel ne doit pas être administré chez la femme enceinte, sauf indication claire.

Femmes en âge de procréer/contraception :

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

Une mesure contraceptive efficace doit être utilisée pendant le traitement.

Dans des études non cliniques, le docétaxel présente des effets génotoxiques et peut altérer la fertilité masculine (cf. paragraphe 5.3).

Il est donc déconseillé aux hommes traités par docétaxel de concevoir un enfant pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après son arrêt. Il leur est également recommandé d'envisager la conservation de sperme avant le traitement.

Allaitement :

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

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

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

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

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

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

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

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

Les effets indésirables suivants ont été fréquemment observés avec **docétaxel**:

Affections du système immunitaire :

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

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

Affections du système nerveux :

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

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

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

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

Docefrez 100 mg/m² en monothérapie

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

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

Affections hématologiques et du système lymphatique :

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

Affections du système nerveux :

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

Affections de la peau et du tissu sous- :

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

Troubles généraux et anomalies au site :

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

Docefrez 75 mg/m² en monothérapie

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

Docefrez 75 mg/m² en association avec la doxorubicine

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

Docefrez 75 mg/m2 en association avec le cisplatine

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

Docétrez 100 mg/m² en association avec le trastuzumab

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

Affections cardiaques :

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

Affections hématologiques et du système :

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

Docefrez 75 mg/m² en association avec la -

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

Docefrez 75 mg/m² en association avec la prednisone ou la prednisolone

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

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

Base de données MedRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infection (G3/4: 2,4%); Infection neutropénique (G3/4 : 2,7%).		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie (G3/4: 3%); Neutropénie (G3/4: 59.2%); Thrombopénie (G3/4: 1,6%); Neutropénie fébrile (G3/4 : non déterminé)		
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (G3/4: 0,6%)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 1,5%)		
Affections du système nerveux	Dysgueusie (G3/4: 0,6%); Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: 0,1%)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 0%)	Syncope (G3/4: 0%) ; Neurotoxicité (G3/4 : 0%) Somnolence (G3/4 : 0%)
Affections oculaires	Conjonctivite (G3/4: <0,1%)	Larmolement (G3/4: 0,1%)	
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 0,2%)	
Affections vasculaires	Vasodilatation (G3/4: 0,5%);	Hypotension (G3/4: 0%) ; Phlébite (G3/4: 0%)	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%); Diarrhées (G3/4: 3,4%); Constipation (G3/4: 0, 5%)	Douleurs abdominales (G3/4: 0,4%)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (G3/4: <0,1%); Toxicité cutanée (G3/4: 0,6%); Altération des ongles (G3/4: 0,4%)		
Affections musculo- squelettiques et systémiques	Myalgie (G3/4: 0,7%); Arthralgie (G3/4: 0,2%)		

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

Affections du système nerveux :

Sur 83 patientes ayant présenté une neuropathie sensitive périphérique à la fin de la chimiothérapie, les troubles neurosensoriels persistaient encore chez 12 patientes après un suivi médian de 55 mois.

Affections cardiaques :

Une insuffisance cardiaque congestive a été rapportée chez 18 des 1276 patientes pendant la période de suivi. Dans l'étude des cancers avec envahissement ganglionnaire (TAX 316), une patiente dans chaque bras est décédée d'une insuffisance cardiaque.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Sur les 736 patients ayant présenté une alopecie à la fin de la chimiothérapie, l'alopecie persistait encore chez 25 patients après le suivi.

Affections des organes de reproduction et du :

Sur les 251 patients ayant présenté une aménorrhée à la fin de la chimiothérapie, l'aménorrhée persistait encore chez 140 patients après le suivi.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Sur les 112 patients ayant présenté un œdème périphérique à la fin de la chimiothérapie, l'œdème périphérique persistait encore chez 18 patients après le suivi dans l'étude TAX 316, alors que, sur les 5 patientes ayant présenté un lymphoedème à la fin de la chimiothérapie, le lymphoedème persistait encore chez 4 patientes après le suivi dans l'étude GEICAM 9805.

Leucémie aigue / Syndrome myélodysplasique

Après un suivi médian de 77 mois, sur 532 patientes, une a présenté une leucémie aigue sur 532 patients (0,2%) ayant reçu l'association docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide dans l'étude GEICAM 9805. Aucun cas n'a été rapporté chez des patientes ayant reçu l'association fluorouracile, doxorubicine et cyclophosphamide. Aucun syndrome myélodysplasique n'a été diagnostiqué dans l'un des deux groupes de traitement.

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

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

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

Docefrez 75 mg/m² en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile dans l'adénocarcinome gastrique

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

Affections hématologiques et du système lymphatique :

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

Ce médicament n'est plus autorisé

Docéfrez 75 mg/m² en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures

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

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

Investigations		Augmentation du poids	
----------------	--	-----------------------	--

- Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX324)

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

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (G3/4 : 4,0%) ; Rash avec prurit	Peau sèche ; Desquamation	
Affections musculo- squelettiques et systémiques		Myalgies (G3/4: 0,4%)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Léthargie (G3/4: 4,0%) ; Fièvre (G3/4: 3,6%) ; Rétention hydrique (G3/4: 1,2%) ; Œdèmes (G3/4: 1,2%)		
Investigations	Perte de poids		Augmentation du poids

Autres effets indésirables observés après la mise sur le marché

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

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

Affections hématologiques et du système lymphatique :

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

Affections du système immunitaire :

Quelques cas de chocs anaphylactiques parfois fatals ont été rapportés.

Affections du système nerveux :

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

Affections oculaires :

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

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

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

Affections cardiaques :

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

Affections vasculaires :

Des effets thrombo-emboliques veineux ont rarement été rapportés.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

De rares cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë, de pneumopathie interstitielle et une fibrose pulmonaire ont été rarement rapportés. De rares cas de pneumopathie radique ont été rapportés chez les patients recevant une radiothérapie concomitante.

Affections gastro-intestinales :

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

Affections hépatobiliaires :

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

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

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : taxanes - Code ATC : L01CD 02

Données précliniques

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

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

Le docétaxel s'est révélé cytotoxique *in vitro* sur plusieurs lignées cellulaires tumorales murines et humaines ainsi que sur des cellules tumorales humaines fraîchement excisées, lors des essais clonogéniques qui ont été effectués. Le docétaxel pénètre dans les cellules à des concentrations élevées et y persiste pendant une durée prolongée. Le docétaxel s'est par ailleurs révélé actif sur

beaucoup mais pas sur toutes les lignées cellulaires surexprimant la glycoprotéine *p* codée par le gène de multirésistance. *In vivo*, l'activité du docétaxel est indépendante des modalités d'administration et les expérimentations ont révélé un large spectre antitumoral vis-à-vis de tumeurs greffées avancées, d'origine murine ou humaine.

Données cliniques

Cancer du sein

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

Patientes présentant un cancer du sein opérable avec envahissement ganglionnaire (TAX 316)
L'utilisation de docétaxel en traitement adjuvant chez des patientes présentant un cancer du sein opérable avec envahissement ganglionnaire et un indice de performance de Karnofsky supérieur ou égal à 80%, ayant entre 18 et 70 ans, s'appuie sur une étude randomisée multicentrique ouverte. Après stratification selon le nombre de ganglions lymphatiques envahis (1-3,4+), 1491 patientes ont été randomisées et ont reçu soit docétaxel 75 mg/m² administré une heure après 50 mg/m² de doxorubicine et 500 mg/m² de cyclophosphamide (bras TAC), soit 50 mg/m² de doxorubicine suivie par 500 mg/m² de fluorouracile et 500 mg/m² de cyclophosphamide (bras FAC). Les deux traitements ont été administrés toutes les 3 semaines pendant 6 cycles. Docefrez a été administré en perfusion d'une heure, les autres médicaments ayant été administrés en bolus intraveineux le premier jour. Du G-CSF a été administré en prophylaxie secondaire chez les patientes ayant présenté une neutropénie compliquée (une neutropénie fébrile, une neutropénie prolongée ou une infection). Les patientes du bras TAC ont reçu une prophylaxie antibiotique par 500 mg de ciprofloxacine par voie orale deux fois par jour pendant 10 jours, en commençant le 5^{ème} jour de chaque cycle, ou équivalent. Dans les deux bras, après le dernier cycle de chimiothérapie, les patientes présentant des récepteurs positifs aux estrogènes et/ou à la progestérone ont reçu 20 mg par jour de tamoxifène pendant 5 ans. Une radiothérapie adjuvante a été prescrite suivant les recommandations en vigueur dans les centres participants et a été administré à 69% des patientes du bras TAC et 72% des patientes du bras FAC. Une analyse intermédiaire a été réalisée après un suivi médian de 55 mois. Une survie sans rechute significativement plus longue dans le bras TAC par rapport au bras FAC a été démontrée. L'incidence des rechutes à 5 ans a été diminuée dans le bras TAC par rapport au bras FAC (25% versus 32% respectivement), soit une réduction du risque absolu de rechute de 7% (p = 0,001). La survie globale à 5 ans a été significativement augmentée dans le bras TAC par rapport au bras FAC (87% versus 81% respectivement), soit une réduction du risque absolu de décès de 6% (p = 0,008). Des sous-groupes des patientes traitées par TAC, stratifiés selon des facteurs pronostics majeurs définis prospectivement ont été analysés.

Sous-groupe de patientes	Nombre de patientes	Survie sans rechute			Survie globale		
		Risque Relatif*	IC 95%	p =	Risque Relatif*	IC 95%	p =
No de ganglions envahis							
Total	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

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

Le bénéfice de l'utilisation de TAC n'a pas été démontré par l'analyse intermédiaire chez les patientes présentant 4 ganglions envahis ou plus (37% de la population). L'effet du traitement TAC semble moins prononcé que chez les patientes présentant 1 à 3 ganglions envahis. Le rapport bénéfice/risque n'a pas été complètement déterminé par cette analyse pour les patientes présentant 4 ganglions envahis ou plus.

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

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

La médiane de suivi a été de 77 mois. Une survie sans rechute significativement plus longue dans le bras TAC par rapport au bras FAC a été démontrée. Les patientes traitées par TAC ont eu 32% de réduction de l'incidence de rechute comparée à celle observée chez les patientes traitées par FAC (hazard ratio=0,68, 95% IC (0,49-0,93), p=0,01). La survie globale (SG) était également plus longue dans le bras TAC, avec une réduction du risque de décès de 24% chez les patientes traitées par TAC, par rapport au bras FAC (hazard ratio=0,76, 95% IC (0,46-1,26) p=0,29). Cependant la distribution de la survie globale n'a pas montré de différence significative dans les 2 groupes.

Les résultats ont été analysés en sous-groupe selon les facteurs de pronostic majeurs pré-définis des patientes traitées par TAC (voir tableau ci-dessous):

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

Survie sans progression			
Sous-groupe de patientes	Nombre de patientes dans le groupe TAC	Hazard ratio*	95% CI
Globale	539	0,68	0,49-0,93
Age Catégorie1			
<50ans	260	0,67	0,43-1,05
>50ans	279	0,67	0,43-1,05
Age Catégorie2			
<35ans	42	0,31	0,11-0,89
>35ans	497	0,73	0,52-1,01
Statut des récepteurs			

hormonaux			
Négatif	195	0,7	0,45-1,1
Positif	344	0,62	0,4-0,97
Taille tumorale			
<2cm	285	0,69	0,43-1,1
>2cm	254	0,68	0,45-1,04
Grade histologique			
Grade 1 (inclus grade non évalué)	64	0,79	0,24-2,6
Grade 2	216	0,77	0,46-1,3
Grade 3	259	0,59	0,39-0,9
Statut ménopause			
Pré-ménopause	285	0,64	0,40-1
Post-ménopau	254	0,72	0,47-1,12

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

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

	TAC	FAC	Hazard ratio (TAC/FAC)	
Sous-groupes	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	Valeur de p
Conformité à l'indication d'une chimiothérapie ^a				
Non	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Oui	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicine et cyclophosphamide

FAC = 5-fluorouracile, doxorubicine et cyclophosphamide

IC = intervalle de confiance; RE = récepteurs aux oestrogènes

RP = récepteurs à la progestérone

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

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

Docétrez en monothérapie

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

Après échec d'une chimiothérapie ayant comporté un agent alkylant, le docétaxel a été comparé à la doxorubicine (75 mg/m² toutes les 3 semaines). Sans modifier la survie globale (docétaxel 15 mois versus doxorubicine 14 mois, p = 0,38) ou la survie sans progression (docétaxel 27 semaines versus

doxorubicine 23 semaines, $p = 0,54$), le docétaxel augmente le taux de réponse (52% versus 37%, $p = 0,01$) et réduit le délai d'obtention de la réponse (12 semaines versus 23 semaines, $p = 0,007$). Trois patients sous docétaxel (2%) ont arrêté le traitement en raison de rétention hydrique tandis que 15 patients sous doxorubicine (9%) ont arrêté le traitement en raison d'une toxicité cardiaque (3 insuffisances cardiaques congestives d'évolution fatale).

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

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

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

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

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

Docefrez en association à la doxorubicine

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

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

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

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

Docefrez en association avec le trastuzumab

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

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

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

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

² Médiane de survie estimée

Docéfrez en association avec la capécitabine

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

Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules

Patients ayant reçu une chimiothérapie antérieure avec ou sans radiothérapie

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

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

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

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

Lors d'une étude de phase III randomisée, 1218 patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules non résecable de stade IIIB ou IV, avec un indice de performance de Karnofsky de 70% ou plus, et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour cette indication, ont été inclus soit dans le bras docétaxel (T) 75 mg/m^2 en perfusion d'une heure immédiatement suivie par du cisplatine (Cis) à 75 mg/m^2 en 30-60 minutes toutes les 3 semaines (TCis), soit dans le bras docétaxel 75 mg/m^2 en perfusion d'une heure en association au carboplatine (Cb) (AUC $6 \text{ mg/ml} \times \text{min}$) en 30-60 minutes toutes les 3 semaines, soit dans le bras vinorelbine (V) 25 mg/m^2 administrée en 6-10 minutes à J 1, J 8, J 15 et J 22 suivi par du cisplatine à 100 mg/m^2 administré à J 1 du cycle, répété toutes les 4 semaines (VCis).

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

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

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

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

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

Cancer de la prostate

La tolérance et l'efficacité de docétaxel en association avec la prednisone ou la prednisolone chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-résistant ont été évaluées lors d'une

étude de Phase III randomisée multicentrique. Un total de 1006 patients avec un score de Karnofsky ≥ 60 ont été randomisés dans les groupes de traitements suivants :

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

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

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

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

[†] test log rank stratifié

*Seuil de signification statistique = 0,0175

**PSA: antigène spécifique de la prostate

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

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

Adénocarcinome gastrique

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

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

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

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

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

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

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

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

*test log rank stratifié

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

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

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

Cancers des voies aéro-digestives supérieures

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX323)

L'efficacité et la tolérance du docétaxel en traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures (VADS) ont été évaluées au cours d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert (TAX 323). Dans cette étude, 358 patients présentant un carcinome épidermoïde, localement avancé et inopérable, des VADS et un état général (échelle OMS) de 0 ou 1, étaient randomisés dans l'un des deux bras de traitement. Les patients du bras

docétaxel ont reçu du docétaxel (T) 75 mg/m² suivi de cisplatine (P) 75 mg/m² suivi de 5-fluorouracile (F) 750 mg/m²/jour en perfusion continue pendant 5 jours. Ce schéma était administré toutes les 3 semaines à raison de 4 cycles sous réserve qu'une réponse au moins mineure ($\geq 25\%$ de réduction de la taille bidimensionnelle de la tumeur) ait été observée après 2 cycles. Les patients dont la tumeur n'a pas progressé à la fin de la chimiothérapie ont débuté entre 4 et 7 semaines après celle-ci une radiothérapie (RT) d'une durée de 7 semaines, conformément aux recommandations en vigueur dans les centres participants (TPF/RT). Les patients du bras comparateur ont reçu du cisplatine (P) 100 mg/m² suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m²/jour en perfusion continue pendant 5 jours. Ce schéma était administré toutes les 3 semaines à raison de 4 cycles sous réserve qu'une réponse au moins mineure ($\geq 25\%$ de réduction de la taille bidimensionnelle de la tumeur) ait été observée après 2 cycles.

Les patients dont la tumeur n'a pas progressé à la fin de la chimiothérapie, ont débuté entre 4 et 7 semaines après celle-ci, une radiothérapie (RT) d'une durée de 7 semaines, conformément aux recommandations en vigueur dans les centres participants (PF/RT). La radiothérapie locorégionale est réalisée soit par radiothérapie conventionnelle (1,8 Gy - 2,0 Gy par jour, 5 jours par semaine, pour une dose totale de 66 à 70 Gy), soit par radiothérapie accélérée/hyperfractionnée (2 fois par jour, avec un minimum de 6 heures entre 2 séances, 5 jours par semaine). Un total de 70 Gy était recommandé pour la radiothérapie accélérée et 74 Gy pour la radiothérapie hyperfractionnée. Une chirurgie était autorisée après la chimiothérapie, avant ou après la radiothérapie. Les patients dans le bras TPF ont reçu une prophylaxie antibiotique par ciprofloxacine 500 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 10 jours, en commençant le 5^{ème} jour de chaque cycle ou équivalent. La survie sans progression (SSP), critère principal de cette étude, a été significativement plus longue dans le bras TPF par rapport au bras PF, $p = 0,0042$ (médiane : 11,4 mois versus 8,3 mois respectivement) avec un suivi global médian de 33,7 mois.

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

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau ci-dessous.

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

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

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

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

** Test Logrank

*** Test du Chi²

Paramètres de qualité de vie

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

Paramètres de bénéfices cliniques

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

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

- Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX324)

L'efficacité et la tolérance du docétaxel en traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des voies aérodigestives supérieures (VADS) ont été évaluées au cours d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert (TAX324). Dans cette étude, 501 patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des VADS et un état général (échelle OMS) de 0 ou 1, étaient randomisés dans l'un des deux bras de traitement. La population de l'étude incluait des patients dont la tumeur était techniquement non résécable, des patients avec une faible probabilité de curabilité chirurgicale et des patients destinés à une préservation d'organe.

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance s'est intéressée exclusivement aux critères de survie ; le succès d'une préservation d'organe n'a pas été formellement évalué. Les patients du bras docétaxel ont reçu du docétaxel (T) 75 mg/m² en perfusion intraveineuse à J1 suivi de cisplatine (P) 100 mg/m² administré en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m²/jour en perfusion intraveineuse continue de J1 à J4. Les cycles étaient répétés toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Tous les patients n'ayant pas présenté de progression de la maladie devaient recevoir une chimioradiothérapie (CRT) conformément au protocole (TPF/CRT). Les patients du bras comparateur ont reçu du cisplatine (P) 100 mg/m² à J1 en perfusion intraveineuse de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m²/jour en perfusion intraveineuse continue de J1 à J5. Les cycles étaient répétés toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Tous les patients n'ayant pas présenté de progression de la maladie devaient recevoir une chimioradiothérapie (CRT) conformément au protocole (PF/CRT).

Les patients des deux bras de traitement devaient recevoir 7 semaines de CRT à l'issue de la chimiothérapie d'induction, avec un intervalle minimum de 3 semaines et pas plus de 8 semaines après le début du dernier cycle (de J22 à J56 du dernier cycle). Durant la radiothérapie, du carboplatine (AUC 1,5) était administré de façon hebdomadaire en perfusion intraveineuse d'une heure pour un maximum de 7 doses. L'irradiation était délivrée au moyen d'un équipement à mégavoltage utilisant un fractionnement conventionnel (2 Gy par jour, 5 jours par semaine pendant 7 semaines et pour une dose totale 70-72 Gy). La chirurgie du site primitif de la tumeur et/ou du cou pouvait être envisagée à tout moment à l'issue de la CRT. Tous les patients du bras docétaxel de l'étude ont reçu une prophylaxie antibiotique. La survie globale (SG), critère d'évaluation principal de cette étude, était significativement plus longue (test du log-rank, $p = 0,0058$) dans le bras contenant le docétaxel que dans le bras PF (SG médiane : 70,6 mois versus 30,1 mois respectivement), avec une réduction de 30% du risque de mortalité comparé au bras PF (risque relatif (RR) = 0,70, intervalle de confiance à 95% (95% IC) = 0,54-0,90) et un suivi global médian de 41,9 mois. La survie sans progression (SSP), critère d'évaluation secondaire, a montré une réduction de 29% du risque de progression ou de décès et une amélioration de 22 mois de la SSP médiane (35,5 mois pour TPF et 13,1 mois pour PF). La significativité statistique était atteinte avec un RR = 0,71 ; 95%IC 0,56-0,90 ; log-rank test, $p = 0,004$. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau ci-dessous.

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

Critère d'évaluation	Docétaxel + Cis + 5-FU N = 255	Cis + 5-FU N = 246
Survie globale médiane (mois) (95% IC)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Risque relatif (95% IC) *valeur de p	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Médiane de survie sans progression (mois) (95% IC)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Risque relatif (95% IC) ** valeur de p	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Réponse objective à la chimiothérapie (RC + RP) (%) (95% IC) ***valeur de p	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Réponse objective au traitement (RC + RP) [chimiothérapie +/- Chimioradiothérapie] (%) (95 % iC) *** valeur de p	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

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

* test du log-rank non ajusté

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

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

NA Non atteint

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel ont été évalués chez des patients cancéreux après administration d'une dose de 20 à 115 mg/m², dans des essais de phase I. La cinétique du docétaxel est indépendante de la dose et correspond à un modèle à trois compartiments, avec des demi-vies de 4 mn, 36 mn et 11,1 heures pour les phases α , β et γ , respectivement. La phase tardive est due en partie à une sortie relativement lente du docétaxel du compartiment périphérique. Après administration d'une dose de 100 mg/m², sous forme d'une perfusion d'une heure, la concentration plasmatique moyenne atteint 3,7 µg/ml, avec une aire sous la courbe (AUC) de 4,6 h.µg/ml. Les valeurs moyennes de la clairance totale et du volume de distribution à l'équilibre étaient respectivement égales à 21 l/h/m² et 113 l. Les variations interindividuelles de la clairance totale étaient approximativement de 50%. Le docétaxel se lie à plus de 95% aux protéines plasmatiques.

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

métabolites inactifs (un métabolite principal et trois métabolites secondaires) et de très faibles quantités de produit inchangé.

Une analyse pharmacocinétique a été réalisée sur une population de 577 patients. Les paramètres pharmacocinétiques estimés à l'aide du modèle étaient très proches de ceux qui avaient été déduits des essais de phase I. Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel n'ont pas varié en fonction de l'âge ni du sexe. Chez quelques sujets (n = 23) présentant une élévation modérée des taux d'ALAT et/ou d'ASAT ($\geq 1,5$ fois la LSN) et des taux de phosphatases alcalines ($\geq 2,5$ fois la LSN), la clairance corporelle totale moyenne a diminué de 27% (cf. paragraphe 4.2). La clairance du docétaxel n'était pas modifiée chez les sujets présentant une rétention hydrique faible à modérée et il n'y a aucune donnée disponible chez les sujets ayant une rétention hydrique sévère.

Utilisé en association, le docétaxel ne modifie ni la clairance de la doxorubicine, ni le niveau plasmatique du doxorubicinol (un métabolite de la doxorubicine). Les paramètres pharmacocinétiques de docétaxel, de la doxorubicine et du cyclophosphamide ne sont pas modifiés par leur co-administration.

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

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

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Solvant :

Éthanol, anhydre

Polysorbate 80

6.2 Incompatibilités

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

Ne pas utiliser d'équipement ou de dispositif en PVC. Docefrez est incompatible avec les équipements ou dispositifs en PVC.

6.3 Durée de conservation

Flacon

24 mois

Solution reconstituée

La solution reconstituée contient 24 mg de docétaxel et doit être utilisée immédiatement après reconstitution.

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée est démontrée sur une période de 8 heures lorsque conservée à une température entre 2 °C et 8 °C ou à une température ne dépassant pas 25 °C et pour une période de 4 heures pour la solution finale conservée à une température ne dépassant pas 25 °C.

D'un point de vue microbiologique la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation avant l'utilisation sont la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température entre 2 °C et 8 °C, à moins que la reconstitution et la dilution ultérieure aient été réalisées dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

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

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

6.6 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Docefrez 80 mg poudre et solvant pour concentré pour solution pour perfusion

Flacon de poudre :

Flacon en verre incolore, type 1, de 15 ml avec un bouchon en caoutchouc bromobutyle gris, recouvert d'une capsule en aluminium rouge sang.

Flacon de solvant :

Flacon en verre incolore, type 1, de 5 ml avec un bouchon en caoutchouc bromobutyle gris, recouvert d'une capsule en aluminium marron.

Chaque carton contient:

- un flacon unidose de poudre avec 80 mg de docétaxel (plus 18% de surremplissage : 94,4 mg), et
- un flacon unidose de solvant avec 4 ml de solvant pour Docefrez (35,4 % (w/w) d'éthanol dans du polysorbate 80)

Les surremplissages permettent d'assurer qu'après dilution avec la totalité du flacon de solvant accompagnant, le volume minimal extractible de la solution concentrée reconstituée et contenant 20 mg ou 80 mg de docétaxel, respectivement, puisse être extrait du flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Docétaxel est un agent antinéoplasique et, comme tous les autres composés potentiellement cytotoxiques, doit être manipulé et préparé avec précaution. Il est nécessaire d'appliquer une technique aseptique appropriée pour les étapes suivantes:

Lorsque la poudre Docétaxel, la solution concentrée reconstituée, ou la solution pour infusion entre en contact avec la peau, se laver immédiatement et soigneusement les mains ou autres parties du corps à l'eau et au savon. Lorsque la poudre Docétaxel, la solution concentrée reconstituée, ou la solution pour infusion entre en contact avec les muqueuses, rincer la zone affectée immédiatement et soigneusement à l'eau.

La solution concentrée reconstituée et la solution pour infusion doivent toutes deux être soumises à une inspection visuelle avant utilisation. Toute solution contenant un précipité doit être éliminée.

Ne pas utiliser d'équipement ou de dispositif en PVC. Docefrez est incompatible avec les équipements ou dispositifs en PVC.

Docefrez poudre et solvant pour concentré pour solution pour perfusion, à usage unique.

Instructions pour la reconstitution

Il faudra utiliser parfois plus d'un flacon pour obtenir la dose prescrite au patient. Par exemple, une dose de 140 mg de docétaxel nécessiterait un emballage de 80 mg et trois autres de 20 mg. Laisser reposer le nombre requis de flacons contenant la poudre Docefrez pendant 5 minutes à température ambiante, pour atteindre une température entre 15 °C et 25 °C.

Utiliser une seringue munie d'une aiguille pour extraire la totalité du contenu du bon flacon de solvant pour Docefrez et pour l'injecter dans les flacons respectifs de poudre Docefrez.

Après avoir retiré l'aiguille, bien agiter pour l'entière solubilisation de la poudre (la poudre sera dissoute en moins de 90 secondes).

La solution reconstituée contient environ 24 mg/ml de docétaxel et doit être utilisée immédiatement après reconstitution.

Préparation de la solution pour perfusion

Après la reconstitution, chaque flacon contient un volume extractible d'environ 3,36 ml de concentré, correspondant à environ 80 mg de docétaxel.

Utiliser une seringue graduée munie d'une aiguille pour extraire (du nombre approprié de flacons) le volume de concentré (24 mg/ml de docétaxel) qui correspond à la posologie requise (mg) pour le patient.

Injecter ce volume de concentré dans une poche ou un flacon de 250 ml, contenant une solution de glucose de 50 mg/ml (5 %) ou une solution de chlorure de sodium de 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion.

Si une dose supérieure à 200 mg de docétaxel est requise, utiliser un plus grand volume de vecteur de perfusion afin de ne pas excéder une concentration de 0,74 mg/ml de docétaxel dans la solution finale pour perfusion.

Mélanger manuellement la poche ou le flacon en l'agitant (par balancement).

Mode d'administration

La solution pour perfusion de docétaxel doit être utilisée dans les 4 heures et doit être administrée de façon aseptique en perfusion d'une heure à température ambiante et conditions normales d'éclairage.

Élimination

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas
Tél.: +31-23-5685501
Fax: +31-23-5685505

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/10/630/002

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

Date of first authorisation: 10 mai 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : [://www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/)

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE
MISE
SUR LE MARCHE**

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

SUN Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas

B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

• **AUTRES CONDITIONS**

Système de Pharmacovigilance

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, tel que décrit dans la version 6 datée de Janvier 2010 et présenté dans le Module 1.8.1 de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché, est en place et fonctionne avant et pendant la mise sur le marché du produit.

Plan de gestion du risque

Sans objet.

La demande d'Autorisation de Mise sur le Marché a été déposée par rapport à un médicament de référence pour lequel aucune question de tolérance nécessitant une minimisation spécifique du risque, n'a été identifiée.

PSURs

Le schéma de soumission des PSUR (Periodic Safety Update Reports / Rapport périodique de tolérance) devra suivre celui du médicament de référence.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Carton de 20 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Docéfrez 20 mg poudre et solvant pour concentré pour solution pour perfusion
docétaxel

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon unidosé de poudre contient 20 mg de docétaxel (anhydre). Après reconstitution, 1 ml de concentré contient 24 mg de docétaxel.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Solvant :
Polysorbate 80 et éthanol, anhydre

Voir notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour concentré pour solution pour perfusion
1 flacon de poudre
1 flacon de solvant

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Diluer avant utilisation. **A usage unique.**

Lire la notice avant utilisation.

Usage par voie intraveineuse, après reconstitution et dilution.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

CYTOTOXIQUE.
Précautions de manipulation spéciales.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur pour le protéger de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/10/630/001

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Etiquette du flacon de poudre 20 mg/l

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Docefrez 20 mg poudre pour concentré pour solution pour perfusion
Docétaxel
Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Diluer avant utilisation.
Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

20 mg de docétaxel (anhydre)
Après reconstitution, 1 ml de concentré contient 24 mg de docétaxel (anhydre).

6. AUTRES

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

CYTOTOXIQUE.
Précautions de manipulation spéciales.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Etiquette du flacon de solvant 20 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour Docefrez 20 mg poudre pour concentré pour solution pour perfusion

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 ml (35,4 % p/p d'éthanol dans du polysorbate 80)

6. AUTRES

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Carton de 80 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Docefrez 80 mg poudre et solvant pour concentré pour solution pour perfusion
docétaxel

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon unidose contient 80 mg de docétaxel (anhydre). Après reconstitution, 1 ml de concentré contient 24 mg de docétaxel.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Solvant :
Polysorbate 80 et éthanol, anhydre

Voir notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour concentré pour solution pour perfusion
1 flacon de poudre
1 flacon de solvant

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Diluer avant utilisation. **A usage unique.**

Lire la notice avant utilisation.

Usage par voie intraveineuse, après reconstitution et dilution.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

CYTOTOXIQUE.
Précautions de manipulation spéciales.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur pour le protéger de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/10/630/002

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Etiquette du flacon de poudre 80 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Docefrez 80 mg poudre pour concentré pour solution pour perfusion
Docétaxel
Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Diluer avant utilisation.
Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

80 mg de docétaxel (anhydre)
Après reconstitution, 1 ml de concentré contient 24 mg de docétaxel (anhydre).

6. AUTRES

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

CYTOTOXIQUE.
Précautions de manipulation spéciales.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Etiquette du flacon de solvant 80 mg Docefrez

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour Docefrez 80 mg

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

4 ml (35,4 % p/p d'éthanol dans du polysorbate 80)

6. AUTRES

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR
Docefrez 20 mg, solution à diluer et solvant pour perfusion
docétaxel

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien hospitalier.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien hospitalier.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Docefrez et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Docefrez
3. Comment utiliser Docefrez
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Docefrez
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE DOCEFREZ ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Docefrez contient du docétaxel, une substance active. Le docétaxel est une substance extraite des aiguilles d'if et appartient à la famille des médicaments anti-cancéreux appelés taxoïdes.

Docefrez est utilisé, soit seul soit en combinaison avec d'autres médicaments, pour le traitement des types de cancer suivants :

- cancer du sein à un stade avancé, soit seul, soit en association à la doxorubicine, au trastuzumab ou à la capecitabine.
- cancer du sein à un stade précoce avec ou sans atteinte des ganglions lymphatiques, en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide.
- cancer du poumon non à petites cellules, soit seul, soit en association au cisplatine.
- cancer de la prostate, en association avec la prednisone ou la prednisolone.
- cancer gastrique au stade métastatique, en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile.
- cancer des voies aéro-digestives supérieures, en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER DOCEFREZ

Vous ne devez pas utiliser Docefrez si

- Vous êtes allergique (hypersensible) au docétaxel ou à l'un des autres composants contenus dans Docefrez.
- Le nombre de vos globules blancs est trop bas.
- Vous avez une insuffisance hépatique sévère.

Faites attention avec Docefrez

Si vous souffrez de l'un des problèmes suivants, parlez-en à votre médecin :

- problèmes cardiaques
- problèmes hépatiques
- problèmes rénaux

Avant chaque dose de Docefrez, vous subirez des examens sanguins pour contrôler vos numérations cellulaires et votre fonction hépatique.

Vous serez invité à prendre un prétraitement constitué d'un corticostéroïde par voie orale tel que la dexaméthasone, un jour avant le début du traitement par Docefrez, et à le poursuivre pendant un ou deux jours après la fin du traitement afin de minimiser certains effets indésirables susceptibles de survenir après la perfusion de Docefrez, en particulier des réactions allergiques et une rétention d'eau (gonflement des mains, des jambes ou prise de poids).

Pendant le traitement, vous devrez peut-être prendre des médicaments permettant de maintenir vos cellules sanguines à un niveau adéquat.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

En particulier, informez votre médecin si vous prenez des médicaments contenant l'une des substances actives suivantes :

- ritonavir et autres inhibiteurs de protéase utilisés pour traiter les infections par le VIH/SIDA
- kétoconazole et itraconazole, utilisés pour traiter les infections fongiques
- ciclosporine, utilisée comme immunosuppresseur (p. ex. après des greffes)
- érythromycine, antibiotique utilisé pour les infections bactériennes

Grossesse

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Docefrez ne doit pas vous être administré si vous êtes enceinte, sauf indication claire de votre médecin.

Vous ne devez pas devenir enceinte pendant le traitement avec ce médicament et vous devez prendre des mesures contraceptives adéquates pendant le traitement, car Docefrez peut être nocif pour le fœtus. Si vous veniez à être enceinte pendant le traitement, vous devez en informer immédiatement votre médecin.

Si vous êtes un homme traité par Docefrez, il vous est déconseillé de concevoir un enfant pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement. Il est également recommandé d'envisager la conservation de sperme avant le traitement car le docétaxel peut altérer la fertilité masculine.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant la durée du traitement par Docefrez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il n'existe pas d'étude sur les effets de Docefrez sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, étant donné qu'il peut causer des étourdissements, de la fatigue et des évanouissements, vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser de machines si vous présentez l'un de ces effets indésirables.

Informations importantes concernant certains composants de Docefrez

Le solvant contient de petites quantités d'éthanol (alcool), moins de 100 mg par dose.

3. COMMENT UTILISER DOCEFREZ

Votre médecin calculera la dose à vous administrer en fonction de votre surface corporelle en m² (qui dépend de votre poids et de votre taille) et de votre état général.

Docefrez vous sera administré à l'hôpital par un professionnel des soins de santé. Il est administré dans une veine à l'aide d'un goutte-à-goutte (perfusion intraveineuse) pendant environ une heure. Vous devez généralement recevoir une perfusion de Docefrez toutes les trois semaines.

Votre médecin peut modifier la posologie et/ou la fréquence d'administration en fonction des résultats de vos examens sanguins, de votre état général et de l'apparition de certains effets indésirables. Si vous souffrez de fièvre, de diarrhée, d'aphtes, de sensations d'engourdissement ou de picotements, informez-en votre médecin ou votre infirmier/ère.

Votre médecin peut vous prescrire d'autres médicaments avant ou pendant votre traitement par Docefrez :

- pour minimiser les réactions allergiques et la rétention d'eau (prétraitement par corticoïde par voie orale tel que la dexaméthasone),
- pour stimuler votre moelle osseuse afin de produire davantage de cellules sanguines (p. ex. filgrastim).

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Docefrez peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables peuvent survenir avec une certaine fréquence, définie comme suit :

- très fréquent : touche plus d'un utilisateur sur 10
- fréquent : touche 1 à 10 utilisateurs sur 100
- peu fréquent : touche 1 à 10 utilisateurs sur 1 000
- rare : touche 1 à 10 utilisateurs sur 10 000
- très rare : touche moins d'un utilisateur sur 10 000
- fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Les effets indésirables les plus fréquents de Docefrez, administré seul, sont une baisse du nombre de globules rouges ou blancs, une alopécie, des nausées, des vomissements, des aphtes, une diarrhée et une sensation de fatigue (tous ces effets sont très fréquents).

Si vous ressentez l'un des symptômes (très fréquents) de réaction allergique suivants pendant ou juste après la perfusion, informez-en immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère :

- bouffées de chaleur, réactions cutanées, démangeaisons,
- oppression thoracique, difficulté respiratoire,
- fièvre ou frissons,
- douleurs dorsales,
- hypotension.

Autres effets indésirables très fréquents :

- fièvre* : informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère

- infections, diminution du nombre de globules rouges (anémie) ou de globules blancs (qui jouent un rôle important contre les infections) et des plaquettes,
- réactions allergiques décrites ci-dessus
- perte de l'appétit (anorexie)
- insomnie
- sensation d'engourdissement ou de picotements ou douleurs des articulations ou des muscles
- maux de tête
- altération du goût
- inflammation des yeux ou augmentation de la production de larmes (larmolement)
- gonflement par dysfonctionnement du drainage lymphatique
- respiration courte
- écoulement nasal ; inflammation de la gorge et du nez ; toux
- saignement du nez
- plaies de la bouche
- troubles de la digestion, incluant nausées, vomissements et diarrhée, constipation
- douleur abdominale
- indigestion
- perte temporaire des cheveux (dans la plupart des cas, les cheveux repousseront normalement à l'arrêt du traitement)
- rougeur et gonflement des paumes de vos mains ou des plantes de vos pieds (mais également des bras, du visage ou du corps), qui peuvent faire peler votre peau
- changement de la couleur de vos ongles qui ensuite peuvent se décoller
- douleurs musculaires, dorsales et osseuses,
- modification ou absence des règles
- gonflement des mains, pieds et jambes
- fatigue ou syndrome pseudo-grippal
- prise ou perte de poids.

Effets indésirables fréquents :

- infection buccale à champignons (muguet)
- déshydratation
- vertiges
- troubles de l'audition
- diminution de la pression artérielle, battements du cœur rapides ou irréguliers
- insuffisance cardiaque
- œsophagite
- sécheresse de la bouche
- difficultés à avaler ou douleur à l'ingestion
- hémorragie
- augmentation des enzymes du foie (nécessitant la réalisation de tests sanguins réguliers).

Effets indésirables peu fréquents :

- évanouissement
- réactions cutanées au site d'injection, phlébite (inflammation de la veine) ou gonflement
- inflammation du colon, de l'intestin grêle, perforation intestinale
- caillots sanguins.

Lorsque Docefrez est administré en concomitance avec d'autres médicaments anti-cancer, la fréquence ou la gravité de certains effets indésirables peut augmenter. Les effets indésirables marqués d'un "*" ont été signalés en cas d'association de Docefrez avec d'autres médicaments.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre infirmier/ère.

5. COMMENT CONSERVER DOCEFREZ

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Docefrez après la date de péremption mentionnée sur le carton et le flacon après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur pour le protéger de la lumière-

La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement après sa préparation.

La stabilité chimique et physique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 8 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou inférieure à 25 °C et, pour la solution finale pour perfusion, pendant 4 heures à température ambiante.

La perfusion doit être utilisée dans les 4 heures à une température inférieure à 25 °C.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Docefrez

La substance active est le docétaxel. Docefrez 20 mg poudre et solvant pour concentré pour solution pour perfusion. Chaque flacon contient 20 mg de docétaxel (anhydre). Après reconstitution, 1 ml de concentré contient 24 mg de docétaxel.

Le solvant contient 35,4 % p/p d'éthanol et du polysorbate 80.

Qu'est-ce que Docefrez et contenu de l'emballage extérieur

Docefrez 20 mg poudre et solvant pour concentré pour solution pour perfusion :

Flacon de poudre : Docefrez est une poudre lyophilisée blanche, conditionnée dans un flacon en verre incolore muni d'un bouchon en caoutchouc gris sans latex et d'une capsule en aluminium verte.

Flacon de solvant : 1 ml de solution limpide et incolore conditionnée dans un flacon en verre muni d'un bouchon en caoutchouc gris sans latex et d'une capsule en aluminium bleue.

Chaque boîte contient : 1 flacon de poudre et 1 flacon de solvant.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Pays-Bas

Tél. +31 (0)23 568 5501

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Germany
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

España

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
Spain

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

tel. +34 93 798 02 85

France

SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italy
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : [://www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/)

Ce médicament n'est plus autorisé

GUIDE DE PRÉPARATION DE Docefrez 20 MG, SOLUTION À DILUER ET SOLVANT POUR CONCENTRÉ POUR SOLUTION POUR PERFUSION POUR DOCEFREZ

Il est important que vous lisiez la totalité de cette procédure avant la préparation ou du prémélange de Docefrez ou de la solution pour perfusion de Docefrez

1. COMPOSITION

Docefrez 20 mg poudre est une poudre lyophilisée blanc à blanc cassé contenant 20 mg (plus 22 % de survolume : 24,4 mg) de docétaxel (anhydre)). Le solvant pour Docefrez est une solution à 35,4 % p/p d'éthanol (anhydre) dans du polysorbate 80. Après reconstitution, 1 ml de concentré contient 24 mg de docétaxel.

2. PRÉSENTATION

Docefrez est disponible en flacon unidose.

Chaque conditionnement de Docefrez 20 mg poudre pour concentré pour solution pour perfusion contient un flacon d'une dose unique de docétaxel (anhydre) (20 mg avec remplissage correspondant de 24,4 mg) sous forme de poudre lyophilisée et un flacon à dose unique correspondant avec 1 ml de solvant constitué de 35,4 % (p/p) d'éthanol (anhydre) dans du Polysorbate 80.

Le survolume permet de s'assurer de la présence d'une solution reconstituée extractible d'au moins 0,84 ml contenant 20 mg de docétaxel (anhydre) après dilution avec le volume extractible complet du flacon de solvant correspondant pour Docefrez.

Les flacons de Docefrez doivent être conservés au réfrigérateur. Ne pas congeler. Docefrez ne doit pas être utilisé après la date de péremption mentionnée sur le carton et les flacons.

2.1 Flacons de poudre Docefrez 20 mg

Docefrez 20 mg poudre pour concentré pour solution pour perfusion

- Le flacon de Docefrez 20 mg contient une poudre lyophilisée blanc à blanc cassé conditionnée dans un flacon tubulaire en verre incolore de 5 ml avec un bouchon en caoutchouc gris de 20 mm, scellé par une capsule amovible en aluminium rouge.
- Chaque flacon de Docefrez 20 mg contient 20 mg de docétaxel (anhydre) (plus survolume de 18 % : 24,4 mg de docétaxel).

2.2 Flacons de solvant Docefrez 20 mg

Le solvant pour Docefrez est constitué d'une solution à 35,4 % p/p d'éthanol dans du Polysorbate 80.

Solvant pour Docefrez 20 mg poudre pour concentré pour solution pour perfusion

- Le flacon de solvant pour Docefrez 20 mg est un flacon en verre tubulaire de type 1 incolore de 1 ml, muni d'un bouchon en bromobutyle gris de 20 mm scellé à l'aide d'une capsule amovible en aluminium marron de 20 mm.

- Chaque flacon de solvant de Docefrez 20 mg contient 1 ml de solution à 35,4 % p/p d'éthanol dans du Polysorbate 80.

Les survolumes permettent de s'assurer qu'il sera possible d'extraire du flacon un volume de concentré reconstitué extractible minimum contenant 20 ou 80 mg de docétaxel, respectivement, après dilution avec le volume complet du flacon de solvant correspondant.

3. RECOMMANDATIONS POUR UNE MANIPULATION SURE

Docefrez est un agent antinéoplasique et comme tous les autres composés potentiellement toxiques, des précautions doivent être prises pendant la manipulation et la préparation de la solution de Docefrez. L'utilisation de gants est recommandée.

En cas de contact cutané par la préparation à diluer de Docefrez, la solution de prémélange ou la solution pour perfusion, laver immédiatement et soigneusement la peau avec de l'eau et du savon. En cas de contact avec une muqueuse par la préparation à diluer, la solution de prémélange ou la solution pour perfusion, laver immédiatement et soigneusement à grande eau la muqueuse contaminée.

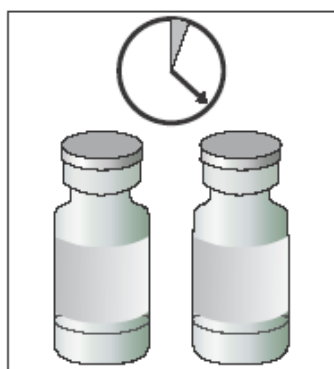
4. PRÉPARATION POUR L'ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE

Ne pas utiliser d'équipement ou de dispositif en PVC. Docefrez est incompatible avec les équipements ou dispositifs en PVC.

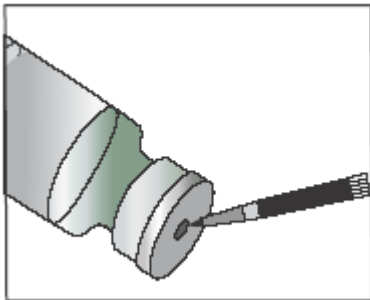
Docefrez poudre et solvant pour concentré pour solution pour perfusion est à usage unique.

4.1 Préparation de la solution de prémélange de Docefrez (10 mg de docétaxel/ml)

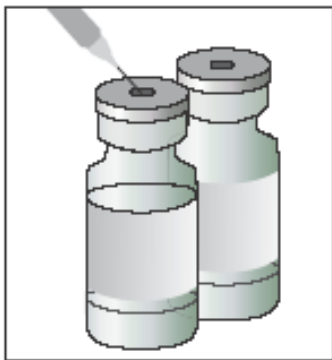
- 4.1.1** Si les flacons sont conservés au froid, laissez reposer le nombre requis de boîtes de Docefrez à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) pendant 5 minutes.



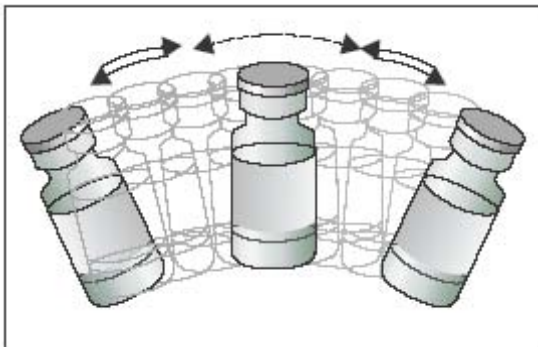
- 4.1.2** Extraire de façon aseptique, à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille, la totalité du contenu du flacon de solvant pour Docefrez en retournant en partie le flacon.



- 4.1.3** Injecter la totalité du contenu de la seringue dans le flacon de Docefrez correspondant.

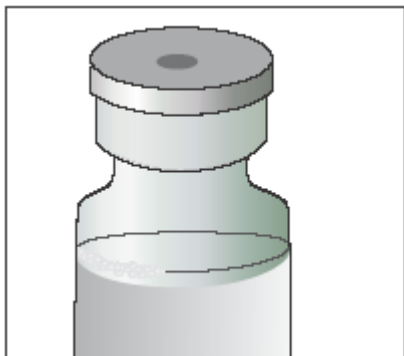


- 4.1.4** Retirer la seringue et l'aiguille et bien agiter pour une mise en solution complète de la poudre.



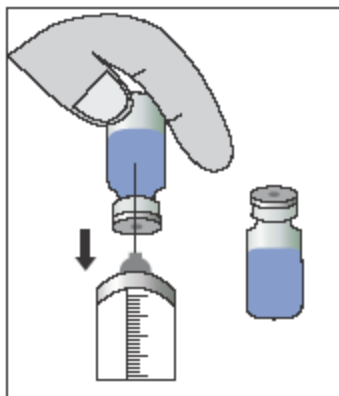
4.1.5 Laisser le flacon de solution reconstituée reposer pendant 5 minutes à température ambiante (inférieure à 25 °C), puis vérifier que la solution est homogène et limpide.

La solution reconstituée contient environ 24 mg/ml de docétaxel et doit être utilisée immédiatement après sa préparation. Néanmoins, la stabilité physique et chimique de la solution pré-mélange a été démontrée pendant 8 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou à température ambiante (inférieure à 25 °C).



4.2 Préparation de la solution pour perfusion

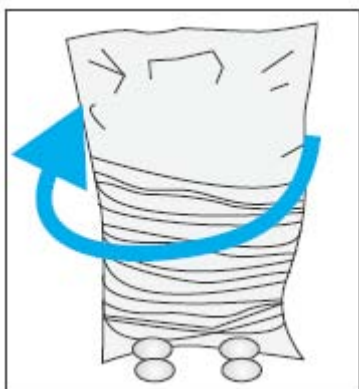
4.2.1 Plusieurs flacons de solution reconstituée peuvent être nécessaires pour obtenir la dose requise pour le patient. En fonction de la dose requise pour le patient (en mg), extraire de manière aseptique le volume correspondant du nombre approprié de flacons de solution reconstituée à l'aide de seringues graduées équipées d'une aiguille. Par exemple, une dose de 140 mg de docétaxel nécessiterait un conditionnement de 80 mg et trois de 20 mg. La solution reconstituée contient ~ 24 mg/ml de docétaxel, ce qui correspond à un volume extractible d'environ 20 mg/0,84 ml et de 80 mg/3,36 ml.



- 4.2.2** Injecter le volume de prémélange à administrer dans une poche ou un flacon de perfusion de 250 ml contenant soit une solution glucosée à 5% soit une solution de chlorure de sodium à 0,9% (9 mg/ml) pour perfusion. Si une dose supérieure à 200 mg en docétaxel est nécessaire, utiliser une quantité plus importante de vecteur de perfusion de sorte qu'une concentration en docétaxel de 0,74 mg/ml ne soit pas dépassée.



- 4.2.3** Mélanger la poche ou le flacon de perfusion par rotation manuelle.



- 4.2.4** La solution pour perfusion de Docefrez doit être utilisée dans les 4 heures et doit être administrée de façon aseptique en perfusion d'une heure à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) et dans des conditions normales de lumière.

- 4.2.5** Comme tous les médicaments administrés par voie parentérale, la solution de prémélange et la solution à perfuser de Docefrez doivent être contrôlées de façon visuelle avant leur utilisation, toutes les solutions contenant un précipité doivent être éliminées.



5. ÉLIMINATION DES DÉCHETS

Tout le matériel utilisé pour la reconstitution et l'administration de Docefrez doit être détruit conformément aux procédures hospitalières de traitement des déchets cytotoxiques.

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR Docefrez 80 MG, solution à diluer et solvant pour perfusion docétaxel

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien hospitalier.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien hospitalier.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Docefrez et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Docefrez
3. Comment utiliser Docefrez
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Docefrez
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE DOCEFREZ ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Docefrez contient du docétaxel, une substance active. Le docétaxel est une substance extraite des aiguilles d'if et appartient à la famille des médicaments anti-cancéreux appelés taxoïdes.

Docefrez est utilisé, soit seul soit en combinaison avec d'autres médicaments, pour le traitement des types de cancer suivants :

- cancer du sein à un stade avancé, soit seul, soit en association à la doxorubicine, au trastuzumab ou à la capecitabine.
- cancer du sein à un stade précoce avec ou sans atteinte des ganglions lymphatiques, en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide.
- cancer du poumon non à petites cellules, soit seul, soit en association au cisplatine.
- cancer de la prostate, en association avec la prednisone ou la prednisolone.
- cancer gastrique au stade métastatique, en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile.
- cancer des voies aéro-digestives supérieures, en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER DOCEFREZ

Vous ne devez pas utiliser Docefrez si

- Vous êtes allergique (hypersensible) au docétaxel ou à l'un des autres composants contenus dans Docefrez.
- Le nombre de vos globules blancs est trop bas.
- Vous avez une insuffisance hépatique sévère.

Faites attention avec Docefrez

Si vous souffrez de l'un des problèmes suivants, parlez-en à votre médecin :

- problèmes cardiaques
- problèmes hépatiques

- problèmes rénaux

Avant chaque dose de Docefrez, vous subirez des examens sanguins pour contrôler vos numérations cellulaires et votre fonction hépatique.

Vous serez invité à prendre un prétraitement constitué d'un corticostéroïde par voie orale tel que la dexaméthasone, un jour avant le début du traitement par Docefrez, et à le poursuivre pendant un ou deux jours après la fin du traitement afin de minimiser certains effets indésirables susceptibles de survenir après la perfusion de Docefrez, en particulier des réactions allergiques et une rétention d'eau (gonflement des mains, des jambes ou prise de poids).

Pendant le traitement, vous devrez peut-être prendre des médicaments permettant de maintenir vos cellules sanguines à un niveau adéquat.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

En particulier, informez votre médecin si vous prenez des médicaments contenant l'une des substances actives suivantes :

- ritonavir et autres inhibiteurs de protéase utilisés pour traiter les infections par le VIH/SIDA
- kétoconazole et itraconazole, utilisés pour traiter les infections fongiques
- ciclosporine, utilisée comme immunosuppresseur (p. ex. après des greffes)
- érythromycine, antibiotique utilisé pour les infections bactériennes

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Docefrez ne doit pas vous être administré si vous êtes enceinte, sauf indication claire de votre médecin.

Vous ne devez pas devenir enceinte pendant le traitement avec ce médicament et vous devez prendre des mesures contraceptives adéquates pendant le traitement, car Docefrez peut être nocif pour le fœtus. Si vous veniez à être enceinte pendant le traitement, vous devez en informer immédiatement votre médecin.

Si vous êtes un homme traité par Docefrez, il vous est déconseillé de concevoir un enfant pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement. Il est également recommandé d'envisager la conservation de sperme avant le traitement car le docétaxel peut altérer la fertilité masculine.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant la durée du traitement par Docefrez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il n'existe pas d'étude sur les effets de Docefrez sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, étant donné qu'il peut causer des étourdissements, de la fatigue et des évanouissements, vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser de machines si vous présentez l'un de ces effets indésirables.

Informations importantes concernant certains composants de Docefrez

Le solvant contient de petites quantités d'éthanol (alcool), moins de 100 mg par dose.

3. COMMENT UTILISER DOCEFREZ

Votre médecin calculera la dose à vous administrer en fonction de votre surface corporelle en m² (qui dépend de votre poids et de votre taille) et de votre état général.

Docefrez vous sera administré à l'hôpital par un professionnel des soins de santé. Il est administré dans une veine à l'aide d'un goutte-à-goutte (perfusion intraveineuse) pendant environ une heure. Vous devez généralement recevoir une perfusion de Docefrez toutes les trois semaines.

Votre médecin peut modifier la posologie et/ou la fréquence d'administration en fonction des résultats de vos examens sanguins, de votre état général et de l'apparition de certains effets indésirables. Si vous souffrez de fièvre, de diarrhée, d'aphtes, de sensations d'engourdissement ou de picotements, informez-en votre médecin ou votre infirmier/ère.

Votre médecin peut vous prescrire d'autres médicaments avant ou pendant votre traitement par Docefrez :

- pour minimiser les réactions allergiques et la rétention d'eau (prétraitement par corticoïde par voie orale tel que la dexaméthasone),
- pour stimuler votre moelle osseuse afin de produire davantage de cellules sanguines (p. ex. filgrastim).

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Docefrez peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables peuvent survenir avec une certaine fréquence, définie comme suit :

- très fréquent : touche plus d'un utilisateur sur 10
- fréquent : touche 1 à 10 utilisateurs sur 100
- peu fréquent : touche 1 à 10 utilisateurs sur 1 000
- rare : touche 1 à 10 utilisateurs sur 10 000
- très rare : touche moins d'un utilisateur sur 10 000
- fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Les effets indésirables les plus fréquents de Docefrez, administré seul, sont une baisse du nombre de globules rouges ou blancs, une alopécie, des nausées, des vomissements, des aphtes, une diarrhée et une sensation de fatigue (tous ces effets sont très fréquents).

Si vous ressentez l'un des symptômes (très fréquents) de réaction allergique suivants pendant ou juste après la perfusion, informez-en immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère :

- bouffées de chaleur, réactions cutanées, démangeaisons,
- oppression thoracique, difficulté respiratoire,
- fièvre ou frissons,
- douleurs dorsales,
- hypotension.

Autres effets indésirables très fréquents :

- fièvre* : informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère
- infections, diminution du nombre de globules rouges (anémie) ou de globules blancs (qui jouent un rôle important contre les infections) et des plaquettes,
- réactions allergiques décrites ci-dessus
- perte de l'appétit (anorexie)
- insomnie
- sensation d'engourdissement ou de picotements ou douleurs des articulations ou des muscles
- maux de tête
- altération du goût
- inflammation des yeux ou augmentation de la production de larmes (larmolement)
- gonflement par dysfonctionnement du drainage lymphatique
- respiration courte
- écoulement nasal ; inflammation de la gorge et du nez ; toux
- saignement du nez
- plaies de la bouche
- troubles de la digestion, incluant nausées, vomissements et diarrhée, constipation
- douleur abdominale
- indigestion
- perte temporaire des cheveux (dans la plupart des cas, les cheveux repousseront normalement à l'arrêt du traitement)
- rougeur et gonflement des paumes de vos mains ou des plantes de vos pieds (mais également des bras, du visage ou du corps), qui peuvent faire peler votre peau
- changement de la couleur de vos ongles qui ensuite peuvent se décoller
- douleurs musculaires, dorsales et osseuses,
- modification ou absence des règles
- gonflement des mains, pieds et jambes
- fatigue ou syndrome pseudo-grippal
- prise ou perte de poids.

Effets indésirables fréquents :

- infection buccale à champignons (muguet)
- déshydratation
- vertiges
- troubles de l'audition
- diminution de la pression artérielle, battements du cœur rapides ou irréguliers
- insuffisance cardiaque
- œsophagite
- sécheresse de la bouche
- difficultés à avaler ou douleur à l'ingestion
- hémorragie
- augmentation des enzymes du foie (nécessitant la réalisation de tests sanguins réguliers).

Effets indésirables peu fréquents :

- évanouissement
- réactions cutanées au site d'injection, phlébite (inflammation de la veine) ou gonflement
- inflammation du colon, de l'intestin grêle, perforation intestinale
- caillots sanguins.

Lorsque Docefrez est administré en concomitance avec d'autres médicaments anti-cancer, la fréquence ou la gravité de certains effets indésirables peut augmenter. Les effets indésirables marqués d'un "*" ont été signalés en cas d'association de Docefrez avec d'autres médicaments.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre infirmier/ère.

5. COMMENT CONSERVER DOCEFREZ

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Docefrez après la date de péremption mentionnée sur le carton et le flacon après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur pour le protéger de la lumière.

La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement après sa préparation.

La stabilité chimique et physique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 8 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou inférieure à 25 °C et, pour la solution finale pour perfusion, pendant 4 heures à température ambiante.

La perfusion doit être utilisée dans les 4 heures à une température inférieure à 25 °C.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Docefrez

La substance active est le docétaxel. Docefrez 80 mg poudre et solvant pour concentré pour solution pour perfusion. Chaque flacon contient 80 mg de docétaxel (anhydre). Après reconstitution, 1 ml de concentré contient 24 mg de docétaxel. Le solvant contient 35,4 % p/p d'éthanol et du polysorbate 80.

Qu'est-ce que Docefrez et contenu de l'emballage extérieur

Docefrez 80 mg poudre et solvant pour concentré pour solution pour perfusion :

Flacon de poudre : Docefrez est une poudre lyophilisée blanche, conditionnée dans un flacon en verre incolore muni d'un bouchon en caoutchouc gris sans latex et d'une capsule en aluminium rouge.

Flacon de solvant : 4 ml de solution limpide et incolore conditionnée dans un flacon en verre muni d'un bouchon en caoutchouc gris sans latex et d'une capsule en aluminium marron.

Chaque boîte contient : 1 flacon de poudre et 1 flacon de solvant.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas
Tél. +31 (0)23 568 5501

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Germany
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

España

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
Spain
tel. +34 93 798 02 85

France

SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italy
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands

Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA

tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : [://www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/)

Ce médicament n'est plus autorisé

GUIDE DE PRÉPARATION DE Docefrez 80 mg, SOLUTION À DILUER ET SOLVANT POUR CONCENTRÉ POUR SOLUTION POUR PERFUSION POUR DOCEFREZ

Il est important que vous lisiez la totalité de cette procédure avant la préparation ou du prémélange de Docefrez ou de la solution pour perfusion de Docefrez

1. COMPOSITION

Docefrez 80 mg poudre est une poudre lyophilisée blanc à blanc cassé contenant 80 mg/2 ml (plus 18 % de survolume : 94,4 mg) de docétaxel (anhydre)). Le solvant pour Docefrez est une solution à 35,4 % p/p d'éthanol (anhydre) dans du polysorbate 80. Après la reconstitution, 1 ml de concentré contient 24 mg de docétaxel.

2. PRÉSENTATION

Docefrez est disponible en flacon unidose.

Chaque conditionnement de Docefrez 80 mg poudre pour concentré pour solution pour perfusion contient un flacon d'une dose unique de docétaxel (anhydre) (80 mg avec remplissage correspondant de 94,4 mg) sous forme de poudre lyophilisée et un flacon à dose unique correspondant avec 4.0 ml de solvant constitué de 35,4 % (p/p) d'éthanol (anhydre) dans du Polysorbate 80.

Le survolume permet de s'assurer de la présence d'une solution reconstituée extractible d'au moins 3,36 ml contenant 80 mg de docétaxel (anhydre) après dilution avec le volume extractible complet du flacon de solvant correspondant pour Docefrez.

Les flacons de Docefrez doivent être conservés au réfrigérateur. Ne pas congeler. Docefrez ne doit pas être utilisé après la date de péremption mentionnée sur le carton et les flacons.

2.1 Flacons de poudre Docefrez 80 mg

Docefrez 80 mg poudre pour concentré pour solution pour perfusion

- Le flacon de Docefrez 80 mg contient une poudre lyophilisée blanc à blanc cassé conditionnée dans un flacon tubulaire en verre incolore de 15 ml avec un bouchon en caoutchouc gris de 20 mm, scellé par une capsule amovible en aluminium rouge.
- Chaque flacon de Docefrez 80 mg contient 80 mg de docétaxel (anhydre) (plus survolume de 18 % : 94,4 mg de docétaxel).

2.2 Flacons de solvant Docefrez 80 mg

Le solvant pour Docefrez est constitué d'une solution à 35,4 % p/p d'éthanol dans du Polysorbate 80.

Solvant pour Docefrez 80 mg poudre pour concentré pour solution pour perfusion

- Le flacon de solvant pour Docefrez 80 mg est un flacon en verre tubulaire de type 1 incolore de 5 ml, muni d'un bouchon en bromobutyle gris de 20 mm scellé à l'aide d'une capsule amovible en aluminium marron de 20 mm.

- Chaque flacon de solvant de Docefrez 80 mg contient 4 ml de solution à 35,4 % p/p d'éthanol dans du Polysorbate 80.

Les survolumes permettent de s'assurer qu'il sera possible d'extraire du flacon un volume de concentré reconstitué extractible minimum contenant 20 ou 80 mg de docétaxel, respectivement, après dilution avec le volume complet du flacon de solvant correspondant.

3. RECOMMANDATIONS POUR UNE MANIPULATION SURE

Docefrez est un agent antinéoplasique et comme tous les autres composés potentiellement toxiques, des précautions doivent être prises pendant la manipulation et la préparation de la solution de Docefrez. L'utilisation de gants est recommandée.

En cas de contact cutané par la préparation à diluer de Docefrez, la solution de prémélange ou la solution pour perfusion, laver immédiatement et soigneusement la peau avec de l'eau et du savon. En cas de contact avec une muqueuse par la préparation à diluer, la solution de prémélange ou la solution pour perfusion, laver immédiatement et soigneusement à grande eau la muqueuse contaminée.

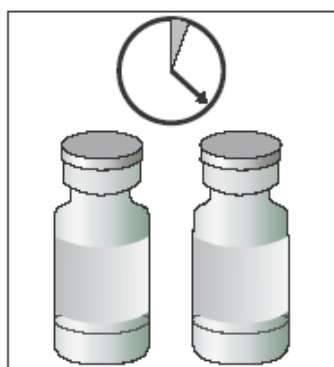
4. PRÉPARATION POUR L'ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE

Ne pas utiliser d'équipement ou de dispositif en PVC. Docefrez est incompatible avec les équipements ou dispositifs en PVC.

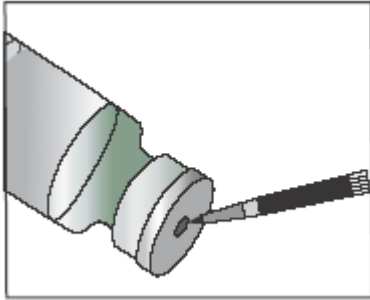
Docefrez poudre et solvant pour concentré pour solution pour perfusion est à usage unique.

4.1 Préparation de la solution de prémélange de Docefrez (10 mg de docétaxel/ml)

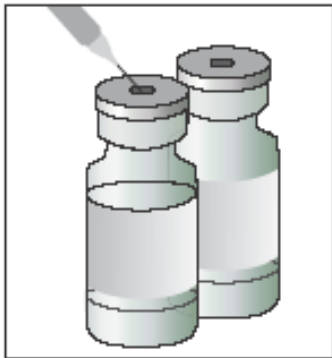
- 4.1.1** Si les flacons sont conservés au froid, laissez reposer le nombre requis de boîtes de Docefrez à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) pendant 5 minutes.



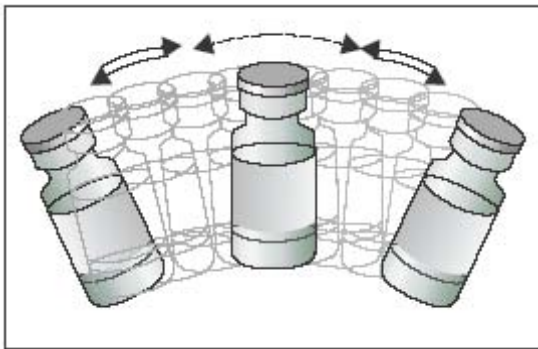
- 4.1.2** Extraire de façon aseptique, à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille, la totalité du contenu du flacon de solvant pour Docefrez en retournant en partie le flacon.



- 4.1.3** Injecter la totalité du contenu de la seringue dans le flacon de Docefrez correspondant.

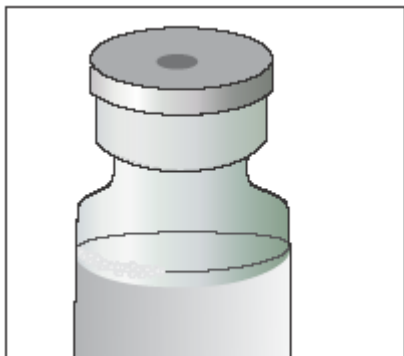


- 4.1.4** Retirer la seringue et l'aiguille et bien agiter pour une mise en solution complète de la poudre.



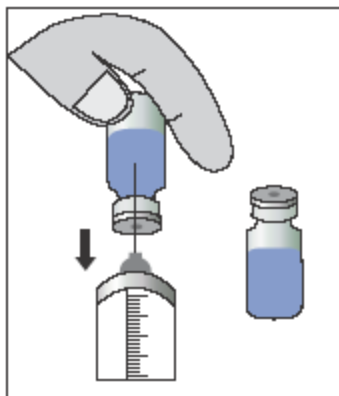
4.1.5 Laisser le flacon de solution reconstituée reposer pendant 5 minutes à température ambiante (inférieure à 25 °C), puis vérifier que la solution est homogène et limpide.

La solution reconstituée contient environ 24 mg/ml de docétaxel et doit être utilisée immédiatement après sa préparation. Néanmoins, la stabilité physique et chimique de la solution pré-mélange a été démontrée pendant 8 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou à température ambiante (inférieure à 25 °C).



4.2 Préparation de la solution pour perfusion

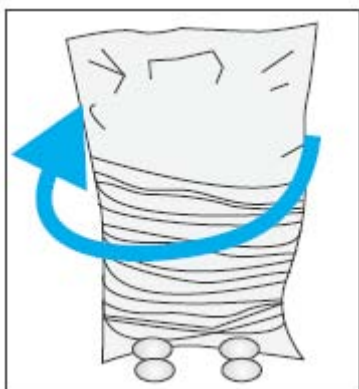
4.2.1 Plusieurs flacons de solution reconstituée peuvent être nécessaires pour obtenir la dose requise pour le patient. En fonction de la dose requise pour le patient (en mg), extraire de manière aseptique le volume correspondant du nombre approprié de flacons de solution reconstituée à l'aide de seringues graduées équipées d'une aiguille. Par exemple, une dose de 140 mg de docétaxel nécessiterait un conditionnement de 80 mg et trois de 20 mg. La solution reconstituée contient ~ 24 mg/ml de docétaxel, ce qui correspond à un volume extractible d'environ 20 mg/0,84 ml et de 80 mg/3,36 ml.



- 4.2.4** Injecter le volume de prémélange à administrer dans une poche ou un flacon de perfusion de 250 ml contenant soit une solution glucosée à 5% soit une solution de chlorure de sodium à 0,9% (9 mg/ml) pour perfusion. Si une dose supérieure à 200 mg en docétaxel est nécessaire, utiliser une quantité plus importante de vecteur de perfusion de sorte qu'une concentration en docétaxel de 0,74 mg/ml ne soit pas dépassée.



- 4.2.5** Mélanger la poche ou le flacon de perfusion par rotation manuelle.



- 4.2.4** La solution pour perfusion de Docefrez doit être utilisée dans les 4 heures et doit être administrée de façon aseptique en perfusion d'une heure à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) et dans des conditions normales de lumière.

- 4.2.5** Comme tous les médicaments administrés par voie parentérale, la solution de prémélange et la solution à perfuser de Docefrez doivent être contrôlées de façon visuelle avant leur utilisation, toutes les solutions contenant un précipité doivent être éliminées.



5. ÉLIMINATION DES DÉCHETS

Tout le matériel utilisé pour la reconstitution et l'administration de Docefrez doit être détruit conformément aux procédures hospitalières de traitement des déchets cytotoxiques.

Ce médicament n'est plus autorisé