

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr [®]DOCÉTAXEL INJECTABLE USP

10 mg/mL

Solution stérile

Pour perfusion intraveineuse

Doit être dilué directement dans une solution pour perfusion

Antinéoplasique

Pfizer Canada inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

Date de révision :
1^{er} juin 2018

Numéro de contrôle : 213007

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	32
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	33
SURDOSAGE.....	37
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	37
STABILITÉ ET CONSERVATION	38
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	39
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	39
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	40
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	40
ESSAIS CLINIQUES	40
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	51
TOXICOLOGIE	54
RÉFÉRENCES	62
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	65

PrDOCÉTAXEL INJECTABLE USP

10 mg/mL

Solution stérile

**Pour perfusion intraveineuse
Doit être dilué directement dans une solution pour perfusion**

Antinéoplasique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Solution de 10 mg/mL Docétaxel injectable USP doit être dilué directement dans une solution pour perfusion avant l'emploi. Pour les renseignements détaillés, voir <i>Préparation de la solution pour perfusion</i> dans la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Adminisration	Éthanol anhydre, acide citrique (anhydre), polyéthylèneglycol 300, polysorbate 80 <i>La liste complète des ingrédients est indiquée à la section Présentation, composition et conditionnement</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Cancer du sein :

L'emploi de Docétaxel injectable USP en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable avec atteinte ganglionnaire.

L'efficacité du docétaxel en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide (TAC) se fonde sur l'amélioration de la survie sans récurrence et de la survie globale par rapport aux résultats obtenus à la suite de l'administration de l'association fluorouracile-doxorubicine-cyclophosphamide (FAC). Comme le bienfait observé chez les patientes ayant une atteinte d'au moins 4 ganglions n'était pas statistiquement significatif sur le

plan de la survie sans récurrence (SSR) et de la survie globale (SG), le bienfait du schéma TAC chez les patientes ayant une atteinte d'au moins 4 ganglions n'a pas été entièrement démontré.

L'emploi de Docétaxel injectable USP est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé localisé ou métastatique. L'emploi de Docétaxel injectable USP en association avec de la doxorubicine comme traitement de première intention doit être réservé aux patientes présentant une affection pouvant menacer le pronostic vital (notamment, la présence de métastases viscérales ou pulmonaires).

L'emploi de Docétaxel injectable USP en association avec Xeloda® (capécitabine) est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique après l'échec d'une chimiothérapie comportant une anthracycline.

Cancer du poumon non à petites cellules :

L'emploi de Docétaxel injectable USP est indiqué en monothérapie ou en association avec un dérivé du platine dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules avancé localisé ou métastatique.

Cancer ovarien :

L'emploi de Docétaxel injectable USP est indiqué dans le traitement du cancer ovarien métastatique, après l'échec d'une chimiothérapie de première intention ou d'une chimiothérapie subséquente.

Cancer de la prostate :

L'emploi de Docétaxel injectable USP en association avec la prednisone ou la prednisolone est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique androgéno-indépendant (réfractaire à l'hormonothérapie).

Carcinome spinocellulaire de la tête et du cou :

L'emploi de Docétaxel injectable USP est indiqué en monothérapie dans le traitement du carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou, après l'échec d'une chimiothérapie antérieure.

Docétaxel injectable USP doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'emploi des antinéoplasiques.

CONTRE-INDICATIONS

- L'emploi de Docétaxel injectable USP est contre-indiqué :
 - chez les patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité à ce produit, à l'un de ses excipients ou à d'autres médicaments contenant du polysorbate 80 ou du polyéthylène glycol 300;
 - chez les femmes enceintes (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Populations particulières, Femmes enceintes);

- chez les femmes qui allaitent (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes qui allaitent**); et
- chez les patients qui sont atteints d'insuffisance hépatique sévère.
- Docétaxel injectable USP ne doit pas être utilisé chez les patients dont la numération des polynucléaires neutrophiles est au départ inférieure à 1 500 cellules/mm³.

Les contre-indications relatives à l'emploi d'autres médicaments s'appliquent également lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec Docétaxel injectable USP :

- Les contre-indications relatives à l'emploi de Xeloda[®] (capécitabine) s'appliquent également lors de son administration concomitante avec Docétaxel injectable USP (voir la monographie de Xeloda[®]).
- Les contre-indications relatives à l'emploi de la prednisone s'appliquent également lors de son administration concomitante avec Docétaxel injectable USP (voir la monographie de la prednisone).
- Les contre-indications relatives à l'emploi de la doxorubicine et de la cyclophosphamide s'appliquent également lors de leur administration concomitante avec Docétaxel injectable USP (voir les monographies de la doxorubicine et de la cyclophosphamide).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Docétaxel injectable USP doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'emploi des antinéoplasiques (voir la section INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).**
- **Les patients atteints d'insuffisance hépatique présentent un risque plus élevé de réactions indésirables sévères, telles que la mort par intoxication et l'hémorragie gastro-intestinale mortelle (voir la section Fonction hépatique ci-dessous). Docétaxel injectable USP ne doit pas être utilisé chez des patients présentant un taux de bilirubine totale supérieur à la LSN ou un taux d'AST et/ou d'ALT supérieur à 1,5 fois la LNS associé à un taux de phosphatase alcaline supérieur à 2,5 fois la LSN.**
- **Docétaxel injectable USP ne doit pas être administré si la numération des polynucléaires neutrophiles est inférieure à 1 500 cellules/mm³ (voir la section Système sanguin ci-dessous).**
- **Des cas mortels d'entérocolite, y compris de colite ischémique, de colite et d'entérocolite neutropénique ont été signalés (voir la section Réactions gastro-intestinales ci-dessous).**
- **Des réactions d'hypersensibilité sévères et potentiellement mortelles dictant l'interruption immédiate du traitement par Docétaxel par injection peuvent survenir. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (voir la section Réactions d'hypersensibilité ci-dessous).**

- **Une leucémie myéloïde aiguë liée au traitement peut survenir. Aucune étude n'a été menée pour évaluer le pouvoir cancérigène du docétaxel (voir les sections Leucémie myéloïde aiguë/syndrome myélodysplasique et Carcinogenèse et mutagenèse ci-dessous).**

Généralités

Tous les patients devraient recevoir un traitement préalable par un corticostéroïde à prise orale, comme la dexaméthasone, à raison de 16 mg par jour (p. ex., 8 mg, 2 fois par jour) pendant 3 jours, débutant le jour précédant l'administration de docétaxel, pour réduire la fréquence et la gravité de la rétention liquidienne, de même que l'intensité des réactions d'hypersensibilité.

La corticothérapie préalable en présence d'un cancer de la prostate (compte tenu de l'emploi concomitant de prednisone ou de prednisolone) est de 8 mg de dexaméthasone par voie orale, 12 heures, 3 heures et 1 heure avant la perfusion de docétaxel (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**, **Corticothérapie préalable [ou prémédication]**).

La prise concomitante de docétaxel et de médicaments qui inhibent l'isoenzyme CYP3A4 doit être évitée, car elle peut augmenter l'exposition au docétaxel. Si l'administration d'un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 par voie générale est incontournable pendant un traitement par le docétaxel, on doit surveiller de près les éventuels effets toxiques, voire diminuer la dose de docétaxel (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

On ne possède pas de données cliniques sur l'adaptation de la dose chez les patients traités par un puissant inhibiteur de la CYP3A4. Toutefois, si on extrapole en se fondant sur les résultats d'une étude pharmacocinétique sur le kétoconazole menée chez 7 patients, une réduction de 50 % de la dose de docétaxel serait envisageable lors de la prise concomitante d'un puissant inhibiteur de la CYP3A4.

La quantité d'éthanol contenue dans Docétaxel injectable USP pourrait être nocive pour les patients qui souffrent d'alcoolisme et devrait aussi être prise en considération chez les enfants et chez les groupes de patients présentant un risque élevé comme ceux qui sont atteints d'une maladie hépatique ou d'épilepsie. Il faut donc être attentif aux effets éventuels du médicament sur le système nerveux central. La quantité d'éthanol contenue dans Docétaxel injectable USP pourrait diminuer la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines (voir **Système nerveux** ci-dessous).

La quantité d'éthanol contenue dans Docétaxel injectable USP pourrait modifier les effets d'autres médicaments (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Leucémie myéloïde aiguë/syndrome myélodysplasique

Une leucémie myéloïde aiguë (LMA) liée au traitement peut survenir. Au cours de l'essai ayant porté sur le traitement adjuvant du cancer du sein (TAX 316), durant un suivi d'une durée médiane de 96 mois, le diagnostic de leucémie myéloïde aiguë a été établi chez 4 des 744

patientes ayant reçu l'association docétaxel-doxorubicine-cyclophosphamide (TAC) et chez 1 des 736 patientes ayant reçu l'association 5-fluorouracile-doxorubicine-cyclophosphamide (FAC). Le diagnostic de syndrome myélodysplasique (SMD) a été établi chez 2 des 744 patientes qui avaient reçu l'association TAC et 1 des 736 patientes qui avaient reçu l'association FAC.

Chez les patients recevant l'association docétaxel-doxorubicine-cyclophosphamide (TAC) comme traitement adjuvant contre un cancer du sein, le risque d'apparition tardive d'une myélodysplasie ou d'une leucémie myéloïde commande un suivi hématologique (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Carcinogénèse et mutagenèse

Le pouvoir mutagène du docétaxel a été mis au jour dans le cadre du test d'aberration chromosomique *in vitro* sur cellules CHO-K₁ et du test *in vivo* du micronoyau de souris.

Le potentiel carcinogène du docétaxel n'a pas encore été étudié. Cependant, étant donné l'effet génotoxique non équivoque de ce médicament, on doit présumer qu'il est carcinogène chez l'homme (voir la section **TOXICOLOGIE** de la partie II).

Appareil cardiovasculaire

Une arythmie ventriculaire (incluant une tachycardie ventriculaire parfois mortelle, une fibrillation et des extrasystoles) a été rapportée chez des patients traités par le docétaxel en concomitance dans les schémas comprenant, sans toutefois s'y limiter, la doxorubicine, le 5-fluorouracile et/ou le cyclophosphamide (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, – **EFFETS DU MÉDICAMENT SIGNALÉS APRÈS LA COMMERCIALISATION**). Une évaluation cardiaque avant d'entreprendre le traitement est recommandée.

Rétention liquidienne

On a signalé des cas de rétention liquidienne sévères à la suite de la perfusion du docétaxel. Il faut donc administrer une corticothérapie par voie orale avant chaque perfusion de Docétaxel injectable USP afin de réduire la fréquence et la gravité de cet effet indésirable (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**). En présence d'une rétention liquidienne sévère antérieure au traitement, comme l'épanchement pleural, l'épanchement péricardique et l'ascite, il faut surveiller étroitement l'état du patient, dès l'administration de la première dose, afin de dépister toute aggravation de l'épanchement.

Réactions gastro-intestinales

Il faut faire preuve de prudence chez les patients atteints de neutropénie qui présentent un risque particulier de complications gastro-intestinales. L'entérocolite pourrait apparaître à tout moment et entraîner la mort dès le premier jour de son apparition. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour des manifestations précoces de toxicité gastro-intestinale grave (voir les sections **Système sanguin** et **EFFETS INDÉSIRABLES – EFFETS DU MÉDICAMENT SIGNALÉS APRÈS LA COMMERCIALISATION** ci-dessous).

Système sanguin

La neutropénie est l'effet indésirable le plus souvent signalé. Le nombre des polynucléaires neutrophiles atteint sa valeur la plus basse dans un délai médian de 7 jours après l'administration

du produit, mais ce délai peut être plus court chez les patients ayant déjà subi d'importants traitements. Docétaxel injectable USP ne doit pas être administré tant que le nombre des polynucléaires neutrophiles du patient est inférieur à 1 500 cellules/mm³. Il est recommandé de réaliser de fréquentes numérations globulaires chez tout patient qui reçoit Docétaxel injectable USP afin de dépister les cas de toxicité médullaire. Le traitement par Docétaxel injectable USP ne doit pas être répété tant que le nombre des polynucléaires neutrophiles n'a pas atteint au moins 1 500 cellules/mm³. En présence de neutropénie sévère (moins de 500 cellules/mm³) durant au moins 7 jours pendant le traitement par Docétaxel injectable USP, il est recommandé de réduire la dose administrée au cours des cycles de traitement suivants ou de suivre les mesures systématiques appropriées (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Fonction hépatique

En présence d'un taux de bilirubine totale plus élevé que la limite supérieure de la normale (LSN) ou d'un taux de transaminases (ALT et/ou AST) supérieurs à 1,5 fois la LSN associés à un taux de phosphatases alcalines atteignant plus de 2,5 fois la LSN, l'administration de Docétaxel injectable USP entraîne une augmentation du risque de réactions indésirables sévères, telles que la mort par intoxication (notamment la septicémie), l'hémorragie gastro-intestinale éventuellement mortelle, la neutropénie fébrile, les infections, la thrombocytopenie, la stomatite et l'asthénie. Des complications sévères ou menaçant le pronostic vital ont été signalées chez ces patients à des doses inférieures à celles qui sont utilisées en clinique. Docétaxel injectable USP ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un taux de bilirubine totale supérieur à la LSN ou chez les patients présentant un taux d'ALT et/ou d'AST supérieur à 1,5 fois la LSN associé à un taux de phosphatase alcaline supérieur à 2,5 fois la LSN. Il convient d'effectuer les tests de la fonction hépatique avant le premier traitement et avant chaque traitement subséquent.

Il faut tenir compte de la quantité d'éthanol contenue dans Docétaxel injectable USP quand il est destiné à des patients atteints d'insuffisance hépatique (voir **Système nerveux** ci-dessous).

Réactions d'hypersensibilité

Chez les patients ayant reçu une corticothérapie préalable, on a observé des réactions d'hypersensibilité sévères caractérisées par une hypotension sévère, un bronchospasme, une éruption cutanée ou un érythème généralisés ou une anaphylaxie, très rarement fatale. Ces réactions ont entraîné l'arrêt immédiat du traitement chez environ 0,4 % des patients (5/1 260). Les symptômes sévères ont cédé à l'arrêt de la perfusion et à l'administration d'un traitement approprié.

On doit surveiller attentivement la survenue de réactions d'hypersensibilité, surtout lors de la première et de la deuxième perfusion. Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir dans les minutes suivant le début de la perfusion de Docétaxel injectable USP. Il faut prévoir le matériel nécessaire pour traiter l'hypotension ou le bronchospasme. La survenue de réactions sévères exige l'arrêt immédiat de la perfusion et la mise en route d'un traitement énergique. Le traitement par Docétaxel injectable USP ne doit pas être repris chez le patient qui a des antécédents de réactions d'hypersensibilité sévères à ce produit. S'il s'agit de réactions bénignes, comme des bouffées congestives ou des réactions cutanées localisées, il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement. Chez tous les patients, la perfusion de Docétaxel injectable USP doit être précédée d'une corticothérapie par voie orale (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Les patients qui ont déjà subi une réaction d'hypersensibilité au paclitaxel pourraient présenter une réaction d'hypersensibilité potentiellement mortelle à Docétaxel injectable USP.

Système nerveux

Les manifestations de neurotoxicité périphérique sévères sont rares, mais exigent une réduction de la dose (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Si les symptômes persistent, le traitement doit être interrompu.

Teneur en alcool : Des cas d'intoxication alcoolique ont été signalés avec certaines présentations de docétaxel en raison de leur teneur en alcool. Chaque administration de Docétaxel injectable USP par voie intraveineuse (à 100 mg/m²) libère environ 1,81 g/m² d'alcool. Il faut tenir compte du contenu en alcool de la dose de docétaxel administrée à un patient chez qui l'alcool doit être évité ou réduit au minimum, notamment chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou d'épilepsie. Certains médicaments, comme les dépresseurs du SNC, les analgésiques et les somnifères peuvent interagir avec l'alcool de la perfusion de docétaxel et exacerber un état dépressif ou aggraver les effets enivrants de l'alcool (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Il convient de surveiller les signes d'intoxication alcoolique pendant et après le traitement. Il faut aviser les patients qu'ils ne doivent pas conduire un véhicule ni faire fonctionner une machine immédiatement après la perfusion.

Fonction visuelle

Des cas d'œdème maculaire cystoïde (OMC) ont été rapportés chez des patients traités par le docétaxel ainsi que par d'autres taxanes (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES – EFFETS DU MÉDICAMENT SIGNALÉS APRÈS LA COMMERCIALISATION DU PRODUIT**). Les patients atteints de troubles de la vision pendant le traitement par Docétaxel injectable USP doivent passer un examen ophtalmologique complet sans délai. Dans le cas où un OMC est diagnostiqué, le traitement par Docétaxel injectable USP doit être interrompu et un traitement approprié doit être amorcé si nécessaire. L'OMC est généralement réversible après l'arrêt du traitement par des taxanes.

Fonction rénale

On recommande de réduire la dose de Xeloda[®] (capécitabine) à 75 % de la dose habituelle lorsque ce médicament est employé en association avec le docétaxel chez des patients souffrant d'insuffisance rénale modérée (veuillez consulter la monographie de Xeloda[®]).

Fonction respiratoire

On a signalé des cas d'insuffisance respiratoire aiguë, de pneumonie interstitielle/pneumonite, de maladie pulmonaire interstitielle, d'infiltration pulmonaire, de fibrose pulmonaire, d'insuffisance respiratoire et de recrudescence d'effets indésirables associés à une radiothérapie antérieure, qui ont été occasionnellement associés à des issues fatales. Des cas de pneumonie radique ont été signalés chez les patients recevant une radiothérapie concomitante.

Peau et annexes cutanées

On a fait état de cas d'érythème localisé aux extrémités (paume des mains et plante des pieds), accompagné d'œdème et suivi de desquamation. En cas de toxicité cutanée sévère survenant

pendant un traitement par Docétaxel injectable USP, il est recommandé de réduire la dose administrée au cours des cycles de traitement suivants (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Populations particulières

Femmes enceintes : L'administration de Docétaxel injectable USP à une femme enceinte peut être nocive pour le fœtus. Il n'existe aucune donnée sur l'emploi du docétaxel chez la femme enceinte. L'administration du docétaxel à raison de 1,8 ou de 1,2 mg/m²/jour à des rates ou à des lapines, respectivement, n'a entraîné aucun effet tératogène manifeste. On a toutefois démontré que le docétaxel exerçait des effets embryotoxiques et fœtotoxiques chez la lapine et la rate, provoquant la mortalité intra-utérine, une réduction du poids et des retards d'ossification chez les fœtus, et qu'il diminuait la fertilité chez la rate. Ces effets concordent avec les manifestations de toxicité maternelle. À l'instar des autres agents cytotoxiques, le docétaxel peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte, raison pour laquelle son utilisation pendant la grossesse est déconseillée. Il faut donc prévenir les femmes en âge de procréer qui reçoivent Docétaxel injectable USP, que la grossesse leur est fortement déconseillée. Si, toutefois, elles devenaient enceintes, elles devraient en informer leur médecin traitant sans tarder. Toute patiente enceinte ou pouvant devenir enceinte pendant le traitement par Docétaxel injectable USP doit être informée des risques du traitement pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : On ignore si le docétaxel passe dans le lait maternel. Comme de nombreux produits sont excrétés dans le lait maternel, et en raison du risque de réactions indésirables graves que comporte l'exposition du nourrisson au docétaxel, l'allaitement maternel doit être abandonné pendant ce traitement.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité du docétaxel chez l'enfant n'ont pas été établies.

Personnes âgées : On devrait envisager le recours à des traitements moins toxiques chez les patients qui présentent un mauvais indice fonctionnel ou une affection peu évolutive qui ne menace pas le pronostic vital (notamment, une maladie métastatique essentiellement osseuse et relativement asymptomatique) avant d'opter pour un traitement à base de docétaxel.

Une analyse des données sur l'innocuité, réalisée chez des patients de 60 ans et plus, a mis en évidence une augmentation de la fréquence des effets indésirables de grade 3 et 4 liés au traitement, lorsque le docétaxel est administré en association avec Xeloda[®]. Les effets indésirables graves liés au traitement et les arrêts prématurés du traitement à cause d'effets indésirables ont été moins nombreux chez les patients de moins de 60 ans.

Des 332 patients ayant reçu du docétaxel toutes les 3 semaines en association avec de la prednisone, dans le cadre de l'étude sur le cancer de la prostate (TAX 327), 208 étaient âgés d'au moins 65 ans et 67, de plus de 75 ans. Chez les patients traités par le docétaxel toutes les 3 semaines, la fréquence des effets indésirables survenus en cours de traitement (EICT) suivants a été ≥ 10 % plus élevée chez les patients âgés d'au moins 65 ans que chez les patients plus jeunes : anémie (71 % vs 59 %), infection (37 % vs 24 %), altérations unguéales (34 % vs 23 %), anorexie (21 % vs 10 %), perte pondérale (15 % vs 5 %), respectivement.

EFFETS INDÉSIRABLES

EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES

Docétaxel injectable USP en monothérapie

Aperçu des effets indésirables du médicament

On a administré à 2 106 patients une dose initiale de 100 mg/m² de docétaxel en monothérapie, par perfusion de 1 heure, avec ou sans corticothérapie préalable, pour le traitement de divers types de tumeurs. Ces patients participaient aux 40 essais cliniques menés en Amérique du Nord et en Europe (cancer du sein, n = 991; cancer du poumon non à petites cellules, n = 634). Le tableau qui suit regroupe les effets indésirables observés chez 2 045 patients dont la fonction hépatique était normale avant le traitement et chez 61 patients dont les taux des enzymes hépatiques étaient élevés avant le traitement.

De plus, 96 patients participant à 3 essais cliniques ont reçu une dose initiale de 100 mg/m² de docétaxel en monothérapie, par perfusion de 1 heure, toutes les 3 semaines, pour le traitement d'un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou.

Les réactions figurant au tableau ont été considérées comme étant éventuellement ou probablement liées à l'emploi du docétaxel. Le profil d'innocuité est généralement semblable chez tous les patients, qu'ils soient traités pour un cancer du sein ou pour d'autres types de tumeurs (par exemple, cancer de l'ovaire).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Tableau 1 : Sommaire des effets indésirables signalés chez des patients recevant du docétaxel en monothérapie

	Docétaxel en monothérapie (100 mg/m ²)		
	Divers types de tumeurs, dont : cancer du sein, cancer du poumon non à petites cellules et cancer de l'ovaire		Carcinome spinocellulaire de la tête et du cou
	Taux normal des enzymes hépatiques* au départ N = 2 045 (%)	Taux élevé des enzymes hépatiques au départ N = 61 (%)	Taux normal des enzymes hépatiques* au départ N = 96 (%)
Alopécie	75,8	62,3	85,4
Arthralgie			
- Tous les grades	9,2	6,6	5,5 (n = 54)
- Cas sévères	0,6	0	0 (n = 54)
Asthénie			
- Tous les grades	61,8	52,5	63,5
- Cas sévères	12,8	24,6	20,8

	Docétaxel en monothérapie (100 mg/m²)		
	Divers types de tumeurs, dont : cancer du sein, cancer du poumon non à petites cellules et cancer de l'ovaire		Carcinome spinocellulaire de la tête et du cou
	Taux normal des enzymes hépatiques* au départ N = 2 045 (%)	Taux élevé des enzymes hépatiques au départ N = 61 (%)	Taux normal des enzymes hépatiques* au départ N = 96 (%)
Réactions cutanées			
- Tous les grades	47,6	57,4	39,6
- Grades III-IV	4,8	9,8	3,1
Fièvre en l'absence d'infection			
- Tous les grades	32,1	41,0	29,2 (n = 65)
- Grades III-IV	2,1	8,2	1,5 (n = 65)
Rétention liquidienne			
- Tous les grades	47,0	54,1	28,1
- Cas sévères	6,9	9,8	4,2
EFFETS GASTRO-INTESTINAUX			
Nausées (Tous les grades)	38,9	37,7	19,8 [‡]
- Cas sévères (grades III-IV)	3,9	4,9	-
Diarrhée (tous les grades)	39,0	32,8	15,6
- Cas sévères (grades III-IV)	4,7	4,9	-
Vomissements (tous les grades)	22,3	23,0	15,6 [‡]
- Cas sévères (grades III-IV)	2,7	4,9	-
Réactions d'hypersensibilité			
- Tous les grades	21,0	19,7	16,7
- Cas sévères	4,2	9,8	3,1
Réactions au point de perfusion			
- Tous les grades	4,4	3,3	-
Myalgie			
- Tous les grades	18,9	16,4	16,7 (n = 66)
- Cas sévères	1,5	1,6	0 (n = 66)
Altérations unguéales (Ongles)			
- Tous les grades	30,6	23,0	28,1
- Cas sévères	2,5	4,9	-
Effets neuromoteurs			
- Tous les grades	13,8	6,6	7,1 (n = 41)
- Grades III-IV	3,6	1,6	1,0 (n = 41)
Effets neurosensoriels			
- Tous les grades	49,3	34,4	37,9 (n = 66)
- Grade III	4,3	0	3,1 (n = 66) [#]
Décès toutes causes confondues, sauf par septicémie	0,3	6,6	NS
Décès dû à une septicémie	1,4	3,3	1,0
Stomatite			
- Tous les grades	41,7	49,2	29,2
- Grades III-IV	5,5	13,1	6,3

	Docétaxel en monothérapie (100 mg/m ²)		
	Divers types de tumeurs, dont : cancer du sein, cancer du poumon non à petites cellules et cancer de l'ovaire		Carcinome spinocellulaire de la tête et du cou
	Taux normal des enzymes hépatiques* au départ N = 2 045 (%)	Taux élevé des enzymes hépatiques au départ N = 61 (%)	Taux normal des enzymes hépatiques* au départ N = 96 (%)
*Taux des enzymes hépatiques normal : taux des transaminases ≤ à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou taux des phosphatases alcalines ≤ à 2,5 fois la LSN ou élévation isolée du taux des transaminases ou des phosphatases alcalines portant ce taux jusqu'à 5 fois la LSN. # Comprend 2 patients atteints de neuropathie périphérique. ‡ Comprend 1 patient ayant eu des nausées et des vomissements. NS = non signalé			

Tableau 2 : Sommaire des effets indésirables hématologiques signalés chez des patients recevant du docétaxel en monothérapie

	Docétaxel en monothérapie (100 mg/m ²)		
	Divers types de tumeurs, dont : cancer du sein, cancer du poumon non à petites cellules et cancer de l'ovaire		Carcinome spinocellulaire de la tête et du cou
	Taux normal des enzymes hépatiques* au départ N = 2 045 (%)	Taux élevé des enzymes hépatiques au départ N = 61 (%)	Taux normal des enzymes hépatiques* au départ N = 96 (%)
Anémie < 11 g/dL	90,4	91,8	90,8 (n = 65)
- Grades III-IV < 8 g/dL	8,8	31,2	0 (n = 65)
Neutropénie fébrile	11,0	24,5	24,0 [§]
Infection			
- Tous les grades	21,6	32,8	-
- Grades III-IV	6,1	16,4	-
Leucopénie < 4 000 cellules/mm ³	95,6	98,3	86,3 (n = 95)
- Grade IV < 1 000 cellules/mm ³	31,6	46,6	20,0 (n = 95)
Neutropénie < 2 000 cellules/mm ³	95,5	96,4	95,4 (n = 65)
- Grade IV < 500 cellules/mm ³	75,4	87,5	69,2 (n = 65)
Thrombocytopénie < 100 000 cellules/mm ³	8,0	24,6	3,1 (n = 65)
- Grade IV	0,5	4,9	-
* Taux des enzymes hépatiques normal : taux des transaminases ≤ à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou taux des phosphatases alcalines ≤ à 2,5 fois la LSN ou élévation isolée du taux des transaminases ou des phosphatases alcalines portant ce taux jusqu'à 5 fois la LSN. § Comprend 16 patients atteints de leucopénie fébrile nécessitant une hospitalisation (définie comme une numération leucocytaire ≤ 1 000/mcL accompagnée d'une fièvre ≥ 38 °C nécessitant une hospitalisation).			

Appareil cardiovasculaire : Une hypotension est survenue chez 3 % des patients traités par le docétaxel en monothérapie pour divers types de tumeurs, et a nécessité un traitement chez 0,5 % d'entre eux. Les troubles du rythme cardiaque ont touché 2 % des patients et étaient sévères dans 0,4 % des cas. La fréquence des réactions cliniquement significatives était inférieure à 2 %. Ces

réactions comprenaient l'insuffisance cardiaque (0,3 %), la tachycardie (1,4 %) et l'hypertension artérielle (1,6 %).

Peau et annexes cutanées : Des réactions cutanées ont été observées chez 48 % des patients traités par le docétaxel en monothérapie pour divers types de tumeurs. Ces réactions se caractérisaient par un érythème, notamment des éruptions cutanées touchant surtout les pieds et les mains (y compris un syndrome sévère d'érythème palmo-plantaire), mais également les bras, le visage ou le thorax. Ces réactions étaient fréquemment accompagnées de prurit. Les éruptions se sont produites généralement dans la semaine suivant la perfusion de docétaxel pour céder avant la perfusion suivante sans entraîner de gêne fonctionnelle.

Les symptômes sévères, comme des éruptions suivies de desquamation, étaient moins fréquents (5 %). Ces réactions ont rarement entraîné l'interruption ou l'abandon du traitement par le docétaxel.

Des altérations unguéales (ongles) sévères se sont produites chez ≤ 3 % des patients recevant du docétaxel en monothérapie. Il s'agissait de dépigmentation ou d'hyperpigmentation et, plus rarement, d'onycholyse et de douleurs.

L'alopécie a été signalée chez 76 % des patients traités par le docétaxel en monothérapie pour divers types de tumeurs (elle était sévère dans 0,5 % des cas) et chez 85 % des patients traités pour un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou.

Rétention liquidienne : La rétention liquidienne, comprenant l'œdème, et moins fréquemment, l'épanchement pleural, l'ascite, l'épanchement péricardique et le gain de poids, figure parmi les effets qui ont été signalés. La rétention liquidienne débute généralement dans les extrémités inférieures et peut se généraliser et s'accompagner d'un gain de poids de 3 kg ou plus. La fréquence et la gravité de la rétention liquidienne sont cumulatives (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Chez les patients traités par le docétaxel en monothérapie qui n'avaient pas reçu de corticothérapie préalable, la fréquence de la rétention liquidienne s'élevait à 81,6 %, et elle était sévère dans 22,4 % des cas. Chez les patients traités pour divers types de tumeurs, et qui avaient préalablement reçu une corticothérapie par voie orale pendant 3 jours, cette fréquence s'établissait à 64,1 %, et elle était sévère dans 6,5 % des cas. La rétention liquidienne s'est manifestée chez 24 % des patients traités pour un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou. Les effets de la corticothérapie préalable sur la rétention liquidienne sont exposés dans le tableau figurant ci-dessous (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** pour connaître le schéma posologique de la corticothérapie préalable).

Tableau 3 : Effets de la corticothérapie préalable sur la fréquence de la rétention liquidienne

	Fréquence	Cas sévères
Absence de corticothérapie	81,6 %	22,4 %
Corticothérapie préalable pendant 3 jours*	64,1 %	6,5 %

* Données sur la fréquence de la rétention liquidienne obtenues auprès de 92 patients recevant du docétaxel en monothérapie, à raison de 100 mg/m², issues d'une analyse rétrospective portant sur l'administration d'une corticothérapie préalable de 3 jours.

Chez les patients ayant reçu le docétaxel en monothérapie à raison de 100 mg/m², la dose cumulative médiane commandant l'arrêt du traitement a été supérieure à 1 000 mg/m², tandis que le temps médian nécessaire pour renverser la rétention liquidienne a été de 16,4 semaines (plage allant de 0 à 42 semaines). La rétention liquidienne modérée ou sévère est retardée chez les patients recevant une corticothérapie préalable (dose cumulative médiane de 818,9 mg/m²) comparativement aux patients qui n'en reçoivent pas (dose cumulative médiane de 489,7 mg/m²); on a toutefois signalé cet effet indésirable chez certains patients au cours des premiers cycles de traitement. La rétention liquidienne ne s'est pas accompagnée d'oligurie ni d'hypotension et s'est résorbée lentement après l'arrêt du traitement par le docétaxel.

Appareil digestif : Des nausées (39 %), de la diarrhée (39 %) et des vomissements (22 %) ont été signalés chez les patients traités par le docétaxel en monothérapie pour divers types de tumeurs. Ces effets sont survenus moins fréquemment chez les patients traités pour un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou (20 %, 16 % et 16 %, respectivement). Il s'agissait généralement de réactions bénignes ou modérées. La fréquence des effets gastro-intestinaux sévères a en général été inférieure à 5 %. Des cas de stomatite ont été signalés chez 42 % des patients traités pour divers types de tumeurs et chez 29 % des patients traités pour un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou. Parmi les autres effets gastro-intestinaux qui ont été signalés, on note l'anorexie, l'altération du goût, la constipation, les douleurs abdominales, les saignements gastro-intestinaux et l'œsophagite.

Système sanguin : Des cas de dépression médullaire ainsi que d'autres effets hématologiques attribuables au docétaxel, notamment la neutropénie, la neutropénie fébrile, la thrombocytopénie et l'anémie, ont été signalés.

La neutropénie a été l'effet indésirable le plus souvent lié à l'emploi du docétaxel; elle était réversible et non cumulative. Le nombre des polynucléaires neutrophiles a atteint sa valeur la plus basse dans un délai médian de 7 jours après l'administration du produit et la durée médiane des épisodes de neutropénie sévères (< 500 cellules/mm³) a été de 7 jours. Une neutropénie sévère a été signalée chez 75 % des patients qui recevaient le docétaxel en monothérapie pour le traitement de divers types de tumeurs et chez 69 % des patients qui étaient atteints d'un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou.

Une fièvre associée à la neutropénie (< 500 cellules/mm³) a été constatée chez 11 % des patients (3 % des cycles de traitement) traités par le docétaxel en monothérapie pour divers types de tumeurs et dont la fonction hépatique était normale et chez 24 % des patients, traités eux aussi par le docétaxel en monothérapie en raison d'un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou. La fréquence des infections sévères liées à un nombre de polynucléaires neutrophiles inférieur à 500 cellules/mm³ a été de 6 % (1,3 % des cycles de traitement). Des épisodes infectieux comprenant la septicémie et la pneumonie ont été signalés chez 22 % des patients (6 % des cycles de traitement) et ont entraîné la mort d'environ 1,7 % des patients traités par le docétaxel en monothérapie pour divers types de tumeurs. On a noté moins de

décès attribuables à une septicémie (1 %) chez les patients traités pour un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou.

Une thrombocytopénie ($< 100\,000$ cellules/mm³) a été signalée chez 8 % des patients traités par le docétaxel en monothérapie pour divers types de tumeurs et chez 3,1 % des patients traités pour un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou. Des saignements ont été constatés chez 1 % des patients traités; ils étaient liés à une thrombocytopénie sévère ($< 50\,000$ cellules/mm³) chez 2 patients seulement. Une hémorragie gastro-intestinale mortelle due à la thrombocytopénie a été signalée chez 1 patient.

L'anémie (< 11 g/dL) a été observée chez 90 % des patients qui recevaient le docétaxel en monothérapie. Des cas d'anémie sévères (< 8 g/dL) ont été signalés chez 9 % des patients, mais aucun n'a été signalé chez les patients traités pour un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou.

Fonction hépatique : On a observé des augmentations des taux d'alanine aminotransférase (ALT), d'aspartate aminotransférase (AST), de bilirubine et des phosphatases alcalines portant ces taux à plus de 2,5 fois la limite supérieure de la normale chez moins de 5 % des patients traités par le docétaxel en monothérapie pour divers types de tumeurs.

Réactions d'hypersensibilité : On a observé des réactions d'hypersensibilité, habituellement légères ou modérées, chez 21 % des patients traités par le docétaxel en monothérapie pour divers types de tumeurs et chez 17 % des patients traités pour un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou, généralement quelques minutes après le début de la perfusion de docétaxel. Les réactions bénignes le plus souvent observées étaient les suivantes : bouffées congestives, érythème avec ou sans prurit, oppression thoracique, lombalgie, dyspnée, fièvre iatrogène ou frissons.

Des réactions sévères caractérisées par l'hypotension, un bronchospasme ou encore une éruption cutanée ou un érythème généralisés se sont produites dans les minutes suivant le début de la perfusion du docétaxel en monothérapie. On a observé des symptômes sévères chez 4 % des patients traités pour divers types de tumeurs, mais seulement 1,2 % des patients (25/2 045) ont abandonné immédiatement le traitement. Toutes les réactions d'hypersensibilité ont cédé après l'arrêt de la perfusion et la mise en route d'un traitement approprié.

Réactions au point de perfusion : Des réactions au point de perfusion, de nature généralement bénigne, ont été observées chez 6 % des patients traités par le docétaxel en monothérapie pour divers types de tumeurs. Ces réactions étaient les suivantes : sensibilité cutanée, notamment hyperpigmentation, inflammation, érythème local, rougeur/sécheresse de la peau ou enflure de la veine. Des cas de phlébite ou d'extravasation ont été observés moins fréquemment.

Système nerveux : On a observé des symptômes neurosensoriels, caractérisés par une paresthésie, une dysesthésie ou des douleurs (dont une sensation de brûlure), chez 49 % des patients traités par le docétaxel en monothérapie pour divers types de tumeurs et chez 38 % des patients traités pour un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou. La fréquence des réactions sévères a été inférieure à 4 %.

Des réactions neuromotrices (principalement caractérisées par de la faiblesse) sont survenues chez 14 % des patients traités par le docétaxel en monothérapie pour divers types de tumeurs. Il s'agissait de réactions sévères dans 4 % des cas.

Un ajustement de la posologie s'impose lorsque de tels symptômes surviennent. S'ils persistent, on doit mettre fin au traitement (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION – Ajustements posologiques**).

Chez les patients ayant eu des manifestations neurotoxiques lors des essais cliniques et pour lesquels on disposait de données de suivi portant sur la disparition complète de ces manifestations, on a constaté une suppression spontanée des symptômes dans un délai médian de 81 jours (écart de 0 à 741 jours).

Autres effets : On a signalé une asthénie chez 62 % de l'ensemble des patients; cet effet a été jugé sévère chez 13 % des patients traités pour divers types de tumeurs et chez 21 % des patients traités pour un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou. Des cas d'arthralgie (de 5,5 % à 9 %) et de myalgie (19 %) ont été signalés par les patients, mais il s'agissait généralement d'effets bénins ou modérés.

Appareil respiratoire : On a fait état de cas de dyspnée.

DOCÉTAXEL INJECTABLE USP EN ASSOCIATION

Aperçu des effets indésirables du médicament

La fréquence (%) des effets indésirables liée au traitement d'association peut différer de la fréquence liée à l'administration du docétaxel en monothérapie. Voir les tableaux qui suivent pour connaître la fréquence des effets indésirables se rapportant aux différents traitements d'association.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

- ***Traitement adjuvant du cancer du sein – Emploi de docétaxel en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide***

Effets indésirables du médicament observés au cours du traitement : Le tableau figurant ci-dessous présente les effets indésirables observés en cours de traitement (EICT), éventuellement ou probablement liés à ce dernier, durant la phase de traitement de l'essai TÀX 316; 744 patientes ont alors été traitées toutes les 3 semaines par 75 mg/m² de docétaxel en association avec 50 mg/m² de doxorubicine et 500 mg/m² de cyclophosphamide (schéma TAC), tandis que 736 patientes ont reçu l'association suivante : 500 mg/m² de 5-fluorouracile, 50 mg/m² de doxorubicine et 500 mg/m² de cyclophosphamide (schéma FAC) toutes les 3 semaines.

Tableau 4 : Effets indésirables liés au traitement et importants sur le plan clinique chez les deux groupes étudiés*

	Docétaxel (75 mg/m²) en association avec la doxorubicine (50 mg/m²) et le cyclophosphamide (500 mg/m²) [schéma TAC] N = 744 (%)		5-fluorouracil (500 mg/m²) en association avec la doxorubicine (50 mg/m²) et le cyclophosphamide (500 mg/m²) [schéma FAC] N = 736 (%)	
Effet indésirable	Total	Classe 3/4	Total	Grade 3 / 4
Organisme entier				
Douleur abdominale	7,3	0,5	3,3	0,0
Asthénie	79,2	11,0	69,4	5,2
Fièvre en l'absence d'infection	43,1	1,2	13,2	0,0
Appareil cardiovasculaire				
Dysrythmies	3,9	0,1	2,9	0,3
Hypotension	1,5	0,0	0,5	0,0
Phlébite	0,7	0,0	0,4	0,0
Syncope	0,5	0,0	0,4	0,0
Vasodilatation	20,3	0,9	15,9	0,4
Appareil digestif				
Anorexie	19,9	2,2	16,4	1,2
Constipation	22,6	0,4	21,5	1,2
Diarrhée	30,9	3,2	23,5	1,0
Nausées	80,4	5,1	87,4	9,5
Stomatite	69,1	7,1	52,6	2,0
Vomissements	42,6	4,3	58,2	7,3
Système sanguin				
Anémie	91,5	4,3	71,7	1,6
Neutropénie fébrile*	24,7	N/A	2,5	N/A
Lymphœdème	0,3	0,0	0,0	0,0
Neutropénie	71,4	65,5	82,0	49,3
Thrombocytopenie	39,4	2,0	27,7	1,2
Système immunitaire				
Réactions d'hypersensibilité	10,5	1,1	2,2	0,0

	Docétaxel (75 mg/m ²) en association avec la doxorubicine (50 mg/m ²) et la cyclophosphamide (500 mg/m ²) [schéma TAC] N = 744 (%)		5-fluorouracil (500 mg/m ²) en association avec la doxorubicine (50 mg/m ²) et la cyclophosphamide (500 mg/m ²) [schéma FAC] N = 736 (%)	
Effet indésirable	Total	Classe 3/4	Total	Grade 3 / 4
Infections et infestations				
Infection	27,2	3,2	17,4	1,4
Infection neutropénique**	12,1	s.o.	6,3	s.o.
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Œdème périphérique	26,7	0,4	7,2	0,0
Gain ou perte de poids	15,2	0,3	9,2	0,0
Appareil locomoteur				
Arthralgie	15,1	0,4	5,7	0,3
Myalgie	22,8	0,8	8,0	0,0
Système nerveux				
Effets neurocérébelleux	1,1	0,1	0,8	0,0
Effets neurocorticaux	2,8	0,3	3,9	0,3
Neuropathie motrice	2,8	0,0	1,5	0,0
Neuropathie sensorielle	23,8	0,0	7,9	0,0
Appareil respiratoire				
Toux	3,1	0,0	2,2	0,1
Peau et annexes cutanées				
Alopécie	97,7	s.o.	97,1	s.o.
Altérations unguéales (ongles)	18,4	0,4	13,9	0,1
Effets toxiques cutanés	18,4	0,7	10,9	0,3
Sens				
Conjonctivite	4,6	0,3	6,0	0,1
Larmolement	9,8	0,1	6,4	0,0
Altération du goût	27,4	0,7	15,1	0,0
Appareil génito-urinaire				
Aménorrhée	57,6	s.o.	48,1	s.o.

s.o. = sans objet

* La neutropénie fébrile se définissait comme suit : selon la terminologie de l'INC, « fièvre en l'absence d'infection » de classe ≥ 2 (température buccale $\geq 38,1$ °C) s'accompagnant (c'est-à-dire mesurée dans les

24 heures) d'une neutropénie de classe 4 (taux absolu de polynucléaires neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/L$) et commandant une antibiothérapie intraveineuse et/ou l'hospitalisation.

** L'infection neutropénique se définissait comme suit : selon la terminologie de l'INC, « infection » de classe ≥ 2 s'accompagnant (c'est-à-dire mesurée dans les 24 heures) d'une neutropénie de classe ≥ 3 (taux absolu de polynucléaires neutrophiles $< 1,0 \times 10^9/L$).

Au cours de la période de traitement, des 744 patientes traitées par l'association TAC (groupe TAC) durant l'essai TAX 316, 33,1 % ont présenté des EICT sévères, éventuellement ou probablement liés au traitement, comparativement à 22,1 % des 736 patientes ayant reçu l'association FAC (groupe FAC). On a réduit la dose en raison d'effets toxiques hématologiques au cours de 1 % des cycles de traitement dans le groupe TAC et de 0,1 % de ces cycles dans le groupe FAC. Six pour cent des patientes du groupe TAC ont abandonné le traitement à cause d'effets indésirables, par rapport à 1,1 % de celles du groupe FAC; la fièvre en l'absence d'infection et les allergies ont le plus souvent motivé l'abandon dans le groupe TAC. Deux patientes traitées respectivement par les associations TAC et FAC sont décédées au cours des 30 jours qui ont suivi leur dernier traitement dans le cadre de l'essai; on a considéré que 1 décès était lié au médicament à l'étude dans chacun des groupes traités.

Effets indésirables du médicament observés au cours de la période de suivi : La période de suivi a été définie comme la période de temps débutant après la fin de la visite de chimiothérapie et se terminant dix années plus tard. Une analyse finale de l'étude TAX 316 a été réalisée en fonction d'un suivi d'une durée médiane de 96 mois. Les patientes ont été suivies jusqu'au début d'un nouveau traitement anticancéreux, jusqu'à la perte de vue pour le suivi ou jusqu'à la fin de la période de suivi de 10 ans.

- *EICT persistants* : Les EICT les plus courants qui ont d'abord été signalés pendant la période de traitement et ont persisté pendant la période de suivi ultérieure, indépendamment de la relation de causalité, étaient : alopecie (TAC : 687 patientes; FAC : 645 patientes), asthénie (TAC : 236 patientes; FAC : 180 patientes), aménorrhée (TAC : 202 patientes; FAC : 136 patientes), bouffées de chaleur (TAC : 129 patientes; FAC : 109 patientes), œdème périphérique (TAC : 119 patientes; FAC : 23 patientes), trouble des ongles (TAC : 106 patientes; FAC : 79 patientes), prise de poids (TAC : 89 patientes; FAC : 61 patientes), et neuropathie sensorielle périphérique (TAC : 84 patientes; FAC : 15 patientes). Parmi les EICT qui ont persisté pendant la période de suivi chez > 1 % des patientes, la majorité des effets se sont dissipés.
- *EICT ayant continué* : Les EICT signalés comme ayant continué à la fin de la période de suivi comprennent : aménorrhée (TAC : 121 patientes; FAC : 86 patientes), alopecie (TAC : 29 patientes; FAC : 16 patientes), asthénie (TAC : 29 patientes; FAC : 16 patientes), bouffées de chaleur (TAC : 38 patientes; FAC : 43 patientes), prise de poids (TAC : 33 patientes; FAC : 25 patientes), neuropathie sensorielle périphérique (TAC : 10 patientes; FAC : 2 patientes), arthralgie (TAC : 8 patientes; FAC : 2 patientes), œdème lymphatique (TAC : 6 patientes; FAC : 1 patiente), myalgie (TAC : 6 patientes; FAC : 0 patiente) et dyspnée (TAC : 4 patientes; FAC : 0 patiente).
- *EI ayant commencé ou empiré pendant le suivi* : Pendant la période de suivi, 13,8 % des patientes ayant reçu l'association TAC et 11,3 % des patientes ayant reçu l'association FAC ont subi au moins un effet indésirable de grade 3 ou 4 qui a commencé ou empiré pendant la période de suivi. Les plus courants de ces effets indésirables sévères, ayant commencé ou empiré pendant la période de suivi,

comprennent : insuffisance cardiaque congestive (TAC : 26 patientes; FAC : 17 patientes), bouffées de chaleur (TAC : 25 patientes; FAC : 10 patientes) et prise de poids (TAC : 9 patientes; FAC : 7 patientes). Les EI les plus courants qui ont commencé ou empiré pendant la période de suivi comprennent : bouffées de chaleur (TAC : 177 patientes; FAC : 200 patientes), troubles cutanés (TAC : 151 patientes; FAC : 157 patientes) et aménorrhée (TAC : 79 patientes; FAC : 99 patientes). Les EI qui ont commencé ou empiré pendant la période de suivi et qui ont continué après la fin de cette période comprennent : aménorrhée (TAC : 46 patientes; FAC : 50 patientes), bouffées de chaleur (TAC : 46 patientes; FAC : 64 patientes), prise de poids (TAC : 21 patientes; FAC : 20 patientes), œdème lymphatique (TAC : 15 patientes; FAC : 7 patientes), télangiectasie (TAC : 8 patientes; FAC : 9 patientes), fibrose pulmonaire (TAC : 10 patientes; FAC : 9 patientes), menstruations irrégulières (TAC : 7 patientes; FAC : 8 patientes), œdème périphérique (TAC : 8 patientes; FAC : 6 patientes) et œdème (TAC : 3 patientes; FAC : 0 patiente).

Fièvre et infection : On a observé de la fièvre liée au traitement en l'absence d'infection chez 43,1 % (classe 3/4 : 1,2 %) des patientes du groupe TAC et 13,2 % (classe 3/4 : 0,0 %) des patientes du groupe FAC. On a signalé une infection liée au traitement chez 27,2 % (classe 3/4 : 3,2 %) des patientes ayant reçu l'association TAC et 17,4 % (classe 3/4 : 1,4 %) de celles traitées par l'association FAC. Aucun décès dû à une septicémie n'est survenu dans l'un ou l'autre des groupes traités. Du G-CSF a été employé comme traitement ou en prophylaxie secondaire chez 29,2 % des patientes du groupe TAC et 5,6 % de celles du groupe FAC.

Effets gastro-intestinaux : En plus des effets indésirables gastro-intestinaux présentés dans le tableau, 7 figurant ci-dessus, on a observé des effets tels que colite/entérite/perforation du gros intestin liés au traitement chez 4 patientes du groupe TAC et 1 patiente du groupe FAC. Deux des 7 patientes du groupe TAC ont dû abandonner le traitement.

Effets cardiovasculaires : Au cours de la période de traitement, la fréquence des effets indésirables cardiovasculaires s'est révélée plus élevée dans le groupe TAC que dans le groupe FAC : dysrythmies liées au traitement, de tous les grades (3,9 % vs 2,9 %), hypotension liée au traitement, de tous les grades (1,5 % vs 0,5 %) et insuffisance cardiaque congestive de portée clinique durant le traitement - fonction cardiaque de grade 3 ou 4 (1,6 % vs 0,5 %). Une patiente du groupe TAC est décédée à la suite d'une insuffisance cardiaque. Bien que, conformément aux exigences de l'essai (TAX 316), la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ait été mesurée au départ, on a repris l'évaluation seulement si le chercheur le considérait pertinent sur le plan clinique. Du nombre total de patientes chez qui la FEVG a été mesurée de nouveau, on a signalé sa diminution à des valeurs moindres que la limite inférieure de la normale chez 14 patientes sur 66 (21 %) dans le groupe TAC et 4 patientes sur 48 (8,3 %) dans le groupe FAC. Vingt-six patientes du groupe TAC ont présenté une insuffisance cardiaque congestive durant la période d'étude, la plupart des cas ayant été signalés durant le suivi. L'insuffisance cardiaque congestive a entraîné la mort de deux patientes du groupe TAC et de 4 patientes du groupe FAC durant la période de suivi. Le risque d'insuffisance cardiaque congestive est plus élevé dans le groupe TAC au cours de la première année.

Leucémie myéloïde aiguë/syndrome myélodysplasique : Après un suivi d'une durée médiane de 96 mois, le diagnostic de leucémie myéloïde aiguë (LMA) a été établi chez 4 des 744 patientes ayant reçu l'association TAC et 1 des 736 patientes ayant reçu l'association FAC, tandis que celui de SMD l'a été chez 2 patientes traitées par l'association TAC et 1 patiente traitée par FAC. Dans deux des cas de LMA associée à TAC, des anomalies du chromosome 11 étaient présentes. Dans un des cas de SMD associés à TAC, on a observé l'anomalie chromosomique t(11; 14)(q23; q24). Une patiente recevant l'association TAC a succombé à une leucémie myéloïde aiguë (LMA) durant la période de suivi.

- **Cancer du sein avancé localisé et/ou métastatique – Emploi du docétaxel en association avec la doxorubicine**

Les 2 tableaux ci-après renferment des données issues de l'étude portant sur un traitement à l'aide de l'association docétaxel-doxorubicine chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé localisé et/ou métastatique. Les 258 participantes à cette étude ont reçu 75 mg/m² de docétaxel et 50 mg/m² de doxorubicine.

Tableau 5 : Sommaire des effets indésirables éventuellement ou probablement liés au traitement à l'étude chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé localisé et/ou métastatique recevant du docétaxel en association avec de la doxorubicine

	Docétaxel (75 mg/m²) en association avec la doxorubicine (50 mg/m²) N = 258 (%)
Alopécie	94,6
Arthralgie - Tous les grades - Cas sévères	5,4 0,4
Asthénie - Tous s les grades - Cas sévères	54,7 8,1
Réactions cutanées - Tous les grades - Grades III-IV	13,6 0
Fièvre en l'absence d'infection - Tous les grades - Grades III-IV	50,4* 0,4*
Rétention liquidienne - Tous les grades - Cas sévères	35,7 1,2

	Docétaxel (75 mg/m²) en association avec la doxorubicine (50 mg/m²) N = 258 (%)
Effets gastro-intestinaux	
Nausées (tous les grades)	64,0
- Cas sévères (grades III-IV)	5,0
Diarrhée (tous les grades)	45,7
- Cas sévères (grades III-IV)	6,2
Vomissements (tous les grades)	45,0
- Cas sévères (grades III-IV)	5,0
Réactions d'hypersensibilité	
- Tous les grades	4,7
- Cas sévères	1,2
Réaction au point de perfusion	
- Tous les grades	3,5
Myalgie	
- Tous les grades	8,5
- Cas sévères	0
Altérations unguéales (Ongles)	
- Tous les grades	20,2
- Cas sévères	0,4
Effets neuromoteurs	
- Tous les grades	2,3
- Grades III-IV	0,4
Effets neurosensoriels	
- Tous les grades	30,2
- Grade III	0,4
Décès toutes causes confondues, sauf par septicémie	2,3
Décès dû à une septicémie	0
Stomatite	
- Tous les grades	58,1
- Grades III-IV	7,8
* L'étude TAX 306 (n = 213) comprenait des cas de neutropénie fébrile.	

Tableau 6 : Sommaire des effets indésirables hématologiques éventuellement ou probablement liés au traitement à l'étude chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé localisé et/ou métastatique recevant du docétaxel en association avec de la doxorubicine

	Docétaxel (75 mg/m²) en association avec la doxorubicine (50 mg/m²) N = 258 (%)
Anémie < 11 g/dL	96,1
- Grades III-IV < 8 g/dL	9,4
Neutropénie fébrile	34,1
Infection	
- Tous les grades	35,3
- Grades III-IV	7,8
Leucopénie < 4 000 cellules/mm ³	99,6
- Grade IV < 1 000 cellules/mm ³	53,5
Neutropénie < 2 000 cellules/mm ³	99,2
- Grade IV < 500 cellules/mm ³	91,7
Thrombocytopénie < 100 000 cellules/mm ³	28,1
- Grade IV	0,8

- ***Cancer du sein avancé localisé et/ou métastatique - Emploi du docétaxel en association avec la capécitabine***

Le texte et le tableau ci-après renferment des données issues de l'étude portant sur un traitement à l'aide de l'association docétaxel-capécitabine chez 506 patientes atteintes d'un cancer du sein avancé localisé et/ou métastatique. Dans le groupe recevant l'association docétaxel-capécitabine (251 patientes), le traitement comprenait la capécitabine administrée par voie orale à raison de 1 250 mg/m², 2 fois par jour (traitement intermittent, soit 2 semaines de traitement suivies de 1 semaine sans traitement) pendant au moins 6 semaines et le docétaxel administré durant 1 heure sous forme de perfusion intraveineuse à une dose de 75 mg/m² le premier jour de chaque cycle de 3 semaines, pendant au moins 6 semaines. Dans le groupe recevant la monothérapie (255 patientes), le docétaxel était administré durant 1 heure sous forme de perfusion intraveineuse à une dose de 100 mg/m² le premier jour de chaque cycle de 3 semaines, pendant au moins 6 semaines. La durée moyenne du traitement était de 129 jours, pour le groupe recevant le traitement d'association et de 98 jours pour le groupe recevant la monothérapie. En tout, 66 patientes (26 %) du groupe recevant le traitement d'association et 49 (19 %) du groupe recevant la monothérapie se sont retirées de l'étude à cause des effets indésirables. Le pourcentage de patientes chez qui il a fallu diminuer la dose en raison d'effets indésirables s'établissait à 65 % dans le groupe recevant le traitement d'association et à 36 % dans le groupe recevant la monothérapie. Le taux d'hospitalisation à cause d'effets indésirables liés au traitement était de 28,7 % dans le groupe recevant le traitement d'association et de 26,3 % dans le groupe recevant la monothérapie.

Tableau 7 : Effets indésirables considérés comme liés au traitement chez $\geq 5\%$ des participantes à l'étude portant sur l'emploi de l'association docétaxel-capécitabine dans le traitement du cancer du sein avancé localisé et/ou métastatique

Effet indésirable	Capécitabine (1 250 mg/m ² /2f.p.j. – traitement intermittent) en association avec le docétaxel (75 mg/m ² /3 semaines) N = 251			Docétaxel (100 mg/m ² /3 semaines) N = 255		
	Grade INCC					
Appareil, système ou organe touché/Effet indésirable	Total %	Grade 3 %	Grade 4 %	Total %	Grade 3 %	Grade 4 %
Appareil digestif						
Stomatite	67	17,1	0,4	43	4,7	-
Diarrhée	64	13,5	0,4	45	5,4	0,4
Nausées	43	6,4	-	35	2	-
Vomissements	33	3,6	0,8	22	0,8	-
Constipation	14	1,2	-	12	-	-
Douleurs abdominales	14	2	-	9	0,8	-
Dyspepsie	12	-	-	5	0,4	-
Douleurs abdominales (hautes)	9	-	-	6	-	-
Sécheresse de la bouche	5	0,4	-	4	-	-
Peau et tissus sous-cutanés						
Syndrome d'érythème palmoplantaire	63	24,3	-	8	1,2	-
Alopécie	41	6	-	42	6,7	-
Troubles unguéaux (ongles)	14	2	-	15	-	-
Dermatite	8	-	-	9	0,8	-
Éruption cutanée érythémateuse	8	0,4	-	4	-	-
Changement de couleur des ongles	6	-	-	4	0,4	-
Onycholyse	5	1,2	-	5	0,8	-
Prurit	2	-	-	5	-	-
Organisme entier						
Pyrexie	21	0,8	-	29	0,4	-
Asthénie	23	3,2	0,4	22	5,5	-
Fatigue	21	4,4	-	25	5,1	-
Faiblesse	13	1,2	-	9	2	-
Douleur dans les membres	9	0,4	-	8	0,4	-
Léthargie	6	-	-	5	1,2	-
Douleur	6	-	-	2	-	-
Système nerveux						
Altération du goût	15	0,4	-	14	0,4	-
Céphalées	7	0,4	-	8	-	-
Paresthésie	11	0,4	-	15	0,8	-
Étourdissements	9	-	-	6	0,4	-
Insomnie	4	-	-	5	0,4	-
Neuropathie périphérique	5	-	-	10	0,8	-
Hypoesthésie	4	-	-	7	0,4	-

Effet indésirable	Capécitabine (1 250 mg/m ² /2f.p.j. – traitement intermittent) en association avec le docétaxel (75 mg/m ² /3 semaines) N = 251			Docétaxel (100 mg/m ² /3 semaines) N = 255		
Appareil, système ou organe touché/Effet indésirable	Grade INCC					
	Total %	Grade 3 %	Grade 4 %	Total %	Grade 3 %	Grade 4 %
Métabolisme						
Anorexie	12	0,8	-	10	0,8	-
Diminution de l'appétit	10	-	-	4	-	-
Déshydratation	8	2	-	5	0,4	0,4
Yeux						
Production accrue de larmes	12	-	-	5	-	-
Appareil locomoteur						
Arthralgie	11	1,2	-	18	2,4	-
Myalgie	14	1,6	-	24	2	-
Lombalgie	7	0,8	-	6	0,8	-
Cœur						
Œdème des membres inférieurs	14	0,8	-	12	1,2	-
Œdème, sans autre indication	4	-	-	5	-	0,8
Œdème périphérique	4	-	-	5	0,4	-
Système sanguin						
Neutropénie	17	4,8	10,8	16	2,7	11,8
Fièvre neutropénique	16	2,8	3,1	21	4,7	16,1
Anémie	13	2,8	0,8	11	3,9	-
Appareil respiratoire						
Dyspnée	7	0,8	-	9	0,4	-
Toux	6	0,4	-	9	-	-
Mal de gorge	11	1,6	-	7	0,4	-
Épistaxis	5	0,4	-	5	-	-
Infections et infestations						
Candidose buccale	6	0,4	-	7	0,4	-

Réactions cutanées : Le syndrome d'érythème palmoplantaire a été diagnostiqué plus souvent chez les patientes qui recevaient le traitement d'association que chez celles qui recevaient le docétaxel en monothérapie (63 % comparativement à 8 %).

Effets hématologiques : Parmi les 251 patientes qui ont reçu du docétaxel en association avec de la capécitabine, 68 % ont présenté une neutropénie de grade 3 ou 4, 2,8 %, une thrombocytopénie de grade 3 ou 4 et 9,6 %, une anémie de grade 3 ou 4.

Hyperbilirubinémie : Parmi les 251 patientes qui ont reçu l'association capécitabine-docétaxel, 6,8 % (n = 17) ont présenté une hyperbilirubinémie de grade 3 et 2 % (n = 5), une hyperbilirubinémie de grade 4.

Tableau 8 : Patientes présentant des anomalies des résultats des épreuves de laboratoire participant à l'étude portant sur l'emploi de l'association docétaxel-capécitabine dans le traitement du cancer du sein avancé localisé et/ou métastatique

Effet indésirable	Capécitabine (1 250 mg/m ² /2 f.p.j. – traitement intermittent) en association avec le docétaxel (75 mg/m ² /3 semaines) N = 251			Docétaxel (100 mg/m ² /3 semaines) N = 255		
	Total %	Grade 3 %	Grade 4 %	Total %	Grade 3 %	Grade 4 %
Appareil, système ou organe touché/Effet indésirable						
Système sanguin						
Leucopénie	91	37	24	88	42	33
Neutropénie/granulocytopenie	86	20	49	87	10	66
Thrombocytopenie	41	2	7	23	1	2
Anémie	80	7	3	83	5	< 1
Lymphocytopenie	99	48	41	98	44	40
Système hépatobiliaire						
Hyperbilirubinémie	20	7	2	6	2	2

On indique ci-dessous, pour chaque appareil, système ou organe touché, les effets indésirables que l'on considérait comme liés à l'administration de capécitabine en association avec le docétaxel, jugés comme étant au moins faiblement pertinents du point de vue clinique et qui sont survenus chez moins de 5 % des patientes d'après les données globales sur l'innocuité portant sur 251 patientes ayant participé à l'essai clinique. L'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4 figure entre parenthèses.

Effets cardiovasculaires : tachycardie supraventriculaire (0,39), hypotension (1,20), phlébite et thrombophlébite veineuse (0,39), hausse de la tension artérielle (0,39), hypotension orthostatique (0,80)

Effets gastro-intestinaux : hémorroïdes (0,39), iléus (0,39), entérocolite nécrosante (0,39), ulcère œsophagien (0,39), diarrhée hémorragique (0,80)

Effets généraux : frissons (0,39), infection au point d'injection (0,39), névralgie (0,39)

Effets hématologiques : agranulocytose (0,39), diminution de la prothrombine (0,39)

Effets hépatobiliaires : ictère (0,39), anomalies des résultats des épreuves de la fonction hépatique (0,39), insuffisance hépatique (0,39), coma hépatique (0,39), hépatotoxicité (0,39)

Effets sur le système immunitaire : hypersensibilité (1,20)

Infections : septicémie neutropénique (2,39), infection des voies respiratoires inférieures [sans autre indication] (0,39), pharyngite (0,39), otite moyenne (0,39), septicémie (0,39), bronchopneumonie (0,39)

Effets neurologiques : ataxie (0,39), syncope (1,20), perte gustative (0,80), polyneuropathie (0,39), migraine (0,39)

Effets rénaux : insuffisance rénale (0,39)

- **Cancer de la prostate – Emploi du docétaxel en association avec de la prednisone ou de la prednisolone**

Les données suivantes s'appuient sur l'expérience acquise auprès de 332 patients qui ont reçu du docétaxel à 75 mg/m² toutes les 3 semaines en association avec de la prednisone ou de la prednisolone à 5 mg par voie orale, 2 fois par jour.

Tableau 9 : Effets indésirables liés au traitement et importants sur le plan clinique chez les patients atteints d'un cancer de la prostate ayant reçu du docétaxel en association avec de la prednisone ou de la prednisolone (TAX 327)

Effet indésirable	Docétaxel 75 mg/m ² aux 3 semaines et prednisone (ou prednisolone), 5 mg, 2 f.p.j. (N = 332)	
	Grade NCI	
Appareil, système ou organe touché/ Effet indésirable	Total %	Grade 3/4 %
Alopécie	65,1	--
Réactions allergiques	6,9	0,6
Anémie	66,5	4,9
Anorexie	12,7	0,6
Arthralgie	3,0	0,3
Diminution de la fonction ventriculaire gauche	3,9	0,3
Toux	1,2	0,0
Diarrhée	24,1	1,2
Dyspnée	4,5	0,6
Épistaxis	3,0	0,0
Fatigue	42,8	3,9
Neutropénie fébrile	2,7	--
Rétention liquidienne	24,4	0,6
Infection	12,0	3,3
Myalgie	6,9	0,3
Altérations unguéales	28,3	--
Nausées	35,5	2,4
Neuropathie motrice	3,9	0,0
Neuropathie sensorielle	27,4	1,2

Effet indésirable	Docétaxel 75 mg/m ² aux 3 semaines et prednisone (ou prednisolone), 5 mg, 2 f.p.j. (N = 332)	
Appareil, système ou organe touché/ Effet indésirable	Grade NCI	
	Total %	Grade 3/4 %
Neutropénie	40,9	32,0
Éruptions cutanées, desquamation	3,3	0,3
Stomatite, pharyngite	17,8	0,9
Altération du goût	17,5	--
Larmolement	9,3	0,6
Thrombocytopénie	3,4	0,6
Vomissements	13,3	1,2

Des 332 patients ayant reçu du docétaxel toutes les 3 semaines dans le cadre de l'étude sur le cancer de la prostate (TAX 327), 208 étaient âgés d'au moins 65 ans et 67, de plus de 75 ans. Chez les patients ayant reçu le docétaxel toutes les 3 semaines, la fréquence de l'anémie, des infections, des altérations unguéales, de l'anorexie et de la perte pondérale, sans égard à un lien de causalité avec le docétaxel, a été $\geq 10\%$ plus élevée chez les patients âgés d'au moins 65 ans que chez les patients plus jeunes. La fatigue, tous grades confondus, a été l'un des effets indésirables survenus en cours de traitement le plus fréquemment signalés (sans égard à un lien de causalité avec le docétaxel) chez les patients ayant reçu le docétaxel toutes les 3 semaines. Cependant, seulement 1,6 % des patients âgés de moins de 65 ans, 6,3 % de ceux de 65 ans et plus et 10,4 % de ceux de 75 ans et plus ont ressenti une fatigue de grade 3 ou 4. La diarrhée, tous grades confondus, a également été courante au cours de l'étude, mais les cas graves (grades 3 et 4) ont été beaucoup moins fréquents dans tous les groupes d'âge, touchant 1,6 %, 2,4 % et 3,0 % des patients, respectivement. On a observé une tendance similaire dans le cas des infections des grades 3 et 4, rapportées chez les patients des trois groupes d'âge, dans une proportion de 4,0 %, de 6,7 % et de 9,0 %, respectivement.

EFFETS DU MÉDICAMENT SIGNALÉS APRÈS LA COMMERCIALISATION DU PRODUIT

Effets cardiovasculaires :

Des cas d'accidents thromboemboliques veineux et d'infarctus du myocarde ont été signalés.

Une arythmie ventriculaire (incluant une tachycardie ventriculaire parfois mortelle, une fibrillation ou des extrasystoles) a été rapportée chez des patients traités par le docétaxel en concomitance dans les schémas comprenant, sans toutefois s'y limiter, la doxorubicine, le 5-fluorouracile et/ou le cyclophosphamide (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire**).

Réactions cutanées :

On a signalé des cas de lupus érythémateux cutané et de dermatite bulleuse, tels que l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique ainsi que des modifications cutanées de type sclérodermie généralement précédés par un lymphœdème périphérique lors d'un traitement par le docétaxel. Dans certains cas, la survenue de ces réactions peut être attribuable à de multiples facteurs comme les infections concomitantes, l'emploi d'autres médicaments en association et la présence d'affections sous-jacentes. Des cas d'alopecie permanente ont été signalés.

Rétention liquidienne :

Des cas de déshydratation ou d'œdème pulmonaire ont été signalés.

Effets gastro-intestinaux :

Des cas de perforation gastro-intestinale; des cas de déshydratation résultant d'une manifestation gastro-intestinale, y compris des cas d'entérocolite et de perforation gastro-intestinale. L'entérocolite, y compris des cas de colite ischémique, de colite et d'entérocolite neutropénique, ont été signalés; certains cas ont eu une issue fatale.

Des cas d'iléus ou d'occlusion intestinale ont été signalés.

Troubles généraux et atteinte au point d'administration :

Des réactions de rappel au point d'injection (réurrence d'une réaction cutanée survenant à un point d'extravasation antérieur à la suite de l'administration de docétaxel à un point différent) ont été observées.

Effets hématologiques :

Des cas de leucémie myéloïde aiguë (LMA) et de syndrome myélodysplasique (SMD) ont été signalés lorsque le docétaxel a été utilisé en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques et/ou la radiothérapie. On a signalé des cas de coagulation intravasculaire disséminée, souvent associée à une septicémie ou à une défaillance polyviscérale.

Effets hépatiques :

Des cas d'hépatite et d'insuffisance hépatique, parfois mortels surtout chez les patients déjà atteints de troubles hépatiques, ont été signalés.

Réactions d'hypersensibilité :

Des cas de réactions d'hypersensibilité sévères ou de choc anaphylactique ont été signalés. Des cas de choc anaphylactique mortel ont été signalés chez des patients ayant reçu une corticothérapie préalable.

Des réactions d'hypersensibilité/un choc anaphylactique ont été signalés avec le docétaxel chez des patients ayant déjà présenté des réactions d'hypersensibilité/un choc anaphylactique au paclitaxel.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Des cas de déséquilibre électrolytique ont été signalés. Des cas graves d'hyponatrémie ont été signalés, certains associés à une déshydratation, des vomissements et une pneumonie. Des cas

d'hypokaliémie (incluant des cas sérieux), d'hypomagnésémie et d'hypocalcémie ont été observés, habituellement en association avec des troubles gastro-intestinaux, en particulier la diarrhée.

Effets neurologiques :

Des cas de convulsions ou de perte de conscience transitoire ont été signalés avec l'administration du docétaxel. Ces réactions surviennent parfois au cours de la perfusion du médicament.

Fonction visuelle :

Des cas de larmoiement s'accompagnant ou non d'une conjonctivite, de même que des cas d'obstruction du conduit lacrymal entraînant un larmoiement excessif ont été signalés principalement chez des patients recevant d'autres antinéoplasiques en concomitance.

On a signalé des cas de troubles visuels passagers (éclairs, points lumineux clignotants, scotomes) survenant habituellement pendant la perfusion du médicament et associés à des réactions d'hypersensibilité. Ces effets étaient réversibles après l'arrêt de la perfusion.

Des cas d'œdème maculaire cystoïde (OMC) ont été rapportés chez des patients traités par Docétaxel injectable USP (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Selon un certain nombre de rapports documentés, y compris des cas dans la littérature, l'association entre l'OMC et Docétaxel injectable USP est considérée comme raisonnablement bien établie. Les caractéristiques particulières à cette entité clinique (OMC induit par le docétaxel) peuvent inclure une absence de fuites vasculaires sans autres facteurs précipitants. Certains cas d'OMC ont été réversibles après l'arrêt du traitement par Docétaxel injectable USP, dans certains cas avec l'instauration d'un traitement approprié alors que dans d'autres cas aucun traitement supplémentaire n'était nécessaire.

Autres effets :

Des douleurs généralisées ou localisées, y compris des douleurs à la poitrine, mais ne s'accompagnant pas de troubles cardiaques ou respiratoires, ont également été signalées.

Ototoxicité et troubles auditifs :

Les troubles de l'oreille ou du labyrinthe qui ont été signalés comprennent des cas d'ototoxicité, de troubles auditifs et/ou de perte auditive, dont des cas associés à d'autres médicaments ototoxiques.

Fonction rénale :

Des cas d'insuffisance rénale ont été signalés au cours des essais cliniques avec le docétaxel; ils étaient généralement associés à la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques.

Effets respiratoires :

On a signalé des cas d'insuffisance respiratoire aiguë, de pneumonie interstitielle/pneumonite, de maladie pulmonaire interstitielle, d'infiltration pulmonaire, de fibrose pulmonaire, d'insuffisance respiratoire et de recrudescence d'effets indésirables associés à une radiothérapie antérieure, qui ont été occasionnellement associés à des issues fatales. Des cas de pneumonie radique ont été signalés chez les patients recevant une radiothérapie concomitante.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le docétaxel est un substrat du CYP3A4. Des études *in vitro* ont permis de montrer que le métabolisme du docétaxel peut être modifié par l'administration simultanée de composés qui induisent ou inhibent les isoenzymes CYP3A4 ou celles qui sont métabolisées par l'intermédiaire de ce système (et qui peuvent donc inhiber ces enzymes par compétition), notamment la rifampine, la cyclosporine, la terfénadine, le kétoconazole, l'érythromycine et la troléandomycine. Par conséquent, l'administration simultanée du docétaxel et de tels produits exige des précautions, étant donné le risque considérable d'interaction.

L'exposition au docétaxel a été multipliée par 2,2 lors de la prise concomitante de kétoconazole, puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4. Les inhibiteurs de la protéase, en particulier le ritonavir, peuvent augmenter l'exposition au docétaxel. La prise concomitante de docétaxel et de médicaments qui inhibent l'isoenzyme CYP3A4 (comme le kétoconazole, l'itraconazole, la clarithromycine, l'indinavir, la néfazodone, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, la télichromycine et le voriconazole) doit être évitée, car elle peut augmenter l'exposition au docétaxel et, subséquemment, augmenter les taux d'effets indésirables. Si l'administration d'un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 par voie générale est incontournable pendant un traitement par le docétaxel, on doit surveiller de près les éventuels effets toxiques, voire diminuer la dose de docétaxel.

Chaque administration de docétaxel par voie intraveineuse (à 100 mg/m²) libère environ 1,81 g/m² d'alcool. La teneur en alcool peut modifier les effets d'autres médicaments. Une dépression du système nerveux central peut être exacerbée et survenir à des taux d'alcool dans le sang plus bas quand le docétaxel est pris avec d'autres déprimeurs du SNC (p. ex., diazépam ou benzodiazépines similaires). Certains médicaments (p. ex., analgésiques, somnifères) peuvent aggraver les effets enivrants de l'alcool.

Le docétaxel se lie fortement aux protéines (> 95 %). Bien que les interactions possibles entre le docétaxel et un autre médicament administré en concomitance *in vivo* n'aient pas fait l'objet d'études formelles, on a observé que les interactions *in vitro* entre le docétaxel et des médicaments se liant fortement aux protéines, tels que l'érythromycine, la diphenhydramine, le propranolol, la propafénone, la phénytoïne, le salicylate, le sulfaméthoxazole et le valproate de sodium, ne modifiaient aucunement la liaison protéique du docétaxel. Le docétaxel n'exerce aucun effet sur la liaison protéique de la digoxine.

L'effet de la prise orale quotidienne de prednisone sur les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel administré avec un traitement par la dexaméthasone préalable à la perfusion a été évalué chez 42 patients atteints d'un cancer de la prostate. Aucun effet de la prednisone sur les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel n'a été observé.

Aucun signe d'interaction pharmacocinétique n'a été observé entre le docétaxel et la doxorubicine. On a étudié les propriétés pharmacocinétiques du docétaxel administré en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide chez 30 patientes traitées contre un cancer avancé du sein. Aucune interaction pharmacocinétique n'a été mise en évidence entre les trois médicaments.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie recommandée

Cancer du sein métastatique, cancer du poumon non à petites cellules, cancer ovarien et carcinome spinocellulaire de la tête et du cou : La posologie recommandée pour Docétaxel injectable USP est de 100 mg/m², administrés par perfusion de 1 heure, toutes les 3 semaines. Dans le cadre d'un traitement d'association, on recommande d'administrer Docétaxel injectable USP à raison de 75 mg/m².

Cancer de la prostate : La posologie recommandée pour Docétaxel injectable USP est de 75 mg/m², administrés par perfusion de 1 heure, toutes les 3 semaines. Un traitement concomitant par la prednisone ou la prednisolone à raison de 5 mg par voie orale, 2 fois par jour, doit être administré de façon continue.

Traitement adjuvant du cancer du sein opérable avec atteinte ganglionnaire : La posologie de Docétaxel injectable USP est de 75 mg/m², administrés 1 heure après le traitement par la doxorubicine, à raison de 50 mg/m², et le cyclophosphamide à raison de 500 mg/m², toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (voir aussi la section Ajustements posologiques).

Corticothérapie préalable (ou prémédication)

Schéma posologique de la corticothérapie préalable (pour le cancer de la prostate, voir le paragraphe suivant) : Afin de réduire la fréquence et la gravité de la rétention liquidienne, il faut administrer une corticothérapie par voie orale à tous les patients avant le traitement. La prémédication recommandée doit être constituée uniquement d'un corticostéroïde à prise orale, comme la dexaméthasone, à raison de 16 mg par jour (p. ex., 8 mg, 2 fois par jour) pendant 3 jours, débutant le jour précédant l'administration de Docétaxel injectable USP. L'emploi d'antihistaminiques ne s'est pas révélé efficace contre la rétention liquidienne.

Schéma posologique de la corticothérapie préalable pour le cancer de la prostate : Compte tenu de l'emploi concomitant de la prednisone ou de la prednisolone, le schéma recommandé est de 8 mg de dexaméthasone, 12 heures, 3 heures et 1 heure avant la perfusion par Docétaxel injectable USP.

Autres considérations posologiques

Antibiothérapie prophylactique : Afin de réduire l'incidence de la neutropénie fébrile et des infections, l'emploi prophylactique d'antibiotiques est recommandé chez les patients traités pour un cancer de la tête et du cou. Le traitement consiste en l'administration d'une fluoroquinolone par voie orale, ou d'un antibiotique équivalent par voie orale ou intraveineuse, pendant 10 jours à partir du 5^e jour de chacun des cycles de traitement par Docétaxel injectable USP.

Emploi prophylactique du G-CSF : On peut administrer du G-CSF en prophylaxie pour atténuer le risque d'effets toxiques hématologiques. Voir la section Ajustements posologiques. En plus du G-CSF, une antibiothérapie prophylactique peut avoir des effets bénéfiques supplémentaires.

Personnes âgées : D'après les données pharmacocinétiques relatives à la population visée, il n'existe aucune directive particulière concernant l'emploi de Docétaxel injectable USP chez les personnes âgées (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Ajustements posologiques

Neutropénie, réactions cutanées ou neuropathie périphérique : L'emploi de Docétaxel injectable USP exige la surveillance étroite du nombre des polynucléaires neutrophiles. Docétaxel injectable USP ne doit pas être administré tant que le taux des polynucléaires neutrophiles reste inférieur à 1 500 cellules/mm³. En cas de neutropénie fébrile, de neutropénie sévère (nombre des polynucléaires neutrophiles inférieur à 500 cellules/mm³ pendant plus de 1 semaine), de réaction cutanée sévère ou cumulative, ou de signes et/ou symptômes neurosensoriels sévères survenant pendant le traitement par Docétaxel injectable USP, la dose administrée doit passer de 100 à 75 mg/m². Dans le cadre d'un traitement d'association, on doit faire passer la dose de Docétaxel injectable USP de 75 à 60 mg/m². Si ces réactions ne cèdent pas à la dose de 60 mg/m², on doit mettre fin au traitement. On peut également administrer un facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) à des fins prophylactiques dans le but de maintenir l'intensité de la dose chez les patients ayant déjà présenté une neutropénie fébrile ou une infection sévère (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Les patientes qui suivent un traitement adjuvant contre le cancer du sein et qui présentent une neutropénie fébrile doivent recevoir du G-CSF au cours de tous les cycles de traitement subséquents. On doit continuer à administrer du G-CSF aux patientes chez qui cette réaction ne cède pas et réduire leur dose de Docétaxel injectable USP à 60 mg/m². Si l'on n'administre pas de G-CSF, on doit faire passer la dose de Docétaxel injectable USP de 75 à 60 mg/m².

Chez les patientes qui présentent une stomatite de grade 3 ou 4, la dose doit être réduite et passer de 75 à 60 mg/m².

Insuffisance hépatique : Docétaxel injectable USP ne doit pas être utilisé chez des patients présentant un taux de bilirubine sérique supérieur à la LSN. De plus, Docétaxel injectable USP ne doit pas être utilisé chez des patients présentant un taux d'ALT et/ou d'AST supérieur à 1,5 fois la LSN associé à un taux de phosphatase alcaline supérieur à 2,5 fois la LSN.

Il faut tenir compte de la quantité d'éthanol contenue dans Docétaxel injectable USP quand il est destiné à des patients atteints d'insuffisance hépatique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Emploi en concomitance avec un puissant inhibiteur du CYP3A4 : Si l'administration systémique d'un puissant inhibiteur du CYP3A4 ne peut être évitée, une réduction de la dose de Docétaxel injectable USP doit être envisagée et une surveillance étroite de la toxicité est recommandée (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Généralités** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Emploi de Docétaxel injectable USP en association avec la capécitabine

Tableau 10 : Modifications de doses recommandées dans le cas d'un traitement d'association avec la capécitabine

	Grade 2	Grade 3	Grade 4
1 ^{re} apparition d'un effet toxique	Interrompre le traitement jusqu'au retour au grade 0 ou 1, puis poursuivre le traitement aux mêmes doses, en administrant un traitement prophylactique, si possible.	Grade 3 au moment où le traitement à l'aide de Docétaxel injectable USP doit avoir lieu : interrompre le traitement et le retarder pendant au plus 2 semaines jusqu'au retour au grade 0 ou 1, puis le poursuivre à 75 % de la dose initiale de capécitabine et à une dose de 55 mg/m ² de Docétaxel injectable USP, en administrant un traitement prophylactique, si possible. Si l'effet indésirable ne retourne pas au grade 0 ou 1 dans un délai de 2 semaines, le patient doit cesser de recevoir Docétaxel injectable USP, mais peut reprendre le traitement par la capécitabine à 75 % de la dose initiale de ce médicament, une fois que l'effet indésirable redevient de grade 0 ou 1. Effet de grade 3 se produisant entre les cycles, avec retour au grade 0 ou 1 au moment où le traitement suivant doit avoir lieu : poursuivre le traitement à 75 % de la dose initiale de capécitabine et à une dose de 55 mg/m ² de Docétaxel injectable USP, en administrant un traitement prophylactique, si possible.	Cesser le traitement à l'aide de la capécitabine et de Docétaxel injectable USP, sauf si le médecin traitant estime qu'il est dans l'intérêt du patient de poursuivre le traitement par la capécitabine en monothérapie à 50 % de la dose initiale.
2 ^e apparition du même effet toxique	Interrompre le traitement jusqu'au retour au grade 0 ou 1, puis le poursuivre à 75 % de la dose initiale de capécitabine et à une dose de 55 mg/m ² de Docétaxel injectable USP.	Cesser le traitement à l'aide de Docétaxel injectable USP et interrompre le traitement par la capécitabine jusqu'au retour au grade 0 ou 1, puis le poursuivre à 50 % de la dose initiale de capécitabine.	
3 ^e apparition du même effet toxique	Interrompre le traitement jusqu'au retour au grade 0 ou 1, puis le poursuivre à 50 % de la dose initiale de capécitabine et cesser l'administration de Docétaxel injectable USP.	Cesser le traitement.	
4 ^e apparition du même effet toxique	Cesser le traitement.		

Administration

Précautions : Docétaxel injectable USP doit être administré par voie intraveineuse. Il est extrêmement important que l'aiguille ou le cathéter intraveineux soit bien mis en place avant la perfusion de Docétaxel injectable USP. Toute fuite du docétaxel dans les tissus environnants pendant la perfusion de Docétaxel injectable USP risque de causer des lésions considérables, telles que l'irritation, la nécrose tissulaire locale ou la thrombophlébite. En cas d'extravasation, il faut interrompre la perfusion immédiatement et administrer le reste de la dose dans une autre veine.

Avant d'administrer la solution Docétaxel injectable USP, il faut la diluer directement dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % injectable ou une solution de dextrose à 5 % injectable.

Des réactions de rappel au point d'injection (récurrence d'une réaction cutanée survenant à un point d'extravasation antérieur à la suite de l'administration de docétaxel à un point différent) ont été observées.

Voir également la section **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**.

Préparation de la solution pour perfusion :

1. Si les flacons sont réfrigérés, il faut voir à retirer le nombre nécessaire de flacons du réfrigérateur et les laisser reposer à la température ambiante durant environ 5 minutes.
2. Tout en observant les règles d'asepsie, aspirer la quantité nécessaire de solution de Docétaxel injectable USP (10 mg/mL) dans une seringue graduée et injecter le volume nécessaire dans un sac ou un flacon à perfusion de 250 mL, contenant une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 %, de façon à obtenir une concentration finale allant de 0,3 à 0,74 mg/mL. S'il faut administrer une dose de Docétaxel injectable USP supérieure à 200 mg, utiliser un plus grand volume de solution pour perfusion afin de ne pas dépasser une concentration de 0,74 mg/mL.
3. Bien mélanger le liquide à perfusion en faisant tourner le contenant dans les mains.
4. Comme dans le cas de tout produit administré par voie parentérale, il faut inspecter visuellement le contenant de Docétaxel injectable USP avant l'administration, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent, afin de déceler la présence de particules ou un changement de couleur. Jeter toute solution qui n'est pas limpide ou qui contient des particules.

S'il faut administrer une dose supérieure à 185 mg, utiliser un plus grand volume de solution pour perfusion afin de ne pas dépasser une concentration de 0,74 mg/mL.

Docétaxel injectable USP doit être administré par voie intraveineuse, en respectant les règles d'asepsie, sous forme de perfusion d'une durée de 1 heure, à la température ambiante et sous un éclairage normal.

Le contact du concentré non dilué avec du matériel ou des dispositifs fabriqués en PVC plastifié utilisés pour préparer la solution pour perfusion n'est pas recommandé. Afin de réduire le plus possible l'exposition du patient au plastifiant DEHP [phtalate de di(2-éthylhexyle)] qui peut être extrait par lessivage des sacs ou des dispositifs à perfusion en PVC, il faut entreposer la solution

pour perfusion Docétaxel injectable USP dans des flacons (en verre ou en polypropylène) ou des sacs en plastique (en polypropylène ou en polyoléfine) et l'administrer au moyen d'un dispositif à perfusion à revêtement de polyéthylène.

SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage à Docétaxel injectable USP. En cas de surdosage, il faut admettre le patient dans une unité spécialisée afin de surveiller étroitement ses fonctions vitales et de lui administrer un traitement de soutien, au besoin. Parmi les complications possibles du surdosage, mentionnons la dépression médullaire, la neurotoxicité périphérique et la mucosité. Il faut administrer un facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) à des fins thérapeutiques le plus rapidement possible après la survenue du surdosage. Au besoin, on pourra avoir recours à d'autres mesures thérapeutiques pour soulager les symptômes.

On a fait état de quelques cas de surdosage. Dans un cas, un patient recevait la dose de 150 mg/m², tandis que dans un autre cas, la dose administrée était de 200 mg/m² en perfusion de 1 heure. On a observé une neutropénie sévère, une asthénie bénigne, des réactions cutanées et une paresthésie bénigne chez certains patients touchés, qui se sont rétablis sans autre incident.

Lorsqu'on soupçonne un surdosage, on doit communiquer avec le centre anti-poison de sa région pour connaître les mesures à prendre.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le docétaxel est un antinéoplasique dont l'action est attribuable à la désorganisation du réseau de microtubules, essentiel aux fonctions cellulaires pendant la mitose et l'interphase. Le docétaxel favorise la formation de microtubules stables à partir de tubuline tout en inhibant leur dépolymérisation. En se fixant à la tubuline libre, il en diminue la concentration intracellulaire critique. Ainsi facilitée, la polymérisation des microtubules conduit à la production de faisceaux de microtubules sans fonction normale et à la stabilisation des microtubules, pour aboutir à l'inhibition de la mitose cellulaire. Le docétaxel se distingue des autres poisons fusoriaux du fait que sa fixation aux microtubules ne modifie pas le nombre des protofilaments dans ces structures.

Employé *in vitro* dans le cadre d'essais clonogéniques, le docétaxel s'est révélé cytotoxique pour diverses lignées cellulaires tumorales murines et humaines et pour des cellules tumorales humaines fraîchement prélevées.

On a observé que le docétaxel agit également sur un certain nombre de lignées cellulaires surexprimant la glycoprotéine P, qui est encodée par le gène de résistance multiple aux anticancéreux.

Pharmacocinétique

Administré en doses allant de 70 à 115 mg/m², le docétaxel a un profil cinétique indépendant de la dose et conforme au modèle pharmacocinétique à 3 compartiments, caractérisé par des demi-vies α , β et γ de 4 minutes, de 36 minutes et de 11,1 heures respectivement.

Le docétaxel se fixe aux protéines dans une proportion dépassant 95 %, à l' α 1-glycoprotéine acide, l'albumine et les lipoprotéines, avec une affinité de liaison élevée pour l' α 1-glycoprotéine acide. La dexaméthasone ne modifie pas la liaison protéique du docétaxel.

D'après les résultats d'études *in vitro*, il semble que les isoenzymes 3A du cytochrome P450 jouent un rôle dans le métabolisme oxydatif du groupement ester tert-butylique du docétaxel.

La clairance corporelle totale et le volume de distribution à l'état d'équilibre s'établissent respectivement à 21 L/h/m² et à 113 L en moyenne.

Une étude menée auprès de patients cancéreux auxquels était administré du docétaxel marqué au ¹⁴C a montré que le docétaxel était éliminé dans l'urine et les fèces dans les sept jours. Les excrétions urinaire et fécale correspondaient respectivement à environ 6 % et 75 % de la dose radioactive administrée. Environ 80 % de la radioactivité qui se retrouve dans les fèces est excrétée au cours des 48 premières heures sous forme d'un métabolite inactif principal et de trois métabolites de moindre importance, et 2,7 % sous forme de médicament inchangé.

On a mené une analyse pharmacocinétique de population chez des patients recevant du docétaxel. Les paramètres pharmacocinétiques évalués à partir de ce modèle étaient très proches de ceux qui avaient été tirés des études de phase I. L'âge et le sexe des patients n'influent pas sur le comportement pharmacocinétique du docétaxel, ce qui n'est pas le cas de l'insuffisance hépatique. Dans une étude menée auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique à différents degrés (et causée par le cancer), une diminution de la clairance du docétaxel (de 47 % en moyenne) a été observée chez les patients ayant une insuffisance hépatique (taux de bilirubine > LSN ou d'ALT/AST > 1,5, mais \leq 5 fois la LSN associé à un taux de phosphatase alcaline > 2,5, mais \leq 5 fois la LSN) en comparaison avec des patients dont la fonction hépatique était normale. Les taux sériques de docétaxel libre n'ont pas été mesurés dans le cadre de cette étude.

L'effet de la prise orale quotidienne de prednisone sur les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel, administré avec un traitement par la dexaméthasone préalable à la perfusion, a été évalué chez 42 patients atteints d'un cancer de la prostate. Aucun effet de la prednisone sur les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel n'a été observé.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Stabilité

Après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 %, la stabilité physique et chimique pendant l'utilisation a été confirmée pour un laps de temps de 4 heures, si le médicament est conservé à une température entre 2°C et 25 °C. La solution de docétaxel pour

perfusion doit être utilisée dans les 4 heures, et cette période comprend la période de 1 heure requise pour l'administration intraveineuse du médicament.

Le contenu d'un flacon multidose de Docétaxel injectable USP reste stable pendant 28 jours sur les plans microbiologique, chimique et physique s'il n'est pas transpercé plus de 3 fois durant cette période.

Conservation

Conserver les flacons intacts entre 2°C et 25 °C, dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et du gel.

Après la première perforation, le flacon multidose doit être conservé entre 2°C et 8 °C, à l'abri de la lumière et du gel.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Docétaxel injectable USP est un produit anticancéreux cytotoxique qui, comme tout autre produit pouvant être toxique, doit être préparé et manipulé avec précaution. Le port de gants est recommandé.

En cas de contact entre la peau et la solution pour perfusion Docétaxel injectable USP, laver immédiatement la région touchée à l'eau savonneuse. En cas de contact avec une muqueuse, laver à fond avec de l'eau sans délai.

Il faut observer les recommandations concernant la manipulation et la mise au rebut appropriées des médicaments anticancéreux. Plusieurs lignes directrices à ce sujet ont été publiées. Cependant, tous les auteurs ne s'entendent pas sur la nécessité ou la pertinence des méthodes recommandées.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Docétaxel injectable USP est une solution claire, d'incolore à jaune pâle, qui doit être ajoutée à une solution pour perfusion. Docétaxel injectable USP est un produit stérile, apyrogène, présenté en flacons à usage unique de 2 mL et en flacons multidoses de 8 mL ou de 16 mL. Chaque flacon de verre transparent standardisé de type I est recouvert d'une enveloppe protectrice ONCO-TAIN[®] et muni d'un bouchon exempt de latex. Chaque mL contient 10 mg de docétaxel (anhydre), 260 mg de polysorbate 80, 0,23 mL d'éthanol anhydre, 4,0 mg d'acide citrique (anhydre) et qs à 1,00 mL avec du polyéthylène glycol 300.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

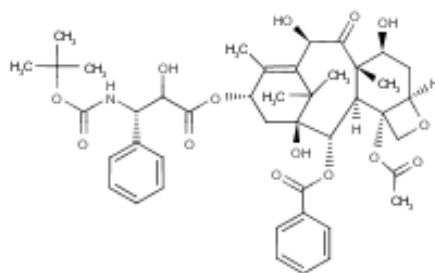
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Docétaxel (anhydre)

Dénomination chimique : 13 ester de la (2*R*,3*S*)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-3phénylisosérine avec la 4-(acétyloxy)-2*α*-(benzoyloxy)-5*β*,20-époxy-1,7*β*,10*β*,13*α*-tétrahydroxytax-11-én-9-one

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{43}H_{53}NO_{14}$

Masse moléculaire : 807,88

Description : Poudre blanche ou presque blanche; point de fusion d'environ 177,8 °C à 182,8 °C

Solubilité : Presque insoluble dans l'eau

ESSAIS CLINIQUES

Étude pharmacocinétique comparative DOE 061

Une étude multicentrique croisée de phase I, à double insu, à répartition aléatoire, à trois périodes et trois traitements, a été menée en vue de comparer sur le plan de la pharmacocinétique et de l'innocuité les préparations intraveineuses américaine et européenne de Taxotere[®] à la préparation Docétaxel injectable USP de Hospira, à des doses thérapeutiques chez des patients cancéreux. Chaque patient a reçu, de façon aléatoire, Docétaxel injectable USP de Hospira (DIH), Taxotere[®] Europe (TEU) et Taxotere[®] États-Unis (TUS), une fois toutes les trois semaines pour les trois

premiers cycles de monothérapie par le docétaxel. Les résultats des études physicochimiques effectuées par Hospira ont montré que le produit de référence utilisé au Canada est en tout point identique à Taxotere® Europe (TEU) et Taxotere® États-Unis (TUS).

Les doses utilisées dans le cadre de l'étude comparative étaient comprises entre 60 et 100 mg/m² et ont été administrées en perfusion intraveineuse de 1 heure. Des prélèvements sanguins ont été effectués avant la perfusion, ainsi que 30 et 58 minutes après le début de la perfusion, qui était d'une durée de 60 minutes, puis après 65, 70 et 90 minutes, et ensuite après 2, 3, 5, 7, 24 et 48 heures, le jour 1 de chacun des 3 cycles. La concentration plasmatique du docétaxel a été mesurée au moyen d'une méthode validée de CL-SM-SM avec une limite quantitative de 2 ng/mL. Le nombre de mesures du docétaxel à des concentrations quantifiables obtenu chez 25 patients lors de la période de traitement par Docétaxel injectable USP de Hospira et lors d'au moins une autre période de traitement de l'étude était suffisant pour les analyses pharmacocinétiques.

L'ASC_T, l'ASC_I et la t_{1/2} du docétaxel total sont présentées au tableau 11. Ces résultats ont été normalisés en fonction d'une dose de 100 mg/m².

Tableau 11 : Analyses pharmacocinétiques primaire et secondaire : fondées sur la concentration totale de docétaxel

Docétaxel 100 mg/m ²							
Paramètre	Docétaxel injectable USP de Hospira (DIH)	Taxotere Europe (TEU)	Taxotere États-Unis (TUS)	Rapport des moyennes géométriques ajustées		Intervalle de confiance à 90 %	
				DIH/TEU	DIH/TUS	DIH/TEU	DIH/TUS
N	25	23	25				
ASC _T ^a (h·ng/mL)	3845	4241	4422	0,91	0,87	0,82-1,00	0,79-0,96
N	24	21	24				
ASC _I ^a (h·ng/mL)	4276	4548	4743	0,94	0,90	0,85-1,04	0,82-0,99
N	24	21	24				
T _{1/2} ^b (h)	24,0 (30,4 %)	20,5 (30,0 %)	21,0 (21,0 %)				

^a Moyenne géométrique

^b Moyenne arithmétique (CV)

Cancer du sein

- Traitement adjuvant du cancer du sein

Les données tirées d'un essai multicentrique avec randomisation, mené sans insu, viennent appuyer l'emploi du docétaxel dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable avec atteinte ganglionnaire. Après stratification selon le nombre de ganglions lymphatiques atteints (1 à 3, 4 ou plus), 1 491 patientes ont été randomisées de façon à recevoir soit du docétaxel, à 75 mg/m², administré 1 heure après le traitement par la doxorubicine à 50 mg/m² et le cyclophosphamide à 500 mg/m² (groupe TAC), soit de la doxorubicine à 50 mg/m², suivie par du fluorouracile à 500 mg/m² et du cyclophosphamide à 500 mg/m² (groupe FAC). Les deux schémas ont été administrés toutes les 3 semaines pendant 6 cycles. Le docétaxel a été administré par perfusion de 1 heure; tous les autres médicaments l'ont été par bolus i.v., le premier jour. Les patientes traitées par l'association TAC devaient obligatoirement suivre une antibiothérapie prophylactique. On leur a recommandé de prendre de la ciprofloxacine à partir du 5^e jour de chacun des cycles de traitement. Les sujets du groupe FAC ont reçu une antibiothérapie prophylactique durant tous les cycles en cas d'apparition d'un épisode de neutropénie fébrile ou d'une infection. Du G-CSF a été administré en prophylaxie secondaire aux patientes des deux groupes traités qui présentaient une neutropénie fébrile, une neutropénie prolongée ou une infection neutropénique. Les patientes des deux groupes qui avaient une tumeur présentant des récepteurs d'œstrogènes et/ou de progestérone ont reçu, après le dernier cycle de chimiothérapie, du tamoxifène, à 20 mg par jour pendant une période maximale de 5 ans. On a prescrit une radiothérapie adjuvante, conformément aux lignes directrices des établissements participants; 69 % des patientes du groupe TAC et 72 % de celles du groupe FAC ont reçu ce traitement.

La survie sans récurrence (SSR) représentait le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité, et la survie globale, le principal paramètre d'évaluation secondaire.

La SSR se définissait comme suit : délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'une récurrence locale, régionale ou métastatique, d'un deuxième cancer primitif ou du décès toutes causes confondues, selon la première de ces éventualités. Après un amendement au protocole, conformément à la recommandation du Comité indépendant de surveillance des données (CISD), les cas où un traitement antitumoral supplémentaire avait été administré en l'absence de signe de récurrence, pour quelque raison que ce soit (p. ex., intolérance au traitement assigné par randomisation, retrait du consentement après randomisation), n'ont pas été inclus dans le nombre d'événements ayant servi au calcul de la SSR. Selon les dispositions du protocole original de l'étude, ces cas étaient prévus dans l'analyse. En tout, cela représentait 81 (5,4 %) sujets, 57 (7,7 %) assignés par randomisation au groupe TAC et 24 (3,2 %), au groupe FAC. On avait prévu prospectivement de réaliser, 3 ans après le recrutement de 50 % des sujets, une analyse intermédiaire faisant appel à la règle d'arrêt de Peto. L'analyse finale devait avoir lieu après la survenue de 590 événements, son seuil de signification étant de 0,05.

Les résultats présentés ci-dessous se fondent sur la deuxième analyse intermédiaire. Ceux de la première (réalisée après une période médiane de suivi de 33 mois) ont révélé que le traitement TAC était associé à une réduction de 32 % du risque de récurrence (risque relatif de 0,68; IC de 95 %, 0,54 à 0,86), mais la valeur de *p* correspondante (0,0011) ne répondait pas à la règle d'arrêt de Peto,

selon laquelle la valeur de p doit être inférieure ou égale à 0,001 (seuil d'arrêt). Le CISD a alors conclu à la nécessité d'amender le protocole de l'étude de façon à y intégrer une deuxième analyse intermédiaire après la survenue d'un total de 400 événements mettant fin à la SSR dans la population globale étudiée, en plus de l'analyse finale précisée par le protocole, après 590 de ces événements. Dans le cas de l'analyse finale, le seuil de signification a été révisé à 0,048.

Les sujets avaient un âge médian de 49 ans (plage de 23 à 70 ans), 49 % étaient en préménopause et 76 % avaient une tumeur présentant des récepteurs d'œstrogènes et/ou de progestérone. Six cycles de traitement ont été administrés conformément au protocole à 91,1 % et à 95,3 % respectivement des sujets qui recevaient les associations TAC et FAC. La deuxième analyse intermédiaire a été réalisée après une période médiane de suivi de 55 mois. La SSR s'est révélée significativement plus longue dans le groupe TAC que dans le groupe FAC. Comparativement aux patientes de ce dernier groupe, une réduction relative de 28 % du risque de récurrence a été observée chez les patientes du groupe TAC (risque relatif de 0,72; IC de 95 %, 0,59 à 0,88, $p = 0,001$, seuil d'arrêt de 0,001). Cela correspond à une différence absolue au chapitre du risque de récurrence de 8,5 % après 4 ans. La survie globale était également significativement plus longue dans le groupe TAC, où une réduction relative de 30 % du risque de décès a été observée, que dans le groupe FAC (risque relatif de 0,70; IC de 95 %, 0,53 à 0,91, $p = 0,008$). Il s'agit là d'une différence absolue au chapitre du risque de décès de 4,0 % après 4 ans.

On a analysé des sous-groupes de patientes en fonction d'importants facteurs pronostiques définis prospectivement (voir le tableau 12 ci-dessous).

Tableau 12 : Analyse de sous-groupes – Étude portant sur le traitement adjuvant du cancer du sein par les associations TAC et FAC (analyse des sujets retenus au début de l'étude)

Sous-groupe de patientes	Nombre de patientes	Survie sans récurrence		Survie globale	
		Risque relatif*	IC de 95 %	Risque relatif*	IC de 95 %
Nombre de ganglions atteints					
Total	745	0,72	(0,59-0,88)	0,70	(0,53-0,91)
1-3	467	0,61	(0,46-0,82)	0,45	(0,29-0,70)
4 ou plus	278	0,83	(0,63-1,08)	0,94	(0,66-1,33)
Récepteurs hormonaux					
Présents Absents	567	0,72	(0,56-0,92)	0,69	(0,48-1,00)
	178	0,69	(0,49-0,97)	0,66	(0,44-0,98)
Her ₂ /neu					
Exprimé	155	0,60	(0,41-0,88)	0,74	(0,45-1,20)
Non exprimé	475	0,76	(0,59-1,00)	0,63	(0,44-0,91)

* Un risque relatif inférieur à 1 indique que le traitement TAC est associé à une survie sans récurrence et à une survie globale plus longues que dans le cas du traitement FAC.

L'effet bénéfique de l'association TAC a été observé tant en présence qu'en l'absence de récepteurs hormonaux, ainsi qu'en présence d'une atteinte de 1 à 3 ganglions. Cependant, ce bienfait n'a pas été observé chez les sujets qui avaient une atteinte d'au moins 4 ganglions lymphatiques après une période médiane de suivi de 55 mois; dans la strate des patientes ayant une atteinte d'au moins

4 ganglions, la réduction du risque relative tant à la SSR qu'à la survie globale associée au traitement TAC ne différait pas significativement de zéro.

Une analyse finale a été menée sur une durée médiane réelle du suivi de 96 mois. L'analyse a fait ressortir une SSR significativement plus longue chez les patientes du groupe TAC comparativement à celles du groupe FAC. La réduction du risque de récurrence chez les patientes traitées par TAC comparativement à celles traitées par FAC était de 20,5 % (RR = 0,80; IC à 95 % (0,68-0,93); $p = 0,0043$). Cela correspond à une différence absolue de 6 % pour le risque de récurrence après 10 ans.

On a également constaté que la survie globale après 10 ans était significativement plus longue dans le groupe TAC que dans le groupe FAC, les patientes traitées par TAC ayant une réduction relative de 25,8 % du risque de mortalité par rapport au groupe FAC (RR = 0,74; IC à 95 % (0,61-0,90); $p = 0,002$). Ce résultat correspond à une réduction absolue de 7 % du risque de mortalité après 10 ans. Comme le bienfait observé chez les patientes ayant une atteinte d'au moins 4 ganglions n'était pas statistiquement significatif sur le plan de la SSR et de la survie globale, le bienfait du schéma TAC chez les patientes ayant une atteinte d'au moins 4 ganglions n'a pas été entièrement démontré dans le cadre de l'analyse finale.

On a analysé des sous-groupes de patientes en fonction d'importants facteurs pronostiques définis prospectivement (voir le tableau 13 ci-dessous) :

Tableau 13 : Analyse de sous-groupes – Étude portant sur le traitement adjuvant du cancer du sein par les associations TAC et FAC (analyse des sujets retenus au début de l'étude) après un suivi d'une durée de 96 mois

Sous-groupe de patients	Nombre de patients		Survie sans récurrence			Survie globale		
	TAC	FAC	Risque relatif*	IC à 95 %	Valeur de p	Risque relatif*	IC à 95%	Valeur de p
Nombre de ganglions atteints								
Total	745	746	0,80	(0,68-0,93)	0,0043	0,74	(0,61-0,90)	0,0020
1-3	467	459	0,72	(0,58-0,91)	0,0047	0,62	(0,46-0,82)	0,0008
4 ou plus	278	287	0,87	(0,70-1,09)	0,2229	0,87	(0,67-1,12)	0,2746
Récepteurs hormonaux								
Présents	567	565	0,84	(0,70-1,01)		0,76	(0,60-0,96)	
Absents	178	181	0,66	(0,49-0,89)		0,69	(0,49-0,96)	
Her-2/neu Exprimé								
Non exprimé	155	164	0,60	(0,43-0,83)		0,66	(0,45-0,96)	
exprimé	475	468	0,88	(0,72-1,08)		0,79	(0,61-1,01)	

* Un risque relatif inférieur à 1 indique que le traitement TAC est associé à une survie sans récurrence et à une survie globale plus longues que dans le cas du traitement FAC.

- Cancer du sein avancé localisé ou métastatique

Six études de phase II ont été effectuées chez des patientes atteintes de cancer du sein avancé localisé ou métastatique. Le cancer avait continué d'évoluer malgré un traitement aux anthracyclines chez 190 des 325 participantes admises (cas réfractaires aux anthracyclines). Dans le cadre de ces essais cliniques, le docétaxel a été administré à raison de 100 mg/m² par perfusion de 1 heure toutes les 3 semaines.

Chez les patientes qui se prêtaient à l'évaluation, le taux de réponse global s'élevait à 43,3 %, et le taux de réponse complète, à 3,1 %. Chez les patientes qui avaient reçu un traitement auparavant et celles qui étaient réfractaires aux anthracyclines, la durée médiane de cette réponse s'établissait à 28 et à 26 semaines respectivement, et le délai moyen de progression était de 18 semaines. Les durées de survie médiane s'élevaient à 11 et à 10 mois respectivement chez les patientes qui avaient reçu un traitement auparavant et celles qui étaient réfractaires aux anthracyclines.

On a mené deux essais de phase III auxquels participaient 326 et 392 femmes atteintes de cancer du sein métastatique chez qui le traitement aux alcoylants et aux anthracyclines avait échoué respectivement. Ces patientes ont reçu, à la suite d'une répartition aléatoire, le docétaxel à raison de 100 mg/m² toutes les 3 semaines ou un agent de comparaison.

Chez les patientes dont le cancer n'avait pas répondu à l'emploi d'alcoylants, on a comparé le docétaxel à la doxorubicine (employée à raison de 75 mg/m² toutes les 3 semaines). D'après les résultats obtenus, l'emploi du docétaxel a entraîné un taux de réponse significativement plus élevé que celui de la doxorubicine (52 % vs 37,4 % respectivement; $p = 0,012$), de même qu'un délai d'apparition de la réponse significativement plus court (12 vs 23 semaines respectivement; $p = 0,007$) et un délai médian de progression du cancer plus long (27 vs 23 semaines respectivement). La survie globale médiane était respectivement de 14,7 et de 14,3 mois chez les patientes qui avaient reçu le docétaxel et la doxorubicine.

Par ailleurs, chez les patientes dont le cancer n'avait pas répondu à l'emploi d'anthracyclines, on a comparé le docétaxel à l'association mitomycine C-vinblastine (à raison de 12 mg/m² toutes les 6 semaines et de 6 mg/m² toutes les 3 semaines). D'après les résultats obtenus, l'emploi du docétaxel a entraîné un taux de réponse significativement plus élevé que celui de cette association (33 % vs 12,3 %; $p < 0,0001$), de même qu'un délai médian de progression du cancer significativement plus long (19 semaines vs 11 semaines; $p = 0,0004$) et une survie globale significativement plus longue (11,4 mois vs 8,7 mois; $p = 0,01$).

Emploi du docétaxel en association avec la doxorubicine

On a réalisé une étude de phase III portant sur l'administration d'une association de docétaxel et de doxorubicine en première intention dans le traitement du cancer du sein métastatique. Dans le cadre de cette étude, on a comparé l'association de docétaxel (75 mg/m²) et de doxorubicine (50 mg/m²) à une association de cyclophosphamide (600 mg/m²) et de doxorubicine (60 mg/m²). Les deux schémas thérapeutiques ont été administrés toutes les 3 semaines. Les résultats de cette étude ont montré que l'intervalle médian sans progression du cancer était plus long dans le groupe de patientes ayant reçu l'association du docétaxel et de doxorubicine que dans celui des patientes ayant reçu l'association de cyclophosphamide et de doxorubicine (37,3 semaines vs

31,9 semaines, $p = 0,0138$), et que la différence observée était statistiquement significative. On a également obtenu un taux de réponse global plus élevé (59,3 % vs 46,5 %, $p = 0,009$) et fait état d'un intervalle médian précédant l'échec thérapeutique plus long (25,6 semaines vs 23,7 semaines, $p = 0,0479$) chez les patientes traitées par l'association de docétaxel et de doxorubicine que dans le groupe ayant reçu l'association de cyclophosphamide et de doxorubicine, les différences observées étant statistiquement significatives. Dans le cadre de cette étude, la fréquence et la gravité des manifestations cardiotoxiques se sont révélées plus faibles dans le groupe ayant reçu l'association docétaxel-doxorubicine que dans le groupe traité par l'association cyclophosphamide-doxorubicine, mais les différences observées n'étaient pas significatives sur le plan statistique.

On a observé des effets indésirables graves chez 55,9 % des patientes qui avaient reçu l'association AT comparativement à 33,8 % des patientes traitées par l'association AC; la fréquence des effets indésirables graves était donc de 1,67 fois plus élevée dans le premier groupe que dans le second. Les effets indésirables graves suivants, attribuables au traitement, sont survenus plus fréquemment chez les patientes qui avaient reçu l'association AT que chez les patientes traitées par l'association AC : neutropénie fébrile (31,5 % vs 9,0 %, 3,5 fois plus fréquente), vomissements (5,6 % vs 2,4 %, 2 fois plus fréquents), diarrhée (4,7 % vs 0,5 %, 10 fois plus fréquente) et nausées (3,3 % vs 1,0 %, 3 fois plus fréquentes). Parmi les autres effets toxiques de classe 3 / 4 liés au traitement et qui sont survenus plus fréquemment dans le groupe de patientes qui avaient reçu l'association AT que dans le groupe traité par l'association AC, on note la stomatite (8,5 % vs 6,7 %, 1,3 fois plus fréquente), l'asthénie (8,5 % vs 2,4 %, 3 fois plus fréquente), la douleur (2,8 % vs 0), les réactions allergiques (1,4 % vs 0), ainsi que l'anorexie, la constipation, les troubles unguéaux et l'œdème périphérique (tous, 0,5 % vs 0). Toutefois, on a observé une fréquence plus élevée d'anémie sévère chez les patientes traitées par l'association AC que chez les patientes traitées par l'association AT (15,8 % vs 8,5 %, fréquence 2 fois plus élevée), ainsi qu'une fréquence plus élevée de manifestations cardiotoxiques sévères : insuffisance cardiaque congestive (3,8 % vs 2,8 %, 1,5 fois plus fréquente), diminution absolue de la FEVG d'au moins 20 % (13,1 % vs 6,1 %, 2 fois plus fréquente) et diminution absolue de la FEVG d'au moins 30 % (6,2 % vs 1,1 %, 6 fois plus fréquente). La survenue d'effets toxiques a entraîné le décès de 1 patiente dans le volet AT (insuffisance cardiaque congestive) et de 4 patientes dans le volet AC (1 patiente est décédée d'un choc septique et 3, d'une insuffisance cardiaque congestive).

Emploi de docétaxel en association avec la capécitabine

On a évalué l'emploi du docétaxel en association avec la capécitabine (Xeloda) dans des essais cliniques sur le cancer du sein. La dose de capécitabine utilisée avec le docétaxel dans l'essai clinique de phase III était fondée sur les résultats d'une étude de phase I dans laquelle on s'était penché sur l'utilisation d'un éventail de doses de docétaxel administrées toutes les 3 semaines avec un traitement intermittent par la capécitabine. Le schéma posologique utilisé dans le cadre du traitement d'association a été déterminé en fonction du profil de tolérabilité d'une dose de 75 mg/m² de docétaxel administrée toutes les 3 semaines en association avec une dose de 1 250 mg/m² de capécitabine administrée 2 f.p.j. pendant 14 jours toutes les 3 semaines. La dose approuvée de 100 mg/m² de docétaxel administrée toutes les 3 semaines était celle que recevait le groupe témoin de l'étude de phase III.

Comme on peut le voir dans le tableau ci-après, la capécitabine employée en association avec le docétaxel a amélioré de façon statistiquement significative l'intervalle sans progression de la maladie, la survie globale et le taux de réponse objective.

On a évalué la qualité de vie liée à la santé (QVLS) au moyen du questionnaire QLQ-C30 (2^e version) de l'Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer (OERTC) et du module sur le cancer du sein de l'EORTC (BR23). La QVLS était comparable dans les 2 groupes thérapeutiques. Environ 11 % des patients du groupe recevant le traitement d'association et 10 % des patients du groupe recevant la monothérapie n'ont pas répondu à un questionnaire sur la qualité de vie au moins 1 fois au début de l'essai ou pendant la phase de traitement.

Tableau 14 : Essai clinique portant sur l'emploi du docétaxel en association avec la capécitabine dans le traitement du cancer du sein – étude de référence pour le traitement d'association

Plan de l'essai et diagnostic	Médicament et posologie	Nbre de femmes admises	Résultats
- Essai ouvert avec randomisation et groupes parallèles - Femmes souffrant d'un cancer du sein avancé ou métastatique réfractaire à un traitement comportant de l'anthracycline ou récidivant pendant ou après un tel traitement, ou récidivant pendant un traitement adjuvant comportant de l'anthracycline ou au cours des 2 années suivant la fin d'un tel traitement	Capécitabine à raison de 2500 mg/m ² /jour pendant 2 semaines avec période de repos de 1 semaine en association avec du docétaxel à raison de 75 mg/m ² toutes les 3 semaines	255	<u>Taux de réponse</u> Traitement d'association : 41,6 % Docétaxel en monothérapie : 29,7 % ($p = 0,0058$)
	Docétaxel à raison de 100 mg/m ² toutes les 3 semaines	256	<u>Intervalle sans progression de la maladie</u> Traitement d'association : 186 jours Docétaxel en monothérapie : 128 jours ($p = 0,0001$) Risque relatif approché : 0,643 <u>Survie globale</u> Traitement d'association : 442 jours Docétaxel en monothérapie : 352 jours ($p = 0,0126$) Risque relatif approché : 0,775

Cancer du poumon non à petites cellules

Monothérapie :

A) Des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (NPC) avancé localisé ou métastatique ont participé à 6 études de phase II. En tout, 160 des participants n'avaient jamais reçu de chimiothérapie auparavant (absence d'antécédents de traitement) et 88 avaient reçu un traitement à base de platine (antécédents de traitement); chez 37 de ces 88 participants, la maladie

avait continué d'évoluer malgré le traitement au platine (cas réfractaires au platine). Dans le cadre de ces essais cliniques, le docétaxel a été administré à raison de 100 mg/m² par perfusion de 1 heure, toutes les 3 semaines.

B) Six autres études de phase II ont été réalisées auprès de 337 patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules avancé localisé n'ayant reçu aucun traitement préalable. Dans le cadre de ces essais cliniques, le docétaxel a été administré à raison de 100 mg/m² par perfusion de 1 heure.

C) Une étude de phase III a été réalisée auprès de 137 patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules avancé localisé n'ayant reçu aucun traitement préalable. Dans le cadre de cet essai clinique, le docétaxel a été administré à raison de 100 mg/m² par perfusion de 1 heure, toutes les 3 semaines.

Traitement d'association :

D) Un total de 98 patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules avancé localisé n'ayant reçu aucun traitement préalable ont participé à 2 études de phase II. Ces essais cliniques ont porté sur l'administration de 2 schémas posologiques : l'association de 75 mg/m² de docétaxel et de 75 mg/m² de cisplatine administrés par perfusion de 1 heure, toutes les 3 semaines, et l'association de 75 mg/m² de docétaxel et de 100 mg/m² de cisplatine administrés par perfusion de 1 heure, toutes les 3 semaines, pour 3 cycles de traitement, puis toutes les 6 semaines.

E) Une étude de phase II a été réalisée auprès de 44 patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules avancé localisé n'ayant reçu aucun traitement préalable. Dans le cadre de cet essai clinique, le docétaxel a été administré à raison de 100 mg/m² le 1^{er} jour, en alternance avec 120 mg/m² de cisplatine le 21^e jour, toutes les 6 semaines; la dose de cisplatine a été réduite à 100 mg/m² à partir de la 3^e administration.

Le taux de réponse global, la survie médiane, la durée médiane de la réponse et le délai médian avant progression sont exposés dans le tableau suivant.

Tableau 15 : Essais cliniques sur le docétaxel dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules

	Taux de réponse global	Survie médiane	Durée médiane de la réponse	Délai médian avec progression
Monothérapie				
A) Patients non traités préalablement (N= 160)	19 %	8 mois	29 semaines	14 semaines
A) Patients traités préalablement (N=88)	31 %	9 mois	25 semaines	14 semaines
B) Patients non traités préalablement (N=337)	20-31 %	8,5-10 mois	5,9 semaines	2-3 mois
C) Patients non traités préalablement (N=137)	18 %	6 mois	37 semaines	13 semaines

	Taux de réponse global	Survie médiane	Durée médiane de la réponse	Délai médian avec progression
Traitement d'association				
D) Patients non traités préalablement (N=98)	36 %	9 mois	6 mois	4 mois
E) Patients non traités préalablement (N=44)	36 %	9 mois	10 mois	4 mois
Global	18-36 %	6-10 mois	6-10 mois	2-4 mois

Les effets indésirables signalés chez ces patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules avancé localisé n'ayant reçu aucun traitement préalable se comparaient à ceux qui avaient été observés dans des groupes plus nombreux de femmes atteintes de cancer du sein métastatique (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Cancer ovarien

On a étudié l'emploi du docétaxel dans le cadre de cinq essais de phase II auxquels participaient des patientes atteintes d'épithélioma ovarien avancé chez qui un traitement antérieur au cisplatine et/ou au carboplatine avait échoué. Les 281 participantes ont reçu du docétaxel à raison de 100 mg/m² par perfusion de 1 heure, toutes les 3 semaines.

Le taux de réponse global s'est élevé à 26,7 % tandis que le taux de réponse complète s'est chiffré à 5,7 %. La survie médiane s'est située entre 11,2 et 11,9 mois.

Les effets indésirables signalés chez les 281 participantes à ces cinq essais cliniques portant sur l'épithélioma ovarien avancé se comparaient à ceux qui avaient été observés dans des groupes plus nombreux de femmes atteintes de cancer du sein métastatique (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Cancer de la prostate

L'innocuité et l'efficacité du docétaxel administré en association avec de la prednisone ou de la prednisolone à des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique réfractaire à l'hormonothérapie ont été évaluées dans le cadre d'un essai de phase III multicentrique avec répartition aléatoire. Au total, 1 006 patients dont l'indice fonctionnel sur l'échelle de Karnofsky était ≥ 60 ont été répartis, après randomisation, dans les groupes de traitement suivants :

- Docétaxel à 75 mg/m², toutes les 3 semaines, pendant 10 cycles.
- Docétaxel à 30 mg/m², toutes les semaines, pendant les 5 premières semaines de 5 cycles de 6 semaines chacun
- Mitoxantrone à 12 mg/m², toutes les 3 semaines, pendant 10 cycles

Les trois traitements ont été administrés en association avec 5 mg de prednisone ou de prednisolone, 2 fois par jour, de façon continue. Chez les patients qui ont reçu du docétaxel toutes les 3 semaines, on a noté une prolongation statistiquement significative de la survie globale comparativement à ceux traités par la mitoxantrone. La prolongation de la survie observée chez les patients ayant reçu du docétaxel toutes les semaines n'était pas significative sur le plan statistique comparativement à la mitoxantrone. Les paramètres d'évaluation de l'efficacité pour les groupes de traitement par le docétaxel par rapport au groupe témoin sont résumés ci-après.

Tableau 16 : Efficacité du docétaxel dans le traitement du cancer de la prostate métastatique androgéno-indépendant (réfractaire à l'hormonothérapie – patients admis à l'étude)

Paramètre d'évaluation	Docétaxel 75 mg/m ² toutes les 3 semaines	Docétaxel 30 mg/m ² toutes les semaines	Mitoxantrone 12 mg/m ² toutes les 3 semaines
Nombre de patients	335	334	337
Survie médiane (mois)	18,9	17,4	16,5
IC à 95 %	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Risque relatif approché	0,761	0,912	--
IC à 95 %	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
Valeur de $p^{\dagger*}$	0,0094	0,3624	--
Nombre de patients	291	282	300
Taux de réponse de l'APS (%)	45,4	47,9	31,7
IC à 95 %	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
Valeur de p^*	0,0005	<0,0001	
Nombre de patients	153	154	157
Taux de soulagement de la douleur (%)	34,6	31,2	21,7
IC à 95 %	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
Valeur de p^*	0,0107	0,0798	
Nombre de patients	141	134	137
Taux de réponse tumorale (%)	12,1	8,2	6,6
IC à 95 %	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
Valeur de p^*	0,1112	0,5853	

\dagger Test stratifié de Mantel-Haenzel

* Seuil de signification statistique = 0,0175

Aucune différence statistique n'a été observée entre les groupes de traitement quant à la qualité de vie générale.

L'efficacité du traitement n'a pas différé entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

Chez les patients qui recevaient du docétaxel toutes les 3 semaines, la fréquence des effets indésirables suivants survenus en cours de traitement, sans égard à un lien de causalité avec le docétaxel, a été $\geq 10\%$ plus élevée chez les patients de 65 ans et plus que chez les patients plus jeunes : anémie (71 % vs 59 %), infection (37 % vs 24 %), altérations unguéales (34 % vs 23 %), anorexie (21 % vs 10 %), perte pondérale (15 % vs 5 %), respectivement.

La fatigue, toutes classes confondues, a été l'un des effets indésirables survenus en cours de traitement les plus fréquemment signalés (sans égard à un lien de causalité avec le docétaxel) chez les patients qui recevaient du docétaxel toutes les 3 semaines. Cependant, seulement 1,6 % des patients âgés de moins de 65 ans, 6,3 % de ceux de 65 ans et plus et 10,4 % de ceux de 75 ans et plus ont ressenti une fatigue de classe 3 ou 4. La diarrhée, toutes classes confondues, a également été souvent rapportée au cours de l'étude, mais les cas graves (classes 3 et 4) ont été beaucoup

moins fréquents dans tous les groupes d'âge, touchant 1,6 %, 2,4 % et 3,0 % des patients, respectivement. On a observé une tendance similaire dans le cas des infections des classes 3 et 4, rapportées chez les patients des 3 groupes d'âge dans une proportion de 4,0 %, de 6,7 % et de 9,0 %, respectivement.

Carcinome spinocellulaire de la tête et du cou

Trois études de phase II ont été menées chez 96 patients atteints d'un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou. Lors de ces essais cliniques, on a administré du docétaxel à raison de 100 mg/m² par perfusion de 1 heure, toutes les 3 semaines.

Le taux de réponse global chez l'ensemble des patients évaluable s'est chiffré entre 24 % et 45 %, tandis que le taux de réponse complète a été de 0 % à 14 %. La durée médiane de la réponse a été de 19 et de 21 semaines pour 2 études, alors que le délai moyen avant la progression était de 11 semaines pour 1 étude.

Le profil d'effets indésirables observés dans le cadre de ces essais cliniques menés chez des patients atteints d'un carcinome spinocellulaire de la tête et du cou se comparait à celui qui avait été observé dans des groupes plus nombreux de femmes atteintes de cancer du sein métastatique (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). On n'a signalé aucun effet indésirable inattendu, grave ou menaçant le pronostic vital lors de ces essais.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

In vitro, le docétaxel est actif contre plusieurs lignées cellulaires murines et humaines, à de faibles concentrations allant de 4 à 35 ng/mL, en milieu liquide. Dans le cadre d'une comparaison directe, le docétaxel s'est généralement révélé plus cytotoxique que le paclitaxel (1 à 12 fois). On a évalué le risque de résistance croisée au docétaxel sur 11 lignées surexprimant le gène de résistance multiple aux anticancéreux, qui ont été exposées à divers agents anticancéreux. Dans six de ces lignées, la concentration de docétaxel entraînant l'inhibition de la moitié des cellules (CI₅₀) était identique chez les cellules normales et les cellules résistantes et, par conséquent, on n'a observé aucune résistance croisée. On a étudié l'effet de traitements associant le docétaxel à plusieurs autres produits anticancéreux de référence : aucune synergie n'a été décelée entre le cisplatine ou la doxorubicine; un effet additif a toutefois été observé avec la vincristine. Enfin, une synergie a été obtenue avec le cyclophosphamide et le 5-fluorouracile (5-FU).

On a administré du docétaxel *in vivo* par voie intraveineuse en présence de tumeurs greffées dans des sièges distaux (généralement sous-cutanés) et de plusieurs tumeurs de stades avancés et métastatiques. Le docétaxel a été capable d'induire la régression complète de plusieurs tumeurs solides d'origine murine greffées et de stade avancé. L'activité observée était liée à la dose administrée et obtenue à l'administration de doses non toxiques pour la souris.

On a également évalué l'activité antitumorale expérimentale sur une série de xénogreffes de tumeurs humaines. Le docétaxel s'est révélé doté d'une action curative sur les tumeurs ovariennes et mammaires ainsi que les mélanomes.

Dans les modèles de xénogreffe de tumeur humaine, la capécitabine en association avec le docétaxel, a exercé un effet synergique qui pourrait être lié à la régulation positive de la thymidine phosphorylase par le docétaxel.

Mode d'action : L'interaction entre le docétaxel, d'une part, et les microtubules et la tubuline, d'autre part, a été clairement établie :

1 - le docétaxel favorise l'assemblage de microtubules stables en l'absence de cofacteurs comme la guanosine triphosphate et les protéines associées aux microtubules;

2 - le docétaxel inhibe la dépolymérisation des microtubules. De telles propriétés ont déjà été observées avec le paclitaxel : le docétaxel et le paclitaxel se fixent tous deux aux microtubules selon un rapport stoechiométrique d'une molécule par dimère de tubuline. Ces deux agents se fixent au même site, mais l'affinité du docétaxel pour ce site est 1,9 fois plus élevée que celle du paclitaxel.

Pharmacologie générale

Systèmes nerveux central et autonome : Chez le rat, l'administration d'une dose unique de 1, de 3 ou de 10 mg/kg de docétaxel n'a pas affecté notablement le système nerveux central. On n'a relevé que des effets sédatifs modérés et inconstants dont l'intensité n'était pas liée à la dose. Le docétaxel s'est révélé dépourvu de propriétés anticonvulsivantes ou analgésiques. Chez la souris, l'administration de docétaxel à raison de 3, de 10 ou de 30 mg/kg n'a pas eu d'effet sur la durée du sommeil induit par l'hexobarbital. Le docétaxel n'a pas d'effet spécifique sur le système nerveux autonome.

Appareil cardiovasculaire : Les effets du docétaxel sur l'appareil cardiovasculaire ont été étudiés chez des rats conscients ou anesthésiés, des lapins conscients et des chiens conscients ou anesthésiés. Les principaux effets pharmacologiques observés après l'administration de doses uniques ont été l'hypotension, la baisse de la résistance vasculaire et la tachycardie. Ces effets, dont l'intensité n'était pas liée à la dose, ont été observés chez des chiens conscients ou anesthésiés, mais pas chez le rat ou le lapin. Chez le chien, ces effets s'accompagnaient de signes cliniques consécutifs à la libération d'histamine. Il a été clairement établi que ces effets étaient attribuables à l'excipient employé afin de solubiliser le docétaxel, le polysorbate 80.

Appareil respiratoire : Chez le cobaye anesthésié, l'administration de docétaxel à raison de 0,3, de 1 ou de 3 mg/kg n'a pas modifié la résistance ou la compliance broncho-pulmonaire. À la dose de 3 mg/kg, on a observé une baisse de 41 % de la fréquence respiratoire comparable à celle qui suit l'administration de l'excipient seul.

Système immunitaire : Contrairement à de nombreux produits anticancéreux, le docétaxel n'a qu'une activité immunodépressive modérée. En effet, bien que son emploi *in vitro* entraîne l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T et de la production des lymphokines (interleukines 2 et 3) consécutive à la stimulation des lymphocytes T par la concanavalline A ($CI_{50} = 10^{-7}$), le docétaxel a peu ou pas d'effet sur l'activation des macrophages et la production de facteur de nécrose tumorale. De plus, administré *in vivo* à raison de 10 et de 20 mg/kg, le docétaxel

protège la souris de l'infection par *Listeria monocytogenes* et n'a pas d'activité immunodépressive en cas de septicémie à *Klebsiella pneumoniae*.

Appareils digestif et génito-urinaire : L'emploi de doses de 1, de 3 ou de 10 mg/kg de docétaxel n'a pas eu d'effet sur le transit intestinal du rat. Chez la souris, une accélération de 15 % (dose unique de 50 mg/kg) ou un ralentissement de 23 % du transit (20 mg/kg pendant 5 jours) n'étaient pas biologiquement significatifs.

Chez des rats hyperhydratés, l'administration de docétaxel à raison de 1, de 3 ou de 10 mg/kg n'a pas produit de modification de l'élimination urinaire, du pH ou de l'excrétion urinaire des ions sodium, potassium ou chlorure et des protéines.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du docétaxel a fait l'objet d'études approfondies chez l'animal. En résumé, on peut conclure que le docétaxel se caractérise par un profil cinétique plasmatique multiphasique, une bonne distribution tissulaire et un métabolisme hépatique important.

Administré par voie intraveineuse, le docétaxel se distribue dans tous les tissus et organes, sauf le cerveau, où l'on n'en détecte que des taux extrêmement faibles. On l'a également détecté chez le fœtus, dans le tissu tumoral et le lait maternel. Le docétaxel est éliminé très rapidement, mais plus lentement à partir de tissu tumoral que de tissu sain. Il est excrété principalement dans les fèces, après avoir subi un métabolisme et une excrétion hépatiques. L'excrétion urinaire du docétaxel est très limitée. Enfin, ce médicament n'est pas absorbé considérablement par l'appareil digestif.

Des études effectuées *in vivo* (détermination des principaux métabolites dans les excréta) et *in vitro* (préparations de microsomes hépatiques de diverses espèces) ont permis de constater que les mono-oxygénases, en particulier les isoenzymes 3A du cytochrome P450, jouent un rôle essentiel dans le métabolisme du docétaxel, tandis que les réactions de conjugaison sont très limitées. Le docétaxel se fixe fortement aux protéines plasmatiques dans une forte proportion chez toutes les espèces étudiées, y compris l'espèce humaine. Enfin, le docétaxel a un profil métabolique comparable chez l'homme et les espèces animales qui ont servi à l'étude de sa toxicité.

On a réalisé chez 26 patients présentant des tumeurs solides une étude de phase I dans laquelle on a évalué l'effet de la capécitabine sur les propriétés pharmacocinétiques du docétaxel et l'effet du docétaxel sur les propriétés pharmacocinétiques de la capécitabine. On a constaté que la capécitabine n'avait aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques du docétaxel (C_{max} et ASC) et que le docétaxel n'avait aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques de la 5'-DFUR.

Une étude de phase I visant à évaluer les profils pharmacocinétiques du docétaxel, de la doxorubicine et du cyclophosphamide en traitement d'association a été menée chez 30 patientes traitées contre un cancer du sein avancé. On n'a observé aucune différence significative quant à la clairance du docétaxel lorsqu'il était administré concurremment à la doxorubicine et au cyclophosphamide (TAC) plutôt qu'en monothérapie. On a comparé l'aire sous la courbe concentration-temps et les concentrations plasmatiques maximales de la doxorubicine et du cyclophosphamide au cours de traitements triple (TAC) et double (AC, soit doxorubicine et

cyclophosphamide); aucune différence significative n'a alors été mise en évidence. Globalement, aucune interaction pharmacocinétique n'a été établie durant l'étude.

TOXICOLOGIE

La génotoxicité du docétaxel a fait l'objet d'une batterie d'épreuves biologiques *in vitro* et *in vivo*. Le docétaxel était dépourvu d'activité mutagène à la suite des épreuves de mutation inverse sur bactéries (test d'Ames) et de l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT) sur des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO-K1). Cependant, au cours du test d'aberration chromosomique sur cellules CHO-K1, le docétaxel a provoqué l'augmentation du nombre de cellules aneuploïdes, mais s'est révélé dépourvu d'activité clastogène. Durant le test *in vivo* du micronoyau, le docétaxel a fait augmenter le nombre d'érythrocytes polychromatiques micronucléés dans la moelle osseuse. La présence plus fréquente de cellules micronucléées, aneuploïdes et polyploïdes peut être liée à l'activité pharmacologique du docétaxel qui inhibe la dépolymérisation des microtubules.

Les résultats des études de toxicité sont résumés dans les tableaux des pages suivantes.

Toxicité aiguë

Tableau 17 : Toxicité aiguë

Espèce animale/ souche	N ^{bre} d'animaux/ sexe/groupe	Voie d'administration	Dose administrée (mg/m ² /j)	Résultats
Souris/ CD ₂ F ₁	10 m, 10 f	i.v.	0, 222, 285, 363 et 468	DL ₁₀ : entre 285 et 468 mg/m ² DMNL : 222 mg/m ² Signes cliniques, notamment non-extension et/ou parésie des membres postérieurs, à partir de 222 mg/m ² .
Souris/ CD ₂ F ₁	10 m, 10 f	i.v.	0, 192, 285, 363 et 468	<u>Mâles</u> : DMNL : 285 mg/m ² DL ₁₀ : 345 mg/m ² , DL ₅₀ : 414 mg/m ² , DL ₉₀ : 468 mg/m ² <u>Femelles</u> : DMNL entre 192 et 285 mg/m ² Signes cliniques, notamment non-extension et/ou parésie des membres postérieurs, à partir de 192 mg/m ² .

Espèce animale/ souche	N ^{bre} d'animaux/ sexe/groupe	Voie d'administration	Dose administrée (mg/m ² /j)	Résultats
Souris/ CD ₂ F ₁	10 m, 10 f (sacrifice de 5/sexe/groupe le 4 ^e jour)	i.v.	0, 30, 144, 285 et 468	DMNL = 285 mg/m ² Pas de DSEO Effets toxiques : signes de neurotoxicité (dégénérescence axonale et myélinique des nerfs sciatiques, avec non-extension des membres postérieurs); altération des testicules; altération lympho-hématopoïétique (dont leucopénie et atrophie corticale du thymus); perte de poids (altérations neurotoxiques et testiculaires irréversibles après 28 jours à la dose de 468 mg/m ²).
Rat/SD	10 m, 10 f (sacrifice de 5/sexe/groupe le 4 ^e jour)	i.v.	0, 60, 120, 180 et 240	DMNL = 60 mg/m ² ; pas de DSEO <u>Effets toxiques réversibles</u> : perte de poids; leucopénie (lymphopénie et neutropénie); anémie (baisse du nombre des hématies, de l'hémoglobinémie, de l'hématocrite). <u>Hyperplasie médullaire</u> : atrophie tissulaire de plusieurs organes. <u>Effets toxiques irréversibles</u> : altérations pulmonaires aiguës (accumulation alvéolaire de macrophages, fibrose des cloisons alvéolaires) à toutes les doses; atrophie testiculaire aux doses de 60 et de 120 mg/m ² .

Espèce animale/souche	N ^{bre} d'animaux/ sexe/groupe	Voie d'administration	Dose administrée (mg/m ² /j)	Résultats
Chien/Beagle	2 m, 2 f (sacrifice de 1/sexe/groupe le 8 ^e jour)	i.v.	0, 15, 30, 70 et 140	<p>DMNL : 15 mg/m²; DT_{min} : 15 mg/m²; DT_{max} : 30 mg/m²; DL₅₀ : 50 mg/m²</p> <p><u>Signes cliniques transitoires</u> : Comportement abattu; respiration anormale; vasodilatation périphérique avec érythème du pavillon auriculaire, des gencives et du museau (animaux traités et témoins); diarrhée; rougeur des excréments; tremblements et secousses de la tête (animaux traités).</p> <p><u>Effets toxiques</u> : baisse du poids et de la consommation alimentaire; baisse de l'hématocrite, de la concentration en hémoglobine, du nombre d'hématies et de plaquettes; leucopénie; nécrose de l'épithélium intestinal (tous les segments de l'intestin).</p> <p><u>Aux doses létales</u> : dépression de la moelle osseuse du sternum et du fémur; atrophie des organes lymphoïdes; atteinte rénale. Rétablissement complet des animaux qui recevaient 15 et 30 mg/m².</p>

Toxicité subaiguë

Tableau 18 : Toxicité subaiguë

Espèce animale/souche	N ^{bre} d'animaux/ sexe/groupe	Voie et durée d'administration	Dose administrée (mg/m ² /j)	Résultats
Souris/CD ₂ F ₁	10 m, 10 f	i.v. Tous les jours pendant 5 jours	0, 45, 54, 64,8, 78, 93,6 et 112,5	<p>DMNL : 54 mg/m² DL₁₀ : 60,3 mg/m² DL₅₀ : 90,3 mg/m² DL₉₀ : 135,6 mg/m².</p> <p><u>Signes cliniques</u> : léthargie; diminution de l'activité motrice; ataxie; chute de poils; blémissement; posture gibbeuse; non-extension ou parésie des membres postérieurs; perte de poids (2 premières semaines), irritation locale au point d'injection (2^e et 3^e semaines d'observation).</p>

Espèce animale/souche	N ^{bre} d'animaux/ sexe/groupe	Voie et durée d'administration	Dose administrée (mg/m ² /j)	Résultats
Souris/ CD ₂ F ₁	10 m, 10 f	i.v. Tous les jours pendant 5 jours	0, 6, 30, 60 et 90	<p>Observations importantes :</p> <p><u>Aux doses de 30, de 60 et de 90 mg/m²</u> : morts (1 m/3 f et 3 m/1 f, respectivement); perte de poids; signes de neurotoxicité (dégénérescence axonale et myélinique des nerfs sciatiques); baisse du nombre des hématies, des leucocytes; élévation du rapport entre les séries myélocytaire/érythrocytaire avec arrêt de la maturation des cellules de la lignée myélocytaire de la moelle osseuse; atrophie corticale du thymus et altération d'autres tissus myéloïdes; arrêt de la maturation des cellules germinales testiculaires et ovariennes (effet observé dans une moindre mesure aux doses de 30 et de 60 mg/m²). Effets sur les organes reproducteurs, irréversibles après la période d'observation de 28 jours.</p> <p>À la dose de 6 mg/m² : légère réduction du nombre des lymphocytes.</p>

Tableau 19 : Toxicité subchronique et chronique

Espèce animale/souche	N ^{bre} d'animaux/ sexe/groupe	Voie et durée d'administration	Dose administrée (mg/m ² /j)	Résultats
Rat/ Sprague- Dawley	10 m, 10 f	i.v. Tous les jours pendant 28 à 31 jours	0, 0,3, 0,6 et 1,2	<p>DSEO : 0,3 mg/m²</p> <p><u>Effets toxiques</u> (seulement à la dose de 1,2 mg/m²) : légère baisse de la consommation alimentaire (à la 4^e semaine, femelles); légère baisse du nombre d'hématies, de leucocytes et de thrombocytes; légère élévation des taux d'ALT, d'AST, des phosphatases alcalines, baisse du poids des testicules; dégénérescence bénigne diffuse des canalicules séminifères avec hypospermatogenèse modérée (1 mâle).</p>

Espèce animale/souche	N ^{bre} d'animaux/ sexe/groupe	Voie et durée d'administration	Dose administrée (mg/m ² /j)	Résultats
Rat/ Sprague-Dawley	15 m, 15 f	i.v. Dose unique toutes les 3 semaines pendant 6 semaines	0, 15, 30 et 60	Effets réversibles : baisse du poids et de la consommation alimentaire; altérations lympho-hématopoïétiques (baisse du nombre des hématies, des leucocytes, des plaquettes et des réticulocytes; appauvrissement de la moelle osseuse; atrophie des ganglions lymphatiques et du thymus à la dose de 60 mg/m ²), anomalies mitotiques ou nécrose de cellules isolées dans plusieurs organes. Effets irréversibles après 28 jours : altérations testiculaires caractérisées par la dégénérescence de l'épithélium des canalicules séminifères (60 mg/m ² /jour).
Rat/ Sprague-Dawley	15 m, 15 f	i.v. Dose unique toutes les 3 semaines pendant 6 mois	0, 1,2, 6 et 30 (plus soluté physiologique témoin)	DSEO 0,2 mg/kg Altérations lympho-hématopoïétiques réversibles (voir ci-dessus) (hormis l'atrophie du thymus et des ganglions lymphatiques); altérations testiculaires (voir ci-dessus) non résolues après la période de rétablissement de 1 mois.
Chien/ Beagle	2 m/ 2 f	i.v. Tous les jours pendant 5 jours	0, 3, 6 et 15	DMNL=3; DT _{min} =6; DL ₁₀₀ =15 mg/m ² À la dose de 15 mg/m ² : baisse du poids et de la consommation alimentaire; vasodilatation périphérique (animaux traités et témoins); vomissements, diarrhée, mue; altérations lympho-hématopoïétiques (baisse du nombre d'hématies, de leucocytes et de plaquettes, de la concentration en hémoglobine); augmentation du fibrinogène; atrophie de la moelle osseuse du fémur et du sternum, atrophie des ganglions lymphatiques et de la pulpe blanche splénique; nécrose corticale et médullaire du thymus; nécrose de l'épithélium intestinal (tous les segments) aux doses létales.
Chien/ Beagle	2 m, 2 f	i.v. Dose unique toutes les 3 semaines pendant 12 semaines	0, 7,5, 15 et 30	DMNL=7,5; DT _{min} =15; DT _{max} =30 mg/m ² Baisse du poids et de la consommation alimentaire (30 mg/m ²); vasodilatation périphérique (animaux traités et témoins); présence de sang dans les selles (15 et 30 mg/m ²); baisse légère ou modérée du nombre de leucocytes (30 mg/m ²) réversible après 2 semaines.

Espèce animale/souche	N ^{bre} d'animaux/ sexe/groupe	Voie et durée d'administration	Dose administrée (mg/m ² /j)	Résultats
Chien/ Beagle	5 m, 5 f	i.v. Dose unique toutes les 3 semaines pendant 28 semaines	0, 2, 7,5 et 30	DMNL=2; DT _{min} : 7,5; DT _{max} = 30 mg/m ² À la dose de 30 mg/m ² : érythème; œdème (à toutes les doses et chez les témoins) plus important à cette dose après la 3 ^e administration, diarrhée; vomissements (contenant du sang); alopecie; baisse du poids et de la consommation alimentaire; altération de l'ECG; baisse réversible du nombre de leucocytes, de plaquettes et d'hématies; élévation du taux d'AST et des phosphatases alcalines; hypoplasie de la moelle osseuse (30 mg/m ²), altérations gastro-intestinales; nécrose de cellules isolées de l'épididyme et du pancréas exocrine (femelles) à 7,5 et 30 mg/m ² . À fortes doses : hépatocytes donnant des cellules « claires ».

Reproduction et tératologie

Tableau 20 : Fertilité et performance de reproduction générale

Espèce animale/souche	N ^{bre} d'animaux/ sexe/groupe	Voie et durée d'administration	Dose administrée (mg/m ² /j)	Résultats
(Segment I) Rat/Sprague-Dawley	25 m, 25 f (+ 18 f témoins et 12 f traitées pour évaluation hématologique)	i.v. Mâles : de 61 à 70 jours avant accouplement Femelles : 15 jours avant accouplement jusqu'au 7 ^e jour de la gestation	Mâles : 0, 0,3, 0,9, et 1,7 (1,8) Femelles : 0, 0,3, 0,9 et 1,8 (1,35) () = dose réduite	DSEO : Mâles : 0,5 mg/m ² Femelles : < 0,5 mg/m ² DSEO reproduction : Mâles : 0,15 mg/m ² Femelles : 0,05 mg/m ² DSEO développement : 0,05 mg/m ² Toxicité paternelle : baisse du poids et de la consommation alimentaire (doses intermédiaires et élevées); altérations hématologiques. Pas de modifications histopathologiques du testicule ou de l'épididyme. Toxicité maternelle : baisse du poids et de la consommation alimentaire; altérations hématologiques. Performance de reproduction : cohabitation légèrement prolongée aux doses élevées.

Tableau 21 : Tératologie

Espèce animale/ souche	N ^{bre} d'animaux/ sexe/groupe	Voie et durée d'administration	Dose administrée (mg/m ² /j)	Résultats
(Segment II) Rat/Sprague -Dawley	Env. 20 femelles accouplées	i.v. Du 6 ^e au 17 ^e jour de la gestation	0, 0,18, 0,6 et 1,8	<u>Toxicité maternelle</u> : baisse du gain de poids et de la consommation alimentaire avec augmentation de la mortalité intra-utérine; réduction du nombre des rejetons. Génération F ₁ : baisse du poids fœtal; retard de l'ossification fœtale; aux doses élevées : retard du développement (physique, fonctionnel et comportemental); sans effet sur la performance de reproduction. Absence d'effets tératogènes aux doses administrées.
(Segment II) Rat/Sprague -Dawley	Env. 20 femelles accouplées	i.v. Du 6 ^e au 18 ^e jour de la gestation	0, 0,36, 1,2, 2,4 et 3,6	<u>Toxicité maternelle</u> : Aux doses de 3,6 et de 2,4 mg/m ² : toxicité sévère (mortalité, avortement, perte de poids, diminution du nombre des hématies, des leucocytes et des plaquettes) sans évaluation fœtale due à la mortalité. À la dose de 1,2 mg/m ² : baisse du poids, de la consommation alimentaire et du nombre des plaquettes. Génération F ₁ : baisse du poids fœtal (1,2 mg/m ²); retard de l'ossification fœtale (1,2 et, dans une moindre mesure, 0,36 mg/m ²). Absence d'effets tératogènes.

Tableau 22 : Toxicologie péri- et postnatale

Espèce animale/ souche	N ^{bre} d'animaux/ sexe/groupe	Voie et durée d'administration	Dose administrée (mg/m ² /j)	Résultats
(Segment III) Rat/Sprague -Dawley	De 28 à 32 femelles accouplées	i.v. Du 15 ^e jour de la gestation au 21 ^e jour après la mise bas	0, 0,24, 0,6 et 1,5	<u>Génération F₀</u> : toxicité maternelle à la dose de 1,5 mg/m ² (baisse du gain de poids et de la consommation alimentaire). <u>Génération F₁</u> : léger retard du développement physique et fonctionnel à la dose de 1,5 mg/m ² . <u>Génération F₂</u> : Aucune altération du développement observée.

Mutagenicité et génotoxicité

Tableau 23 : Mutagenicité et génotoxicité

Essai	Système d'essai	Voie et durée d'administration	Concentration (g/plaque)	Résultats
Mutation génique	<i>S. Typhimurium</i> (TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98 et TA 100)	Méthode directe (sans/avec activation métabolique)	de 62,5 à 1 000 de 62,5 à 1 000	Négatif Négatif
Mutation génique	<i>E. Coli</i> (wp2uvra)	Méthode directe (sans/avec activation métabolique)	de 62,5 à 1 000 de 62,5 à 1 000	Négatif Négatif
Aberration chromosomique	Cellules CHO-K1	Méthode directe (sans/avec activation métabolique)	de 0,5 à 2,0 de 0,1 à 1,0	Négatif Négatif
Micronoyau	Cellules CHO-K1	Méthode directe (sans/avec activation métabolique)	de 0,15 à 1,2 de 0,15 à 1,2	Augmentation du nombre de cellules micronucléées
Distribution de phase	Cellules CHO-K1	Méthode directe	de 0,05 à 1,0	Apparition de cellules aneuploïdes
Gène HPRT	Cellules CHO-K1	Méthode directe (sans/avec activation métabolique)	de 0,005 à 5 de 0,005 à 5	Négatif Négatif
Micronoyau (moelle osseuse)	Souris	i.v. 2 doses, à intervalle de 24 heures	de 0,195 à 7,2 mg/kg	Positif

RÉFÉRENCES

Précautions relatives à la manipulation des agents cytotoxiques :

1. OSHA Work-Practice Guidelines for Personnel Dealing with Cytotoxic (Antineoplastic) Drugs. Am J Hosp Pharm 1986; 43(5): 1193-1204.
2. American Society of Hospital Pharmacists Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs. Am J Hosp Pharm 1990; 47(95):1033-49.
3. AMA Council Report. Guidelines for Handling Parenteral Antineoplastics. JAMA 1985;253(11): 1590-2.
4. Oncology Nursing Society Clinical Practice Committee. Cancer Chemotherapy Guidelines. Module II - Recommendations of Nursing Practice in the Acute Care Setting. ONS, 1988; 2-14

Articles sélectionnés :

1. Bissery MC, Guénard D, Guéritte-Voegelein F, Lavelle F. Experimental antitumor activity of Taxotere (RP56976, NSC 628503), a taxol analogue. Cancer Res 1991; 51:4845-52.
2. Bissery MC, Nohynek G, Sanderink GJ, et al. Docetaxel (Taxotere): a review of preclinical and clinical experience. Part I: preclinical experience. Anti-Cancer Drugs 1995;6:339-55.
3. Bissery MC, Vrignaud P, Lavelle F. Preclinical profile of Docetaxel (Taxotere): Efficacy as a single agent and in combination. Semin Oncol 1995;22(6 Suppl 13): 3-16.
4. Bissery MC. Preclinical pharmacology of Docetaxel. Eur J Cancer 1995;31A(Suppl 4):S1-S4.
5. Bruno R, Sanderink GJ. Pharmacokinetics and metabolism of Taxotere (Docetaxel). Cancer Surveys 1993;17:305-13.
6. Catimel G, Werweij J, Mattijssen V, et al. Docetaxel (Taxotere). An active drug for the treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Ann Oncol 1994;5:533-7.
7. Clarke SJ, Rivory LP. Clinical pharmacokinetics of Docetaxel. Clin Pharmacokinet 1999;32(2):99-114.
8. Cortes JE, Pazdur R. Review article: Docetaxel. J Clin Oncol 1995;13(10):2643-55.
9. Dreyfuss AI, Clark JR, Norris CM, et al. Docetaxel: an active drug for squamous cell carcinoma of the head and neck. Clin Oncol 1996;14 (5):1672-8.

10. Eisenhauer EA, Trudeau M. An overview of phase II studies of Docetaxel in patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 1995;31A(suppl 4): S11-S13.
11. Engels *et al.* Effect of cytochrome P450 3A4 inhibition on the pharmacokinetics of docetaxel. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2004, 75 (5):448-54.
12. Fossella FV, Lee JS, Berille J, et al. Summary of phase II data of docetaxel (Taxotere), an active in the first- and second-line treatment of non- small-cell lung cancer. *Semin Oncol* 1995; 22 (2 suppl 4): 22-29.
13. Gralla RJ, Cole JT, Robertson CN, et al. Docetaxel plus cisplatin: an active combination regimen in non-small-cell lung cancer. *Oncol* 1997;(Suppl 7):27-30.
14. Guénard D, Guéritte-Voegelein F, Potier P. Taxol and Taxotere: Discovery, chemistry, and structure-activity relationships. *Acc Chem Re* 1993;26:160-7.
15. Hanauske AR, Degen D, Hilsenbeck SG, Bissery MC, von Hoff DD. Effects of Taxotere and taxol on in vitro colony formation of freshly explanted tumour cells. *Anticancer Drugs*; 1992;3:121-4.
16. Kaye SB, Piccart M, Aapro M, et al. Docetaxel in advanced ovarian cancer: Preliminary results from three Phase II trials. *Eur J Cancer* 1995;31A(Suppl 4): S14-S17.
17. Kaye SB, Piccart M, Aapro M, et al. Phase II trials of Docetaxel (Taxotere) in advanced ovarian cancer: An updated overview. *Eur J Cancer* 1997;33(13):2167-70.
18. Kelland LR, Abel G. Comparative in vitro cytotoxicity of taxol and Taxotere against cisplatin-sensitive and -resistant human ovarian carcinoma cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;30:440-450.
19. Ravdin PM, Valero V. Review of Docetaxel (Taxotere), a highly active new agent for the treatment of metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1995;22(2 Suppl 4):17-21.
20. Rigas JR. Single agent Docetaxel in previously untreated non-small-cell lung cancer. *Oncol* 1997;11(Suppl 7):17-21.
21. Ringel I, Horowitz S. Studies with RP 56976 (Taxotere): A semisynthetic analogue of Taxol. *J Nat'l Cancer Inst* 1991;83:289-97.
22. Riou JF, Naudin A, Lavelle F. Effects of Taxotere on murine and human tumor cell lines. *Biochem Biophys Res Comm* 1992;187:164-70.
23. TAXOTERE Expert Report - Ovarian Carcinoma. Données internes.
24. TAXOTERE Integrated Safety and Efficacy Summary - Breast Carcinoma. (Décembre 1997). Données internes.

25. TAXOTERE Integrated Summary of Efficacy - Non-Small Cell Lung Carcinoma. Données internes.
26. Van Oosterom AT, Schriivers D. Docetaxel (Taxotere): a review of preclinical and clinical experience. Part II: clinical experience. *Anti-Cancer Drugs* 1995; 6:356-68.
27. Telander DG, Sarraf D. Cystoid macular edema with docetaxel chemotherapy and the fluid retention syndrome. *Seminars in Ophthalmology* 2007; 22: 151-3.
28. Teitelbaum BA, Tresley DJ. Cystic maculopathy with normal capillary permeability secondary to docetaxel. *Optometry and Vision Science* 2003; 80: 277-9.
29. Monographie de Taxotere (docétaxel pour injection), Sanofi-Aventis, date de révision : 3 novembre 2017, numéro de contrôle 208062.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOMMATEUR**

Pr Docétaxel injectable USP

10 mg/mL

Solution stérile

Pour perfusion intraveineuse

**Doit être dilué directement dans une solution pour
perfusion**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit », publiée à la suite de l'autorisation de mise en marché de ce médicament au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Docétaxel injectable USP. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Docétaxel injectable USP est employé comme suit :

- dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable avec atteinte ganglionnaire, en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide;
- dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, seul ou en association avec la doxorubicine, ou encore en association avec la capécitabine (Xeloda®) après l'échec d'un traitement antérieur par d'autres anticancéreux;
- dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules avancé ou métastatique, seul ou en association avec un dérivé du platine;
- dans le traitement du cancer ovarien métastatique après l'échec d'un traitement antérieur par d'autres anticancéreux;
- dans le traitement du cancer de la prostate métastatique, en association avec la prednisone ou la prednisolone;
- dans le traitement du carcinome spinocellulaire récurrent ou métastatique de la tête et du cou après l'échec d'un traitement antérieur par d'autres anticancéreux.

Les effets de ce médicament:

Voici comment Docétaxel injectable USP agit : Chaque cellule de votre organisme renferme une structure portante (une sorte de « squelette »). Si ce squelette change ou s'endommage, la cellule ne peut plus croître ni se reproduire.

Docétaxel injectable USP fait durcir de façon artificielle le « squelette » des cellules, ce qui empêche les cellules cancéreuses de grossir ou de se reproduire.

Les cas où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Docétaxel injectable USP ne doit pas être employé dans les circonstances suivantes :

- si vous avez déjà eu une réaction allergique au docétaxel ou au polysorbate 80 ou encore à tout autre ingrédient que renferme ce produit;
- si le nombre de vos globules blancs est faible (neutropénie);
- si vous souffrez d'une sévère maladie du foie;
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

L'ingrédient médicinal :

L'ingrédient actif de Docétaxel injectable USP est le docétaxel (anhydre).

Les ingrédients non médicinaux :

Les ingrédients inactifs de Docétaxel injectable USP sont le polysorbate 80, l'éthanol anhydre, l'acide citrique (anhydre) et le polyéthylène glycol 300.

Les présentations :

Docétaxel injectable USP est une solution à 10 mg/mL présentée en flacons à usage unique de 2 mL et en flacons multidoses de 8 mL ou de 16 mL. Avant d'administrer la solution Docétaxel injectable USP, il faut la diluer directement dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % injectable ou une solution de dextrose à 5 % injectable. Le flacon est recouvert d'une enveloppe protectrice en plastique pour réduire le risque de fuite en cas de bris – cette enveloppe protectrice porte le nom d'ONCO-TAIN®. Le bouchon du flacon est exempt de latex.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Docétaxel injectable USP doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'emploi des anticancéreux.

Les patients atteints de maladie hépatique présentent un risque plus élevé de réactions indésirables sévères, ce qui pourrait menacer le pronostic vital. Docétaxel injectable USP ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une maladie hépatique.

Docétaxel injectable USP ne doit pas être administré si

le nombre de globules blancs (polynucléaires neutrophiles) est inférieur à 1 500 cellules/mm³.

Des cas d'entérocologie (inflammation du tube digestif) mortelle ont été signalés.

Docétaxel injectable USP peut causer des réactions allergiques sévères et potentiellement mortelles qui nécessitent l'arrêt immédiat du traitement.

La leucémie myéloïde aiguë est un effet indésirable grave possible. Aucune étude n'a été menée pour évaluer le pouvoir cancérigène de Docétaxel injectable USP.

AVANT de recevoir Docétaxel injectable USP, communiquez avec votre médecin :

- si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir;
- si vous n'avez pas pris la prémédication comme on vous l'avait indiqué.
- si vous souffrez d'alcoolisme, d'une maladie du foie ou d'épilepsie.
- si vous avez déjà reçu un traitement par un médicament appelé paclitaxel et avez éprouvé une réaction allergique à celui-ci.

Les patients qui prennent Docétaxel injectable USP peuvent présenter les réactions indésirables qui suivent :

- Rétention liquidienne. Votre médecin vous prescrira un médicament pour réduire le risque de rétention liquidienne sévère.

- Diminution du nombre de globules dans le sang (neutropénie). Votre médecin devra faire analyser votre sang de façon régulière tout au long du traitement par ce médicament. Il est donc important de vous présenter à tous vos rendez-vous. Votre médecin pourra décider de réduire la dose de médicament que vous recevez, si le nombre de vos globules blancs est faible.

- Réactions allergiques. Des réactions allergiques peuvent se produire au cours des quelques minutes qui suivent le début de l'administration de Docétaxel injectable USP. Des réactions allergiques sévères s'accompagnant d'éruptions cutanées sévères, de difficulté à respirer (bronchospasme) et de basse pression (hypotension) peuvent se produire. Votre médecin vous prescrira un médicament pour réduire le risque de réaction allergique.

- Névralgies (douleur au niveau des nerfs, due à la neurotoxicité périphérique). Pour certaines personnes, il s'agit d'engourdissements, de picotements ou d'une sensation de brûlure au niveau des mains et des pieds. Ces

névralgies sont rarement sévères et cessent habituellement une fois le traitement terminé. Dans certains cas cependant, le médecin peut décider de réduire la dose du médicament ou de mettre fin au traitement.

- Éruptions cutanées. Elles affectent généralement les pieds et les mains, mais aussi, parfois, les bras ou le corps et le visage. Ces éruptions sont rarement graves, et il est rare qu'un patient mette fin à son traitement par Docétaxel injectable USP à cause de telles éruptions ou d'autres problèmes de la peau. Dans certains cas cependant, le médecin peut décider de réduire la dose du médicament.

- Sensation d'ivresse. Vous pouvez ressentir les effets de l'alcool contenu dans Docétaxel injectable USP, ce qui pourrait diminuer votre capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments qui peuvent interagir avec Docétaxel injectable USP comprennent, sans toutefois s'y limiter :

- la cyclosporine;
- la terfénadine;
- le kétoconazole;
- l'érythromycine;
- les inhibiteurs de la protéase (p. ex. le ritonavir, l'indinavir, le nelfinavir, le saquinavir)
- l'itraconazole;
- la clarithromycine;
- la néfazodone;
- la télithromycine;
- le voriconazole;
- les analgésiques;
- les somnifères, comme le diazépam et autres médicaments appelés « benzodiazépines ».

Prévenez votre médecin si vous prenez un autre médicament prescrit ou acheté sans ordonnance.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

À quelle fréquence devrai-je recevoir Docétaxel injectable USP?

Docétaxel injectable USP est généralement administré tous les 21 jours, par perfusion intraveineuse (i.v.) d'une durée de 1 heure. Comme chaque patient est unique, votre médecin établira la dose de Docétaxel injectable USP qui vous convient et la fréquence des perfusions qui devront vous être administrées.

Votre médecin peut vous prescrire Docétaxel injectable USP seul ou en association avec d'autres anticancéreux comme la doxorubicine, le cyclophosphamide, des dérivés du platine (cisplatine, carboplatine), la capécitabine (Xeloda®), la prednisone ou la prednisolone.

Que dois-je faire avant chaque traitement par Docétaxel injectable USP?

Chaque perfusion de Docétaxel injectable USP doit être précédée par la prise d'un médicament. Vous devrez donc prendre cette prémédication chaque fois que vous recevrez Docétaxel injectable USP. Cette prémédication a pour but de diminuer la rétention liquidienne qui pourrait survenir durant votre traitement. Habituellement, elle consiste en des comprimés de corticostéroïdes pris par voie orale la veille, le jour même et le lendemain de la perfusion. Votre médecin ou votre infirmière vous diront exactement quelle prémédication vous devez recevoir et pendant combien de temps.

Votre médecin peut également décider de vous donner d'autres médicaments pour réduire le risque d'infection.

Si vous oubliez de prendre une dose de cette prémédication, vous devez en aviser votre médecin ou votre infirmière avant que l'on vous administre Docétaxel injectable USP.

N'utilisez pas ce produit si la solution est trouble, si elle contient des particules, si elle a changé de couleur ou si le contenant fuit.

Surdosage :

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec votre médecin, avec un centre antipoison ou avec le service des urgences de l'hôpital le plus près, même si vous n'avez pas de symptômes.

Omission d'une dose :

Ce médicament doit être administré selon un calendrier fixe. Si vous manquez un rendez-vous, communiquez avec votre médecin pour savoir ce qu'il faut faire.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Comme de nombreux autres anticancéreux, Docétaxel injectable USP peut causer des effets indésirables. La plupart des effets indésirables qui se produisent quand on prend Docétaxel injectable USP peuvent être traités. À l'occasion cependant, le traitement doit être interrompu. Si des effets indésirables se manifestent, votre médecin

pourra vous donner certains médicaments et vous indiquer des techniques pour améliorer votre bien-être.

Les effets indésirables les plus courants sont les suivants :

- Nausées, diarrhée, vomissements
- Fatigue
- Stomatite : ulcères dans la bouche
- Changements affectant les ongles
- Diminution du nombre de globules blancs (neutropénie)
- Fièvre
- Chute des cheveux et des poils
- Faiblesse
- Éruptions cutanées
- Névralgies (douleur au niveau des nerfs)
- Rétention liquidienne
- Enflure au point d'injection

Diminution du nombre de globules blancs. Vos globules blancs vous protègent de l'infection. Il en existe trois types. Les globules blancs les plus importants dans la prévention des infections sont appelés *polynucléaires neutrophiles*.

L'emploi de nombreux anticancéreux, y compris Docétaxel injectable USP, peut entraîner une baisse temporaire du nombre des polynucléaires neutrophiles (trouble appelé *neutropénie*). Toutefois, la plupart des gens qui reçoivent Docétaxel injectable USP ne contractent pas d'infections même en présence d'une neutropénie. Votre médecin vérifiera régulièrement le nombre de vos globules blancs et vous avertira s'il diminue.

La **fièvre** est un des signes les plus courants d'infection; si vous avez de la fièvre, avertissez-en votre médecin ou votre infirmière immédiatement.

Chute des cheveux et des poils. La chute des cheveux et des poils (notamment des sourcils, des cils, des poils pubiens et des poils des aisselles), aussi appelée *alopécie*, survient chez la plupart des patients qui prennent Docétaxel injectable USP, parfois peu de temps après le début du traitement. Toutefois, vos cheveux et vos poils devraient repousser une fois le traitement terminé.

Cependant, certains patients peuvent connaître une perte permanente des cheveux et des poils. Entre-temps, votre médecin ou votre infirmière pourront probablement vous orienter vers un établissement spécialisé qui offre des turbans ou des perruques à l'intention des patients atteints de cancer.

Faiblesse. De nombreux patients qui prennent Docétaxel injectable USP éprouvent une sensation de faiblesse durant le traitement. Si cette faiblesse s'accompagne de douleurs articulaires ou musculaires, avisez-en votre médecin ou votre infirmière. Votre médecin peut vous prescrire des médicaments contre la douleur pour vous aider à vous sentir mieux.

Éruptions cutanées. Les patients qui prennent Docétaxel injectable USP peuvent manifester une éruption cutanée, qui touche habituellement les pieds et les mains, mais aussi parfois les bras, le visage ou le corps. L'éruption apparaît généralement dans la semaine qui suit chaque perfusion de Docétaxel injectable USP pour disparaître avant le traitement suivant. Habituellement, l'éruption cutanée est rarement grave, et peu de patients doivent cesser le traitement par Docétaxel injectable USP à cause d'une telle éruption ou d'un autre problème cutané.

Névralgie (douleur au niveau des nerfs). Les patients qui reçoivent Docétaxel injectable USP peuvent ressentir des névralgies (douleur au niveau des nerfs). Pour certains, il s'agit d'engourdissements, de picotements ou de sensation de brûlure au niveau des mains et des pieds. Les névralgies sont rarement sévères et cessent habituellement une fois le traitement terminé. Toutefois, si vous êtes incommodé par les névralgies, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière. Votre médecin peut vous prescrire des médicaments contre la douleur pour vous aider à vous sentir mieux.

Rétention liquidienne. La rétention liquidienne peut survenir chez les patients qui prennent Docétaxel injectable USP. Elle peut débuter par l'enflure des jambes. Votre médecin vous prescrira des médicaments que vous devrez prendre fidèlement afin de réduire le risque que la rétention liquidienne ne s'aggrave ou ne vous oblige à interrompre votre traitement.

Vision trouble : Vous devriez passer un examen des yeux et de la vue complet en cas de problèmes de la vue. Si un œdème maculaire cystoïde (vision trouble due à un gonflement de la rétine dans l'œil) est diagnostiqué, le médecin pourrait arrêter votre traitement.

Lorsque Docétaxel injectable USP est employé en association avec la capécitabine (Xeloda®), la fréquence des effets indésirables peut varier. En particulier, le risque d'éruption cutanée aux mains et aux pieds augmente. Vous devriez demander à votre médecin de vous donner des précisions à ce sujet.

		Seulement dans les cas sévères	Dans tous les cas	et communiquez avec votre médecin ou pharmacien
Fréquents	Douleurs musculaires Névralgies (douleur au niveau des nerfs) comme des engourdissements, des picotements ou une sensation de brûlure au niveau des mains et des pieds Faiblesse		√ √	
Rares	Réactions allergiques comme la difficulté à respirer, le serrement de la gorge, des éruptions cutanées, l'urticaire, l'enflure des lèvres ou de la langue ou une basse pression		√	
	Fièvre ou signes d'infection, comme des rougeurs ou de l'enflure au point de perfusion, de la toux qui produit du mucus ou un mal de gorge.		√	
	Problèmes cardiaques, avec des symptômes tels que : douleur au niveau de la poitrine, rythme cardiaque irrégulier ou rapide, vertiges, nausées, essoufflement, perte de conscience		√	

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, FRÉQUENCE DE SURVENUE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Communiquez avec votre médecin ou pharmacien	Cessez de prendre le médicament

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, FRÉQUENCE DE SURVENUE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Communiquez avec votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin ou pharmacien
		Seulement dans les cas sévères	Dans tous les cas	
	Problèmes touchant le foie, comme la perte d'appétit, l'évacuation d'urines foncées ou de selles pâles, le jaunissement de la peau ou du blanc des yeux		√	
	Troubles rénaux		√	
	Vomissements ou diarrhée qui persistent, douleur abdominale		√	
	Troubles de la vue		√	
Fréquence inconnue	Déséquilibre électrolytique : faiblesse, confusion, douleurs ou crampes musculaires, rythme cardiaque irrégulier		√	
	Rougeur, enflure, démangeaisons à un point de perfusion antérieur à la suite d'un traitement ultérieur		√	

Il ne s'agit pas de la liste complète des effets indésirables graves. En présence de tout effet inattendu à la suite de la prise de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver les flacons intacts entre 2 °C et 25 °C, dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et le gel.

Déclaration des effets secondaires soupçonnés

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En visitant la page Web sur la [déclaration des effets indésirables](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, **par courrier ou par télécopieur**; ou
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Votre médecin, votre pharmacien et votre infirmière demeurent vos meilleures sources de renseignements au sujet de votre maladie et de votre traitement. Si vous avez d'autres questions ou préoccupations, n'hésitez pas à leur en faire part.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur : Pfizer Canada inc. au **1-800-463-6001**.

Ce dépliant a été rédigé par :

Pfizer Canada inc.
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

Dernière révision : 1^{er} juin 2018

Xeloda[®] est une marque de commerce de Hoffman-LaRoche, Limitée.
Taxotere[®] est une marque de commerce de Sanofi-Aventis Canada Inc.