

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTAXOTERE®

(docetaxel pour injection)

Solution concentrée

80 mg/2,0 mL

20 mg/0,5 mL

Norme fabricant

Code de l'ATC : L01C D02

Antinéoplasique

sanofi-aventis Canada Inc.
2905, place Louis-R.-Renaud
Laval (Québec) H7V 0A3

Date de révision :
15 juin 2020

N° de contrôle de la présentation : 237181

Version s-a 17.0 datée du 15 juin 2020

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.....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	34
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	35
SURDOSAGE	39
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	39
STABILITÉ ET CONSERVATION	41
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	41
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	42
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	44
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	44
ESSAIS CLINIQUES.....	45
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	55
TOXICOLOGIE.....	58
RÉFÉRENCES.....	68
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	70

Pr **TAXOTERE®**

(docetaxel pour injection)

Solution concentrée

80 mg/2,0 mL

20 mg/0,5 mL

Norme-fabricant

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	Concentré pour injection dosé à 80 mg/2,0 mL et à 20 mg/0,5 mL	Polysorbate 80
	Diluant	Éthanol à 95 % (v/v) dans de l'eau pour injection (13/87 p/p)

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Cancer du sein :

L'emploi de TAXOTERE® (docetaxel pour injection) en association avec la doxorubicine et la cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable avec atteinte ganglionnaire.

L'efficacité d'emploi de TAXOTERE en association avec la doxorubicine et la cyclophosphamide (TAC) se fonde sur l'amélioration de la survie sans récurrence (SSR) 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 TAXOTERE est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé localisé ou métastatique. L'emploi de TAXOTERE 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 TAXOTERE en association avec Xeloda[®] (capécitabine) est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique après l'échec d'une chimiothérapie comportant de l'anthracycline.

Cancer du poumon non à petites cellules :

L'emploi de TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE en association avec de la prednisone ou de 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 TAXOTERE 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.

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

CONTRE-INDICATIONS

- L'emploi de TAXOTERE (docetaxel pour injection) est contre-indiqué :
 - chez les patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité à ce produit ou à d'autres médicaments contenant du polysorbate 80;
 - 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 grave.
- TAXOTERE 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 le docetaxel :

- Les contre-indications relatives à l'emploi de Xeloda[®] (capécitabine) s'appliquent également lors de son administration concomitante avec TAXOTERE (voir la monographie de Xeloda[®]).

- Les contre-indications relatives à l'emploi de la prednisone s'appliquent également lors de son administration concomitante avec TAXOTERE (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 TAXOTERE (voir les monographies de la doxorubicine et de la cyclophosphamide).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

- **TAXOTERE 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 graves, telles que la mort par intoxication et l'hémorragie gastro-intestinale mortelle (voir la section Fonction hépatique ci-dessous). TAXOTERE 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.**
- **TAXOTERE ne doit pas être administré en présence d'une numération des polynucléaires neutrophiles inférieure à 1 500 cellules/mm³ (voir la section Système sanguin ci-dessous).**
- **Des cas d'entéocolite mortelle, y compris de colite ischémique, de colite et d'entéocolite neutropénique ont été signalés (voir la section Réactions gastro-intestinales ci-dessous).**
- **TAXOTERE peut causer des réactions d'hypersensibilité graves et potentiellement mortelles nécessitant l'arrêt immédiat du traitement. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (voir la section Réactions d'hypersensibilité ci-dessous).**
- **Des cas de deuxième cancer primitif liés au traitement, y compris la leucémie myéloïde aiguë, peuvent survenir. Aucune étude n'a été menée pour évaluer le pouvoir cancérigène de TAXOTERE (voir la section Carcinogénèse et mutagénèse 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 TAXOTERE, 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 TAXOTERE (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Corticothérapie préalable [ou prémédication]).

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

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 docetaxel serait envisageable lors de la prise concomitante d'un puissant inhibiteur de la CYP3A4.

La quantité d'éthanol contenue dans TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE pourrait modifier les effets d'autres médicaments (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Carcinogenèse et mutagenèse

Deuxième cancer primitif

Des cas de deuxième cancer primitif ont été rapportés chez des patients traités par docetaxel (en monothérapie et lors de l'emploi concomitant du docetaxel et de traitements anticancéreux connus pour être associés à la survenue de nouveaux cancers primitifs). Ces cancers (notamment des leucémies myéloïdes aiguës, des syndromes myélodysplasiques, des lymphomes non hodgkiniens et des cancers rénaux) peuvent apparaître plusieurs mois, voire des années après le traitement à base de docetaxel.

Une leucémie myéloïde aiguë (LMA) liée au traitement peut survenir. Au cours d'un 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 TAXOTERE-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.

Dans le groupe ayant reçu l'association TAXOTERE-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). Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière visant à déceler la présence d'un deuxième cancer primitif (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Le pouvoir mutagène de TAXOTERE 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 de TAXOTERE 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).

Cardiovasculaire

Une arythmie ventriculaire (incluant une tachycardie ventriculaire parfois mortelle, une fibrillation et des extrasystoles) a été rapportée chez les patients traités par docetaxel 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 du produit). Une évaluation cardiaque avant d'entreprendre le traitement est recommandée.

Système endocrinien/métabolisme

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale, y compris des cas mortels, ont été signalés lors de l'emploi du docetaxel. Une surveillance étroite s'impose chez les patients exposés à un risque de syndrome de lyse tumorale (c.-à-d. ceux qui présentent une insuffisance rénale, une hyperuricémie ou une tumeur volumineuse) afin d'assurer une prise en charge adéquate du syndrome, le cas échéant. Des mesures telles qu'une réhydratation et la correction de l'hyperuricémie sont recommandées avant d'entreprendre le traitement.

Rétention liquidienne

On a signalé des cas de rétention liquidienne graves à la suite de la perfusion de TAXOTERE. Il faut donc administrer une corticothérapie orale avant chaque perfusion de TAXOTERE afin de réduire la fréquence et la gravité de cet effet indésirable (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). En présence d'une rétention liquidienne grave antérieure au traitement, comme l'épanchement pleural, l'épanchement péricardique et l'ascite, il faut surveiller étroitement l'état du patient dès 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'entéocolite 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 ci-dessous les sections Système sanguin et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets du médicament signalés après la commercialisation du produit).

Système sanguin

La neutropénie est l'effet indésirable le plus souvent lié à l'emploi de TAXOTERE. 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. TAXOTERE 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 TAXOTERE afin de dépister les cas de toxicité médullaire. Le traitement par TAXOTERE 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 grave (moins de 500 cellules/mm³) durant au moins 7 jours pendant le traitement par TAXOTERE, 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 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

phosphatase alcaline atteignant plus de 2,5 fois la LSN, l'administration de TAXOTERE entraîne une augmentation du risque de réactions indésirables graves, telles que la mort par intoxication (notamment la septicémie), l'hémorragie gastro-intestinale éventuellement mortelle, la neutropénie fébrile, les infections, la thrombocytopénie, la stomatite et l'asthénie. Des complications graves ou menaçant le pronostic vital ont été signalées chez ces patients à des doses inférieures à celles qui sont utilisées en clinique. TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 graves caractérisées par une hypotension grave, 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 graves 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 chez les patients, surtout lors de la première et de la deuxième perfusion. Des réactions d'hypersensibilité peuvent se produire dans les minutes suivant le début de la perfusion de TAXOTERE, et il faut prévoir le nécessaire pour traiter une hypotension ou un bronchospasme. La survenue de réactions graves exige l'arrêt immédiat de la perfusion et la mise en route d'un traitement énergique. Le traitement par TAXOTERE ne doit pas être repris chez le patient qui a des antécédents de réactions d'hypersensibilité graves 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 TAXOTERE doit être précédée d'une corticothérapie orale (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

Système nerveux

Les manifestations de neurotoxicité périphérique graves 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 docetaxel en raison de leur teneur en alcool. Chaque administration de TAXOTERE par voie

intraveineuse (à 100 mg/m² avec les présentations à deux flacons) libère environ 1,0 g/m² d'alcool. Il faut tenir compte du contenu en alcool de la dose de docetaxel 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 docetaxel 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE doivent passer un examen ophtalmologique complet sans délai. Dans le cas où un OMC est diagnostiqué, le traitement par TAXOTERE 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 docetaxel chez des patients souffrant d'insuffisance rénale modérée (voir 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 pneumonite 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 grave survenant pendant un traitement par TAXOTERE, il est recommandé de réduire la dose administrée au cours des cycles de traitement suivants (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Des cas de réactions cutanées graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été signalés dans le cadre de l'emploi du docetaxel. Les patients doivent être informés des signes et des

symptômes à surveiller et faire l'objet d'un suivi étroit visant à déceler toute manifestation cutanée grave. L'arrêt définitif du traitement doit être envisagé en présence d'une réaction cutanée grave.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'administration de TAXOTERE à la femme enceinte peut être nocive pour le fœtus. Il n'existe aucune donnée sur l'emploi de TAXOTERE chez la femme enceinte.

L'administration de TAXOTERE à raison de 1,8 ou de 1,2 mg/m²/j à des rates ou à des lapines respectivement, n'a entraîné aucun effet tératogène manifeste. On a toutefois démontré que l'administration de TAXOTERE entraînait des effets embryotoxiques et fœtotoxiques chez la lapine et la rate, car elle a occasionné de la mortalité intra-utérine, une réduction du poids et des retards d'ossification chez les fœtus, et qu'elle diminuait la fertilité chez la rate. Ces effets concordent avec les manifestations de toxicité maternelle. À l'instar des autres agents cytotoxiques, TAXOTERE peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré lors de la grossesse. TAXOTERE ne doit donc pas être utilisé chez la femme enceinte. Les femmes en âge de procréer qui reçoivent TAXOTERE doivent être avisées de ne pas devenir enceintes et, si elles le deviennent, elles doivent informer leur médecin traitant sans tarder. Toute patiente enceinte ou pouvant devenir enceinte pendant le traitement par TAXOTERE doit être avertie des risques du traitement pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : On ignore si TAXOTERE 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 à TAXOTERE, l'allaitement maternel doit être abandonné pendant le traitement par TAXOTERE.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité d'emploi de TAXOTERE 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 TAXOTERE.

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 classe 3 et 4 liés au traitement lors de l'emploi de TAXOTERE en association avec Xeloda®. Les effets indésirables graves liés au traitement et les arrêts prématurés du traitement pour cause d'effets indésirables ont été moins nombreux chez les patients de moins de 60 ans.

Des 332 patients ayant reçu TAXOTERE 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 TAXOTERE 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

TAXOTERE (DOCETAXEL POUR INJECTION) EN MONOTHÉRAPIE

Aperçu des effets indésirables du médicament

On a administré à 2 106 patients une dose initiale de 100 mg/m² de TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 éventuellement ou probablement liées à l'emploi de TAXOTERE. 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 TAXOTERE en monothérapie

	TAXOTERE 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			
- Toutes les classes	9,2	6,6	5,5 (n = 54)
- Cas graves	0,6	0	0 (n = 54)
ASTHÉNIE			
- Toutes les classes	61,8	52,5	63,5
- Cas graves	12,8	24,6	20,8
RÉACTIONS CUTANÉES			
- Toutes les classes	47,6	57,4	39,6
- Classes III-IV	4,8	9,8	3,1
FIÈVRE EN L'ABSENCE D'INFECTION			
- Toutes les classes	32,1	41,0	29,2 (n = 65)
- Classes III-IV	2,1	8,2	1,5 (n = 65)
RÉTENTION LIQUIDIENNE			
- Toutes les classes	47,0	54,1	28,1
- Cas graves	6,9	9,8	4,2
EFFETS GASTRO-INTESTINAUX			
Nausées (toutes les classes)	38,9	37,7	19,8 [‡]
- Cas graves (classes III-IV)	3,9	4,9	-
Diarrhée (toutes les classes)	39,0	32,8	15,6
- Cas graves (classes III-IV)	4,7	4,9	-
Vomissements (toutes les classes)	22,3	23,0	15,6 [‡]
- Cas graves (classes III-IV)	2,7	4,9	-
RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ			
- Toutes les classes	21,0	19,7	16,7
- Cas graves	4,2	9,8	3,1
RÉACTIONS AU POINT DE PERFUSION			
- Toutes les classes	4,4	3,3	-
MYALGIE			
- Toutes les classes	18,9	16,4	16,7 (n = 66)
- Cas graves	1,5	1,6	0 (n = 66)
ALTÉRATIONS UNGUÉALES (ongles)			
- Toutes les classes	30,6	23,0	28,1
- Cas graves	2,5	4,9	-
EFFETS NEUROMOTEURS			
- Toutes les classes	13,8	6,6	7,1 (n = 41)
- Classes III-IV	3,6	1,6	1,0 (n = 41)
EFFETS NEUROSENSORIELS			
- Toutes les classes	49,3	34,4	37,9 (n = 66)
- Classe III	4,3	0	3,1 (n = 66) [#]

	TAXOTERE 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 (%)
DÉCÈS NON DÛ À UNE SEPTICÉMIE	0,3	6,6	NS
DÉCÈS DÛ À UNE SEPTICÉMIE	1,4	3,3	1,0
STOMATITE			
- Toutes les classes	41,7	49,2	29,2
- Classes III-IV	5,5	13,1	6,3

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 TAXOTERE en monothérapie

	TAXOTERE 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)
- Classes III-IV < 8 g/dL	8,8	31,2	0 (n = 65)
Neutropénie fébrile	11,0	24,5	24,0 [§]
Infection			
- Toutes les classes	21,6	32,8	-
- Classes III-IV	6,1	16,4	-
Leucopénie < 4 000 cellules/mm ³	95,6	98,3	86,3 (n = 95)
- Classe 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)
- Classe 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)
- Classe 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 TAXOTERE 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 graves 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 TAXOTERE 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 grave 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 TAXOTERE pour céder avant la perfusion suivante sans entraîner de gêne fonctionnelle.

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

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

Une alopecie a touché 76 % des patients traités par TAXOTERE en monothérapie pour divers types de tumeurs (intensité grave dans 0,5 % des cas) et 85 % des patients traités pour un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou (SCCHN).

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 TAXOTERE en monothérapie qui n'avaient pas reçu la corticothérapie préalable, la fréquence de rétention liquidienne s'élevait à 81,6 %, et était grave dans 22,4 % des cas. Chez les patients traités pour divers types de tumeurs et qui avaient préalablement reçu une corticothérapie orale de 3 jours, cette fréquence s'établissait à 64,1 %, et était grave 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 ADMINISTRATION pour connaître le schéma posologique de la corticothérapie préalable).

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

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

* Données sur la fréquence de rétention liquidienne obtenues auprès de 92 patients recevant TAXOTERE en monothérapie, à raison de 100 mg/m², dans le cadre d'une analyse rétrospective portant sur l'emploi d'une corticothérapie préalable de 3 jours.

Chez les patients ayant reçu le docetaxel en monothérapie à raison d'une dose de 100 mg/m², la dose cumulative médiane commandant l'arrêt du traitement était supérieure à 1 000 mg/m² tandis que le temps médian nécessaire à la réversibilité de la rétention liquidienne était de 16,4 semaines (plage allant de 0 à 42 semaines). La survenue d'une rétention liquidienne modérée ou grave 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 est disparue lentement après l'arrêt du traitement par TAXOTERE.

Appareil digestif : Des nausées (39 %), de la diarrhée (39 %) et des vomissements (22 %) ont été signalés chez les patients traités par TAXOTERE 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 générale des effets gastro-intestinaux graves était 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 à TAXOTERE, notamment la neutropénie, la neutropénie fébrile, la thrombocytopenie et l'anémie, ont été signalés.

La neutropénie a été l'effet indésirable le plus souvent lié à l'emploi de TAXOTERE; elle était réversible et non cumulative. Le nombre des polynucléaires neutrophiles atteignait sa valeur la plus basse dans un délai médian de 7 jours après l'administration du produit et la durée médiane des cas de neutropénie graves (< 500 cellules/mm³) était de 7 jours. Une neutropénie grave a touché 75 % des patients qui recevaient TAXOTERE en monothérapie pour le traitement de divers types de tumeurs et 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 TAXOTERE en monothérapie pour divers types de tumeurs et dont la fonction hépatique était normale et chez 24 % des patients traités eux aussi par TAXOTERE en monothérapie en raison d'un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou. La fréquence des infections graves liées à un nombre de

polynucléaires neutrophiles inférieur à 500 cellules/mm³ s'établissait à 6 % (1,3 % des cycles de traitement). Des épisodes infectieux comprenant la septicémie et la pneumonie se sont produits chez 22 % des patients (6 % des cycles de traitement) et ont entraîné la mort d'environ 1,7 % des patients traités par TAXOTERE en monothérapie pour divers types de tumeurs. On a signalé moins de cas de décès attribuable à une septicémie (1 %) chez les patients traités pour un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou.

Des cas de thrombocytopénie (< 100 000 cellules/mm³) ont été signalés chez 8 % des patients traités par TAXOTERE 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 touché 1 % des patients traités; ils étaient liés à une thrombocytopénie grave (< 50 000 cellules/mm³) chez 2 patients seulement. Une hémorragie gastro-intestinale mortelle due à la thrombocytopénie a été observée chez 1 patient.

L'anémie (< 11 g/dL) a été observée chez 90 % des patients qui recevaient TAXOTERE en monothérapie. Des cas d'anémie graves (< 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE. Les réactions bénignes les plus souvent observées étaient les suivantes : bouffées congestives, érythème avec ou sans prurit, oppression thoracique, lombalgie, dyspnée, fièvre iatrogène ou frissons.

De graves réactions caractérisées par de l'hypotension, un bronchospasme ou une éruption cutanée ou un érythème généralisés se sont produites dans les minutes suivant le début de la perfusion de TAXOTERE en monothérapie. On a observé des symptômes graves chez 4 % des patients traités pour divers types de tumeurs, mais seulement 1,2 % des patients (25/2 045) ont dû abandonner 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 graves était inférieure à 4 %.

Des réactions neuromotrices (principalement caractérisées par de la faiblesse) sont survenues chez 14 % des patients traités par TAXOTERE en monothérapie pour divers types de tumeurs. Il s'agissait de réactions graves 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 ADMINISTRATION – Ajustement posologique).

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 grave 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 (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.

TAXOTERE (DOCETAXEL POUR INJECTION) EN ASSOCIATION

Aperçu des effets indésirables du médicament

La fréquence (%) d'effets indésirables liée au traitement d'association peut différer de la fréquence liée à l'administration de TAXOTERE en monothérapie. Voir les tableaux qui suivent pour connaître la fréquence d'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 TAXOTERE en association avec la doxorubicine et la 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 TAX 316; 744 patientes ont alors été traitées toutes les 3 semaines par 75 mg/m² de TAXOTERE 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 patientes de l'essai TAX 316

Effet indésirable	TAXOTERE (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-fluorouracile (500 mg/m ²) en association avec la doxorubicine (50 mg/m ²) et la cyclophosphamide (500 mg/m ²) [schéma FAC] N = 736 (%)	
	Total	Classe 3/4	Total	Classe 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	s.o.	2,5	s.o.
Lymphœdème	0,3	0,0	0,0	0,0
Neutropénie	71,4	65,5	82,0	49,3

	TAXOTERE (75 mg/m²) en association avec la doxorubicine (50 mg/m²) et la cyclophosphamide (500 mg/m²) [schéma TAC] N = 744 (%)		5-fluorouracile (500 mg/m²) en association avec la doxorubicine (50 mg/m²) et la cyclophosphamide (500 mg/m²) [schéma FAC] N = 736 (%)	
	Total	Classe 3/4	Total	Classe 3/4
Effet indésirable				
Thrombocytopénie	39,4	2,0	27,7	1,2
Système immunitaire				
Réactions d'hypersensibilité	10,5	1,1	2,2	0,0
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.

	TAXOTERE (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-fluorouracile (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	Classe 3/4

* 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 i.v. 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 graves, 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 graves, 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 4 figurant ci-dessus, on a observé des effets tels que colite/entérite/perforation du gros intestin liés au traitement chez 7 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 de TAXOTERE 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 de TAXOTERE-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 TAXOTERE et 50 mg/m² de doxorubicine.

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

	TAXOTERE (75 mg/m ²) en association avec la doxorubicine (50 mg/m ²) N = 258 (%)
ALOPÉCIE	94,6
ARTHRALGIE	
- Toutes les classes	5,4
- Cas graves	0,4
ASTHÉNIE	
- Toutes les classes	54,7
- Cas graves	8,1
RÉACTIONS CUTANÉES	
- Toutes les classes	13,6
- Classes III-IV	0
FIÈVRE EN L'ABSENCE D'INFECTION	
- Toutes les classes	50,4*
- Classes III-IV	0,4*
RÉTENTION LIQUIDIENNE	
- Toutes les classes	35,7
- Cas graves	1,2
EFFETS GASTRO-INTESTINAUX	
Nausées (toutes les classes)	64,0
- Cas graves (classes III-IV)	5,0
Diarrhée (toutes les classes)	45,7
- Cas graves (classes III-IV)	6,2
Vomissements (toutes les classes)	45,0
- Cas graves (classes III-IV)	5,0
RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ	
- Toutes les classes	4,7
- Cas graves	1,2
RÉACTION AU POINT DE PERFUSION	
- Toutes les classes	3,5
MYALGIE	
- Toutes les classes	8,5
- Cas graves	0
ALTÉRATIONS UNGUÉALES (ongles)	
- Toutes les classes	20,2
- Cas graves	0,4
EFFETS NEUROMOTEURS	
- Toutes les classes	2,3
- Classes III-IV	0,4
EFFETS NEUROSENSORIELS	
- Toutes les classes	30,2
- Classe III	0,4
DÉCÈS NON DÛ À UNE SEPTICÉMIE	2,3
DÉCÈS DÛ À UNE SEPTICÉMIE	0
STOMATITE	
- Toutes les classes	58,1
- Classes III-IV	7,8

* Comprend les cas de neutropénie fébrile, dans l'étude TAX 306 (n = 213).

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 TAXOTERE en association avec de la doxorubicine

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

▪ ***Cancer du sein avancé localisé et/ou métastatique – Emploi de TAXOTERE 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 TAXOTERE-capécitabine chez 506 patientes atteintes d'un cancer du sein avancé localisé et/ou métastatique. Dans le groupe recevant l'association TAXOTERE - capécitabine (251 patientes), le traitement reposait sur de 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 TAXOTERE administré durant 1 heure sous forme de perfusion intraveineuse à raison d'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), TAXOTERE était administré durant 1 heure sous forme de perfusion intraveineuse à raison d'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 dans le groupe recevant le traitement d'association et de 98 jours dans 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 ont cessé de participer à l'étude pour cause d'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 relativement à des 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 ≥ 5 % des participantes à l'étude portant sur l'emploi de l'association TAXOTERE-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 TAXOTERE (75 mg/m ² /3 semaines) N = 251			TAXOTERE (100 mg/m ² /3 semaines) N = 255		
	Classe INCC					
Appareil, système ou organe touché/Effet indésirable	Total %	Classe 3 %	Classe 4 %	Total %	Classe 3 %	Classe 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	-	-
Systèmes cutané et sous-cutané						
Syndrome d'érythème palmo-plantaire	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	-	-
Décoloration 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	-
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						

Effet indésirable	Capécitabine (1 250 mg/m ² / 2 f.p.j. – traitement intermittent) en association avec TAXOTERE (75 mg/m ² /3 semaines) N = 251			TAXOTERE (100 mg/m ² /3 semaines) N = 255		
	Classe INCC					
Appareil, système ou organe touché/Effet indésirable	Total %	Classe 3 %	Classe 4 %	Total %	Classe 3 %	Classe 4 %
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	13,1	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 palmo-plantaire était plus fréquent chez les patientes qui recevaient le traitement d'association que chez celles qui recevaient TAXOTERE en monothérapie (63 % comparativement à 8 %).

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

Hyperbilirubinémie : Parmi 251 patientes qui ont reçu une association capécitabine-TAXOTERE, 6,8 % ($n = 17$) ont présenté une hyperbilirubinémie de classe 3 et 2 % ($n = 5$), une hyperbilirubinémie de classe 4.

Tableau 8 – Patientes présentant des anomalies des résultats des épreuves de laboratoire participant à l'étude portant sur l'emploi de l'association TAXOTERE-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 TAXOTERE (75 mg/m ² /3 semaines) N = 251			TAXOTERE (100 mg/m ² /3 semaines) N = 255		
	Total %	Classe 3 %	Classe 4 %	Total %	Classe 3 %	Classe 4 %
Appareil, système ou organe touché/Effet indésirable						
Système sanguin						
Leucopénie	91	37	24	88	42	33
Neutropénie/granulocytopénie	86	20	49	87	10	66
Thrombocytopénie	41	2	7	23	1	2
Anémie	80	7	3	83	5	< 1
Lymphocytopénie	99	48	41	98	44	40
Système hépatobiliaire						
Hyperbilirubinémie	20	7	2	6	2	2

On a énuméré ci-dessous, pour chaque appareil, système ou organe touché, les effets indésirables que l'on considèrerait comme liés à l'administration de capécitabine en association avec TAXOTERE, qui étaient 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 classe 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 de TAXOTERE 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 TAXOTERE à raison de 75 mg/m² toutes les 3 semaines en association avec de la prednisone ou de la prednisolone à raison de 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 TAXOTERE en association avec de la prednisone ou de la prednisolone (TAX 327)

Effet indésirable	TAXOTERE, 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	Classe INC	
	Total %	Classe 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
Neutropénie	40,9	32,0
Éruptions cutanées, desquamation	3,3	0,3
Stomatite, pharyngite	17,8	0,9
Altération du goût	17,5	--
Larmoiement	9,3	0,6
Thrombocytopénie	3,4	0,6

Vomissements	13,3	1,2
--------------	------	-----

Des 332 patients ayant reçu TAXOTERE 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 tous ces patients, 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 TAXOTERE, a été $\geq 10\%$ plus élevée chez les patients âgés d'au moins 65 ans que chez les patients plus jeunes. 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 TAXOTERE) chez les patients qui recevaient TAXOTERE 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.

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 les patients traités par TAXOTERE 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, Cardiovasculaire).

Réactions cutanées :

Des cas de lupus érythémateux cutané, de dermatite bulleuse telle que l'érythème polymorphe, de réactions cutanées graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et la pustulose exanthématique aiguë généralisée ont été rapportés lors de l'emploi du docetaxel. Des modifications cutanées de type sclérodémie généralement précédées par un lymphœdème périphérique ont aussi été signalées lors d'un traitement par TAXOTERE. 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'alopécie 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 affections du point d'administration

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 TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 graves 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 TAXOTERE 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. Des cas de syndrome de lyse tumorale, parfois mortels, ont aussi été rapportés.

Appareil locomoteur :

Une myosite a été signalée chez des patients traités par le docetaxel.

Tumeurs bénignes, malignes ou non précisées (y compris kystes et polypes) :

Des cas de deuxième cancer primitif (de fréquence inconnue), notamment des lymphomes non hodgkiniens et des cancers rénaux, ont été rapportés avec le docetaxel en monothérapie et en concomitance avec d'autres traitements anticancéreux connus pour être associés à la survenue de nouveaux cancers primitifs. Des cas de leucémie myéloïde aiguë et de syndrome myélodysplasique (de fréquence inconnue) ont également été rapportés dans le cadre d'études cliniques pivots menées chez des patientes atteintes d'un cancer du sein traité au moyen du schéma TAC ou FAC.

Effets neurologiques :

Des cas de convulsions ou de perte de conscience transitoire ont été signalés avec l'administration de TAXOTERE. 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 TAXOTERE (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 TAXOTERE est considérée comme raisonnablement bien établie. Les caractéristiques particulières à cette entité clinique (OMC induit par le docetaxel) peuvent inclure une absence de fuites vasculaires sans autres facteurs précipitant. Certains cas d'OMC ont été réversibles après l'arrêt du traitement par TAXOTERE, dans certains cas avec l'amorçage 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 docetaxel; 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 pneumonite radique ont été signalés chez les patients recevant une radiothérapie concomitante.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le docetaxel est un substrat du CYP3A4. Des études *in vitro* ont permis de montrer que le métabolisme de TAXOTERE 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 de TAXOTERE et de tels produits exige des précautions, étant donné le risque considérable d'interaction.

L'exposition au docetaxel 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 docetaxel. La prise concomitante de TAXOTERE 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 téliithromycine et le voriconazole) doit être évitée, car elle peut augmenter l'exposition au docetaxel 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 TAXOTERE, on doit surveiller de près les éventuels effets toxiques, voire diminuer la dose de TAXOTERE.

Chaque administration de TAXOTERE par voie intraveineuse (à 100 mg/m² avec les présentations à deux flacons) libère environ 1,0 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 TAXOTERE 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.

TAXOTERE se lie fortement aux protéines (> 95 %). Bien que les interactions possibles entre TAXOTERE et un autre médicament administré en concomitance en milieu *in vivo* n'aient pas fait l'objet d'études formelles, on a observé que les interactions en milieu *in vitro* entre TAXOTERE 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 modifiait aucunement la liaison protéique de TAXOTERE. TAXOTERE n'exerce aucun effet sur la liaison protéique de la digoxine.

L'effet de la prise orale quotidienne de prednisone sur les paramètres pharmacocinétiques de TAXOTERE 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 de TAXOTERE n'a été observé.

Aucun signe d'interaction pharmacocinétique n'a été observé entre TAXOTERE et la doxorubicine. On a étudié les propriétés pharmacocinétiques de TAXOTERE administré en association avec la

doxorubicine et la cyclophosphamide chez 30 patientes traitées contre un cancer avancé du sein. Aucune interaction pharmacocinétique n'a été mise en évidence entre les 3 médicaments.

POSOLOGIE ET 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 TAXOTERE (docetaxel pour injection) 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 TAXOTERE à raison de 75 mg/m².

Cancer de la prostate : La posologie recommandée pour TAXOTERE 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 TAXOTERE (docetaxel pour injection) est de 75 mg/m², administrés 1 heure après le traitement par la doxorubicine à raison de 50 mg/m² et la cyclophosphamide à raison de 500 mg/m², toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (voir aussi la section Ajustement posologique).

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 orale à tout patient avant le traitement. La prémédication recommandée doit constituer uniquement en 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 TAXOTERE. 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 TAXOTERE.

Autres considérations posologiques

Antibiothérapie prophylactique : Afin de réduire l'incidence de neutropénie fébrile et d'infection, 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 de 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 TAXOTERE.

Emploi prophylactique du G-CSF : On peut administrer du G-CSF en prophylaxie pour atténuer le risque d'effets toxiques hématologiques. Voir la section Ajustement posologique. 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 TAXOTERE chez les personnes âgées (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Ajustement posologique

Neutropénie, réactions cutanées ou neuropathie périphérique : L'emploi de TAXOTERE exige la surveillance étroite du nombre des polynucléaires neutrophiles. TAXOTERE 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 grave (nombre des polynucléaires neutrophiles inférieur à 500 cellules/mm³ pendant plus de 1 semaine), de réaction cutanée grave ou cumulative, ou de signes et/ou symptômes neurosensoriels graves survenant pendant le traitement par TAXOTERE, la dose administrée doit être réduite de 100 à 75 mg/m². Dans le cadre d'un traitement d'association, on doit réduire la dose de TAXOTERE 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 grave (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les patientes qui suivent un traitement adjuvant contre le cancer du sein et qui présentent de la 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 TAXOTERE à 60 mg/m². Si l'on n'administre pas de G-CSF, on doit faire passer la dose de TAXOTERE 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 : TAXOTERE ne doit pas être utilisé chez des patients présentant un taux de bilirubine sérique supérieur à la LSN. De plus, TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE en association avec la capécitabine :

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

	Classe 2	Classe 3	Classe 4
1 ^{re} apparition	Interrompre le traitement jusqu'au retour à la classe 0 ou 1, puis poursuivre le traitement aux mêmes doses en usant de mesures prophylactiques si possible.	Classe 3 au moment où le traitement à l'aide de TAXOTERE doit avoir lieu : interrompre le traitement et le retarder pendant au plus 2 semaines jusqu'au retour à la classe 0 ou 1, puis le poursuivre à 75 % de la dose initiale de capécitabine et à une dose de 55 mg/m ² de TAXOTERE en usant de mesures prophylactiques si possible. Si l'effet indésirable ne revient pas à la classe 0 ou 1 dans un délai de 2 semaines, le patient doit cesser de recevoir TAXOTERE, mais peut reprendre le traitement par la capécitabine à 75 % de la dose initiale de ce médicament une fois l'effet indésirable revenu à la classe 0 ou 1. Effet de classe 3 se produisant entre les cycles avec retour à la classe 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 TAXOTERE en usant de mesures prophylactiques si possible.	Cesser le traitement à l'aide de la capécitabine et de TAXOTERE, 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 à la classe 0 ou 1, puis le poursuivre à 75 % de la dose initiale de capécitabine et à une dose de 55 mg/m ² de TAXOTERE.	Cesser le traitement à l'aide de TAXOTERE et interrompre le traitement par la capécitabine jusqu'au retour à la classe 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 à la classe 0 ou 1, puis le poursuivre à 50 % de la dose initiale de capécitabine et cesser l'administration de TAXOTERE.	Cesser le traitement.	
4 ^e apparition du même effet toxique	Cesser le traitement.		

Administration

Précautions : TAXOTERE 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 TAXOTERE. Toute fuite du docetaxel dans les tissus environnants pendant la perfusion de TAXOTERE 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.

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 TAXOTERE à un point différent) ont été observées.

Voir également la section INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.

Reconstitution des solutions

Précautions relatives à la préparation et à l'administration du produit : La solution concentrée TAXOTERE doit être diluée, avant d'être administrée, conformément aux instructions suivantes.

A) Préparation de la solution prémélangée :

1. Si les flacons sont conservés au réfrigérateur, en retirer le nombre voulu de flacons de concentré pour injection TAXOTERE et de diluant et les laisser reposer à la température ambiante pendant environ 5 minutes.
2. En observant les règles de l'asepsie et en inclinant légèrement le flacon, aspirer tout le contenu du flacon de diluant à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille et le transférer dans le flacon de concentré pour injection TAXOTERE correspondant.
3. Retirer l'aiguille et la seringue et retourner plusieurs fois le flacon manuellement pendant au moins 45 secondes pour en mélanger le contenu. Ne pas agiter.
4. La solution prémélangée TAXOTERE (10 mg de docetaxel/mL) doit être limpide.

Cependant, il se peut qu'un peu de mousse se forme à la surface de la solution à cause du polysorbate 80. Laisser reposer la solution prémélangée pendant 5 minutes pour que cette mousse se dissipe. Il n'est pas nécessaire d'attendre que la mousse soit entièrement disparue pour continuer la préparation.

Après la reconstitution, la solution prémélangée TAXOTERE demeure stable pendant 8 heures à la température ambiante ou à une température se situant entre 2 et 8 °C (voir la section STABILITÉ ET CONSERVATION).

Préparation de la solution pour perfusion :

1. Tout en observant les règles de l'asepsie, aspirer la quantité nécessaire de solution prémélangée TAXOTERE (10 mg de docetaxel/mL) au moyen d'une seringue graduée et injecter le volume nécessaire de solution prémélangée 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 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.

2. Bien mélanger le liquide à perfusion en faisant tourner manuellement le contenant.
3. Comme dans le cas de tout produit administré par voie parentérale, il faut inspecter visuellement le contenant de TAXOTERE avant l'administration afin de déceler la présence de particules ou un changement de couleur, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent. Jeter toute solution qui n'est pas limpide ou contient des particules.

La solution pour perfusion TAXOTERE doit être administrée par voie i.v. en respectant l'asepsie, sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée de 1 heure, à la température ambiante et sous 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE (docetaxel pour injection). 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 adjuvant au besoin. Parmi les complications possibles du surdosage, mentionnons la dépression médullaire, la neurotoxicité périphérique et la mucosite. 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 grave, une asthénie bénigne, des réactions cutanées et une paresthésie bénigne chez certains patients touchés, qui se sont rétablis sans autre incident.

En présence d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
--

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

TAXOTERE (docetaxel pour injection) 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. TAXOTERE 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. TAXOTERE 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, TAXOTERE s'est révélé cytotoxique pour diverses lignées cellulaires tumorales murines et humaines et pour des cellules tumorales humaines fraîchement prélevées.

On a observé que TAXOTERE 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, TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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 de TAXOTERE.

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 docetaxel.

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 docetaxel marqué au ¹⁴C a montré que le docetaxel était éliminé dans l'urine et les fèces dans les sept jours. Les excréctions 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 TAXOTERE. 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 de TAXOTERE, 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 docetaxel (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 ≤ 5 fois la LSN associé à un taux de phosphatase alcaline > 2,5, mais ≤ 5 fois la LSN) en comparaison avec des patients dont la fonction hépatique était normale. Les taux sériques de docetaxel 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 de TAXOTERE 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 de TAXOTERE n'a été observé.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Stabilité

Les flacons non ouverts de TAXOTERE (docetaxel pour injection) sont stables jusqu'à la date de péremption imprimée sur l'emballage, quand ils sont conservés entre 2 et 25 °C, à l'abri de la lumière. La congélation n'endommage pas le produit.

Conservation

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

La solution prémélangée TAXOTERE (10 mg de docetaxel/mL) doit être utilisée dès que possible après la préparation. Cependant, la stabilité chimique et physique de la solution prémélangée demeurerait inchangée pendant 8 heures lorsque celle-ci était conservée à une température se situant entre 2 et 8 °C ou à la température ambiante.

Les solutions pour perfusion TAXOTERE demeurent stables pendant 4 heures lorsqu'elles sont conservées à une température se situant entre 2 et 25 °C. La solution pour perfusion TAXOTERE prête à l'emploi (dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 %) doit être utilisée dans les 4 heures suivant sa préparation (y compris l'administration i.v. pendant 1 heure).

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

En cas de contact entre la peau et le concentré, la solution prémélangée ou la solution pour perfusion TAXOTERE, 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 prendre en considération la façon de manipuler et d'éliminer convenablement les médicaments anticancéreux. Plusieurs recommandations à ce sujet ont été publiées¹⁻⁴. Cependant, les auteurs ne s'entendent pas tous sur la nécessité ou la pertinence des procédures recommandées.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La solution concentrée TAXOTERE (docetaxel pour injection) est une solution stérile, apyrogène, visqueuse, limpide et non aqueuse de couleur jaune à jaune-brunâtre. Chaque mL de solution concentrée contient 40 mg de docetaxel (anhydre) et 1 040 mg de polysorbate 80.

La solution concentrée de TAXOTERE (docetaxel pour injection) doit être diluée avant l'emploi (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Reconstitution des solutions). Un diluant stérile apyrogène en flacon à usage unique est offert à cette fin. Ce diluant contient de l'éthanol à 95 % (v/v) dans de l'eau pour injection (13/87 p/p) et est fourni en flacon de 1,5 mL (à utiliser avec les flacons de 20 mg de TAXOTERE) et de 6,0 mL (à utiliser avec les flacons de 80 mg de TAXOTERE).

TAXOTERE (docetaxel pour injection) est offert en plaquettes alvéolées contenant :

- un flacon unidose de solution concentrée, et
- un flacon unidose de diluant.

La plaquette alvéolée TAXOTERE 20 mg contient les flacons suivants :

- Flacon unidose contenant une solution concentrée de 20 mg de docetaxel (anhydre) dans 0,5 mL de polysorbate 80 (contenu réel : 24,4 mg de docetaxel dans 0,61 mL de polysorbate 80). Le trop-plein permet d'assurer le retrait d'un volume prémélangé d'au moins 2 mL contenant 10 mg/mL de docetaxel, ce qui correspond à la teneur de 20 mg indiquée sur l'étiquette.
- Flacon unidose de diluant contenant 1,98 mL d'éthanol à 13 % dans de l'eau pour injection. L'ajout de tout le contenu du flacon de diluant au contenu du flacon de concentré de TAXOTERE 20 mg/0,5 mL de solution pour perfusion permet de s'assurer que la concentration de docetaxel prémélangée est de 10 mg/mL (avec de l'éthanol à 0,097 g/mL).

La plaquette alvéolée TAXOTERE 80 mg contient les flacons suivants :

- Flacon unidose contenant une solution concentrée de 80 mg de docetaxel (anhydre) dans 2 mL de polysorbate 80 (contenu réel : 94,4 mg de docetaxel dans 2,36 mL de polysorbate 80). Le trop-plein permet d'assurer le retrait d'un volume prémélangé d'au moins 8 mL contenant 10 mg/mL de docetaxel, ce qui correspond à la teneur de 80 mg indiquée sur l'étiquette.

- Flacon de diluant contenant 7,33 mL d'éthanol à 13 % dans de l'eau pour injection. L'ajout de tout le contenu du flacon de diluant au contenu du flacon de concentré de TAXOTERE 80 mg/2 mL de solution pour perfusion permet de s'assurer que la concentration de docetaxel prémélangée est de 10 mg/mL (avec de l'éthanol à 0,096 g/mL).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

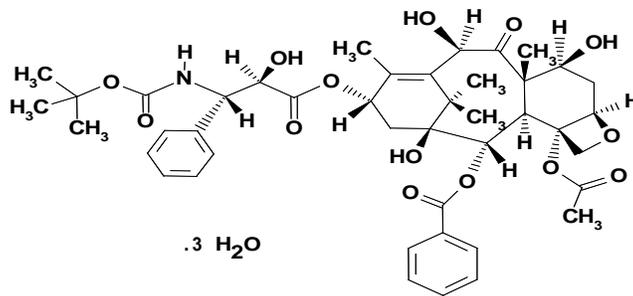
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Docetaxel

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

Formule développée :



Formule moléculaire : C₄₃H₅₃NO₁₄.3H₂O

Masse moléculaire : 861,9

Description : Poudre blanche ou presque blanche; point de fusion d'environ 232 °C

Solubilité : Presque insoluble dans l'eau

ESSAIS CLINIQUES

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 de TAXOTERE 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), 1491 patientes ont été randomisées de façon à recevoir soit TAXOTERE à raison de 75 mg/m², administré 1 heure après le traitement par la doxorubicine à raison de 50 mg/m² et la cyclophosphamide à raison de 500 mg/m² (groupe TAC), soit de la doxorubicine à raison de 50 mg/m² suivie par du fluorouracile à raison de 500 mg/m² et de la cyclophosphamide à raison de 500 mg/m² (groupe FAC). Les 2 schémas ont été administrés toutes les 3 semaines pendant 6 cycles. TAXOTERE a été administré par perfusion de 1 heure, tandis que tous les autres médicaments l'ont été par bolus i.v. le jour 1. Les sujets traités par l'association TAC devaient obligatoirement suivre une antibiothérapie prophylactique. On recommandait l'administration de ciprofloxacine à partir du jour 5 de chacun des cycles de traitement. Les sujets du groupe FAC ont reçu une antibiothérapie prophylactique durant tous les cycles après un épisode de neutropénie fébrile ou une infection. Du G-CSF a été administré en prophylaxie secondaire aux patientes des 2 groupes traités qui présentaient une neutropénie fébrile, une neutropénie prolongée ou une infection neutropénique. Les patientes des 2 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 raison de 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 l'ont reçue.

La survie sans récurrence (SSR) représentait le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité, la survie globale en étant 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 11](#) figurant ci-dessous).

Tableau 11 – 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	567	0,72	(0,56-0,92)	0,69	(0,48-1,00)
Absents	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 de 95 % (0,68-0,93); $p = 0,0043$). Cela correspond à une différence absolue de 6 % pour le risque de récurrence à 10 ans.

On a également constaté que la survie globale à 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 de 95 % (0,61-0,90); $p = 0,002$). Ce résultat correspond à une réduction absolue de 7 % du risque de mortalité à 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 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) après un suivi d'une durée de 96 mois

Sous-groupe de patientes	Nombre de patientes		Survie sans récurrence			Survie globale		
	TAC	FAC	Risque relatif*	IC de 95 %	Valeur de <i>p</i>	Risque relatif*	IC de 95 %	Valeur de <i>p</i>
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, TAXOTERE (docetaxel pour injection) 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 globale 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, TAXOTERE à raison de 100 mg/m² par perfusion de 1 heure 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 TAXOTERE à la doxorubicine (employée à raison de 75 mg/m² toutes les 3 semaines). D'après les résultats obtenus, l'emploi de TAXOTERE 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 médiane du cancer plus long (27 vs 23 semaines respectivement). La survie globale était respectivement de 14,7 et de 14,3 mois chez les patientes qui avaient reçu TAXOTERE et la doxorubicine.

Par ailleurs, chez les patientes dont le cancer n'avait pas répondu à l'emploi d'anthracyclines, on a comparé TAXOTERE 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 de TAXOTERE 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 de TAXOTERE en association avec la doxorubicine : On a réalisé une étude de phase III portant sur l'administration d'une association de TAXOTERE 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 TAXOTERE (75 mg/m²) et de doxorubicine (50 mg/m²) à une association de cyclophosphamide (600 mg/m²) et de doxorubicine (60 mg/m²). Les 2 schémas thérapeutiques ont été administrés toutes les 3 semaines. Les résultats de cette étude ont démontré que l'intervalle médian sans progression du cancer était plus long dans le groupe de patientes ayant reçu l'association de TAXOTERE et de doxorubicine que dans le groupe 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE-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 grave 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 graves : 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 TAXOTERE en association avec la capécitabine : On a évalué l'emploi de TAXOTERE en association avec la capécitabine (Xeloda) dans des essais cliniques sur le cancer du sein. La dose de capécitabine utilisée avec TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE 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'OERTC (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 13 – Essai clinique portant sur l’emploi de TAXOTERE 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	N ^{bre} 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 2 500 mg/m ² /jour pendant 2 semaines avec période de repos de 1 semaine en association avec TAXOTERE à raison de 75 mg/m ² toutes les 3 semaines - TAXOTERE à raison de 100 mg/m ² toutes les 3 semaines	255 256	<u>Taux de réponse</u> Traitement d’association : 41,6 % TAXOTERE en monothérapie : 29,7 % ($p = 0,0058$) <u>Intervalle sans progression de la maladie</u> Traitement d’association : 186 jours TAXOTERE en monothérapie : 128 jours ($p = 0,0001$) Risque relatif approché : 0,643 <u>Survie globale</u> Traitement d’association : 442 jours TAXOTERE 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, TAXOTERE 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, TAXOTERE 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, TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE 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, TAXOTERE 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 les tableaux suivants.

Tableau 14 – Essais cliniques sur TAXOTERE 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)	de 20 % à 31 %	de 8,5 à 10 mois	5,9 semaines	de 2 à 3 mois
C) Patients non traités préalablement (N = 137)	18 %	6 mois	37 semaines	13 semaines
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	de 18 % à 36 %	de 6 à 10 mois	de 6 à 10 mois	de 2 à 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 de TAXOTERE dans le cadre de 5 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 TAXOTERE 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 % tandis que le taux de réponse complète s'est chiffré à 5,7 %. La survie médiane a varié entre 11,2 et 11,9 mois.

Les effets indésirables signalés chez les 281 participantes à ces 5 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 de TAXOTERE administré en association avec de la prednisone ou de la prednisolone à des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique androgéno-indépendant (réfractaire à l'hormonothérapie) ont été évaluées dans le cadre d'un essai de phase III multicentrique avec randomisation. 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 :

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

Les 3 traitements ont été administrés en association avec 5 mg de prednisone ou de prednisolone, 2 fois par jour, de façon continue. Les patients qui ont reçu TAXOTERE toutes les 3 semaines ont obtenu une prolongation statistiquement significative des taux de survie globale comparativement à ceux traités par la mitoxantrone. La prolongation de la survie observée chez les patients ayant reçu TAXOTERE 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 TAXOTERE par rapport au groupe témoin sont résumés ci-après.

Tableau 15 – Efficacité de TAXOTERE dans le traitement du cancer de la prostate métastatique androgéno-indépendant (réfractaire à l'hormonothérapie – patients admis à l'étude)

Paramètre d'évaluation	TAXOTERE 75 mg/m ² toutes les 3 semaines	TAXOTERE 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 de 95 %	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Risque relatif approché	0,761	0,912	--
IC de 95 %	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
Valeur de p ^{†*}	0,0094	0,3624	--
Nombre de patients	291	282	300
Taux de réponse de l'APS (%)	45,4	47,9	31,7

Paramètre d'évaluation	TAXOTERE 75 mg/m ² toutes les 3 semaines	TAXOTERE 30 mg/m ² toutes les semaines	Mitoxantrone 12 mg/m ² toutes les 3 semaines
IC de 95 %	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
Valeur de <i>p</i> *	0,0005	<0,0001	--
Nombre de patients	153	154	157
Taux de soulagement de la douleur (%)	34,6	31,2	21,7
IC de 95 %	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
Valeur de <i>p</i> *	0,0107	0,0798	--
Nombre de patients	141	134	137
Taux de réponse tumorale (%)	12,1	8,2	6,6
IC de 95 %	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
Valeur de <i>p</i> *	0,1112	0,5853	--
† 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 TAXOTERE toutes les 3 semaines, la fréquence des effets indésirables suivants survenus en cours de traitement, sans égard à un lien de causalité avec TAXOTERE, 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 TAXOTERE) chez les patients qui recevaient TAXOTERE 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 TAXOTERE 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

Employé *in vitro* en faibles concentrations allant de 4 à 35 ng/mL en milieu liquide, le docetaxel est actif contre plusieurs lignées cellulaires murines et humaines. Dans le cadre d'une comparaison directe, le docetaxel s'est généralement révélé plus cytotoxique que le paclitaxel (1 à 12 fois). On a évalué le risque de résistance croisée au docetaxel sur 11 lignées surexprimant le gène de résistance multiple aux anticancéreux et exposées à divers agents anticancéreux. Dans six de ces lignées, la concentration de docetaxel 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 docetaxel 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-fluorouracil (5-FU).

On a administré du docetaxel *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 docetaxel 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 docetaxel 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 a, lors de son emploi avec le docetaxel, exercé un effet synergique qui pourrait être lié à la régulation positive de la thymidine phosphorylase par le docetaxel.

Mode d'action : L'interaction entre le docetaxel, d'une part, et les microtubules et la tubuline, d'autre part, a été clairement établie : 1 - le docetaxel favorise l'assemblage de microtubules stables en l'absence de cofacteurs comme la guanosine triphosphate et les protéines associées aux microtubules; 2 - le docetaxel inhibe la dépolymérisation des microtubules. De telles propriétés ont déjà été observées avec le paclitaxel : le docetaxel et le paclitaxel se fixent tous deux aux microtubules selon un rapport stoechiométrique d'une molécule par dimère de tubuline. Ces deux produits se fixent au même site, mais l'affinité du docetaxel 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 docetaxel 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 docetaxel s'est révélé dépourvu de propriétés anticonvulsivantes ou analgésiques. L'administration de docetaxel à la souris 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 docetaxel n'a pas d'effet spécifique sur le système nerveux autonome.

Appareil cardiovasculaire : Les effets du docetaxel 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 docetaxel, le polysorbate 80.

Appareil respiratoire : Chez le cobaye anesthésié, l'administration de docetaxel 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 docetaxel n'a qu'une activité immunodépressive modérée. En effet, bien que son emploi en milieu *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 ($CI_{50} = 10^{-7}$ M), le docetaxel 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 docetaxel protège la souris de l'infection par *Listeria monocytogenes* et n'a pas d'activité immunodépressive en ce qui a trait à la septicémie à *Klebsiella pneumoniae*.

Appareils digestif et génito-urinaire : L'emploi de doses de 1, de 3 ou de 10 mg/kg de docetaxel 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 docetaxel 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 docetaxel a fait l'objet d'études approfondies chez l'animal. En résumé, on peut conclure que le docetaxel se caractérise par un profil cinétique plasmatique multiphasique, une bonne distribution tissulaire et un métabolisme hépatique important.

Administré par voie intraveineuse, le docetaxel se distribue dans tous les tissus et organes, sauf le cerveau, où l'on ne détecte que des taux extrêmement faibles de ce produit. On a également détecté ce produit chez le fœtus, dans le tissu tumoral et le lait maternel. Le docetaxel 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 docetaxel 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 docetaxel, tandis que les réactions de conjugaison sont très limitées. Le docetaxel se fixe fortement aux protéines plasmatiques dans une forte proportion chez toutes les espèces étudiées, y compris l'espèce humaine. Enfin, le docetaxel 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 docetaxel et l'effet du docetaxel sur les propriétés pharmacocinétiques de la capécitabine. On a constaté que la capécitabine n'avait aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques du docetaxel (C_{max} et ASC) et que le docetaxel n'avait aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques de la 5'-DFUR.

Une étude de phase I visant à évaluer les profils pharmacocinétiques du docetaxel (TAXOTERE), de la doxorubicine et de la 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 docetaxel lorsqu'il était administré concurremment à la doxorubicine et à la 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 de la 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 docetaxel a fait l'objet d'une batterie d'épreuves biologiques *in vitro* et *in vivo*. Le docetaxel 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 docetaxel 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 docetaxel 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 docetaxel qui inhibe la dépolymérisation des microtubules.

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

Toxicité aiguë

Tableau 16 – 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, dont 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, dont 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 au jour 4)	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 au jour 4)	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'hémoglobine, 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 .
Chien/ Beagle	2 m, 2 f (sacrifice de 1/sexe/groupe au jour 8)	i.v.	0, 15, 30, 70 et 140	DMNL : 15 mg/m ² ; DT _{min} : 15 mg/m ² ; DT _{max} : 30 mg/m ² ; DL ₅₀ : 50 mg/m ² <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). <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). <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/m ² .

Toxicité subaiguë

Tableau 17– Toxicité subaiguë

Espèce animale/ souche	N^{bre} d'animaux/ sexe/groupe	Voie et durée d'administration	Dose administrée (mg/m²/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	DMNL : 54 mg/m ² DL ₁₀ : 60,3 mg/m ² DL ₅₀ : 90,3 mg/m ² DL ₉₀ : 135,6 mg/m ² <u>Signes cliniques</u> : léthargie; diminution de l'activité motrice; ataxie; chute de poils; blêmisement; 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).
Souris/ CD ₂ F ₁	10 m, 10 f	i.v. Tous les jours pendant 5 jours	0, 6, 30, 60 et 90	Observations significatives <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/m ²). Effets sur les organes reproducteurs irréversibles après la période d'observation de 28 jours. <u>À la dose de 6 mg/m²</u> : légère réduction du nombre des lymphocytes.

Tableau 18– 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	DSEO : 0,3 mg/m ² Effets toxiques (seulement à la dose de 1,2 mg/m ²) : légère baisse de la consommation alimentaire (semaine 4, 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).
Rat/ Sprague- Dawley	15 m/ 15 f	i.v. Dose unique toutes les 3 semaines pendant 6 semaines	0, 15, 30 et 60	<u>Effets réversibles</u> : 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 des organes multiples. <u>Effets irréversibles après 28 jours</u> : 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 susmentionnées (hormis l'atrophie du thymus et des ganglions lymphatiques); altérations testiculaires (voir ci-dessus) non résolues après la période de rétablissement de 1 mois.

Espèce animale/ souche	N ^{bre} d'animaux/ sexe/groupe	Voie et durée d'administration	Dose administrée (mg/m ² /j)	Résultats
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 <u>À la dose de 15 mg/m²</u> : 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	<p>DMNL : 2; DT_{min} : 7,5; DT_{max} : 30 mg/m²</p> <p><u>À la dose de 30 mg/m²</u> : 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'ASAT et des phosphatases alcalines; hypoplasie de la moelle osseuse (30 mg/m²), altérations gastro-intestinales; nécrose de cellules isolées de l'épididyme et du pancréas exocrine (femelles) à 7,5 et 30 mg/m².</p> <p><u>À fortes doses</u> : hépatocytes donnant des cellules « claires ».</p>

Reproduction et tératologie

Tableau 19 – 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	<u>DSEO</u> : Mâles : 0,5 mg/m ² Femelles : < 0,5 mg/m ² <u>DSEO reproduction</u> : Mâles : 0,15 mg/m ² Femelles : 0,05 mg/m ² <u>DSEO développement</u> : 0,05 mg/m ² <u>Toxicité paternelle</u> : baisse du poids et de la consommation alimentaire (doses intermédiaires et élevées); altérations hématologiques. Pas de modifications histopathologiques du testicule ou de l'épididyme. <u>Toxicité maternelle</u> : baisse du poids et de la consommation alimentaire; altérations hématologiques. <u>Performance de reproduction</u> : cohabitation légèrement prolongée aux doses élevées.

Tableau 20 – 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	<p><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.</p> <p><u>Génération F₁</u> : baisse du poids fœtal; retard de l'ossification fœtale; aux doses élevées : retard du développement (physique, fonctionnel et comportemental); pas d'effet sur la performance de reproduction.</p> <p>Absence d'effets tératogènes aux doses administrées.</p>
(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	<p><u>Toxicité maternelle</u> : Aux doses de 3,6 et de 2,4 mg/m² : toxicité grave (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/m² : baisse du poids, de la consommation alimentaire et du nombre des plaquettes.</p> <p><u>Génération F₁</u> : baisse du poids fœtal (1,2 mg/m²); retard de l'ossification fœtale (1,2 et, dans une moindre mesure, 0,36 mg/m²).</p> <p>Absence d'effets tératogènes.</p>

Tableau 21 – Périodes périnatale et postnatale

Espèce animale/ souche	Nbre 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 22 – 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 1000 de 62,5 à 1000	Négatif Négatif
Mutation génique	<i>E. Coli</i> (wp2uvra)	Méthode directe (sans/avec activation métabolique)	de 62,5 à 1000 de 62,5 à 1000	Négatif Négatif
Aberration chromosomique	Cellules CHO-K ₁	Méthode directe (sans/avec activation métabolique)	de 0,5 à 2,0 de 0,1 à 1,0	Négatif Négatif
Micronoyau	Cellules CHO-K ₁	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-K ₁	Méthode directe	de 0,05 à 1,0	Apparition de cellules aneuploïdes
Gène HPRT	Cellules CHO-K ₁	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 choisis :

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;30:40-450.
19. Ravdin PM, Valero V. Review of docetaxel (Taxotere), a highly active new agent for the treatment of metastatic breast cancer. *Sem 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.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

TAXOTERE® (docetaxel pour injection)

Solution concentrée
80 mg/2,0 mL
20 mg/0,5 mL

Norme-fabricant

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente 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 TAXOTERE. 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 :
TAXOTERE est employé comme suit :

- dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable avec atteinte ganglionnaire, en association avec la doxorubicine et la cyclophosphamide;
- dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, en monothérapie 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, en monothérapie 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 TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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 :

TAXOTERE ne doit pas être employé dans les circonstances suivantes :

- si vous avez déjà eu une réaction allergique au docetaxel 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 grave maladie du foie;
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

L'ingrédient médicinal :

L'ingrédient actif de TAXOTERE est le docetaxel.

Les ingrédients non médicinaux :

Les ingrédients non actifs de TAXOTERE sont le polysorbate et l'éthanol.

Les formes posologiques :

TAXOTERE est offert en solution concentrée pour injection, dans un flacon dosé à 20 mg/0,5 mL et à 80 mg/2 mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

TAXOTERE 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 graves, ce qui pourrait menacer le pronostic vital.

TAXOTERE ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une maladie hépatique.

TAXOTERE ne doit pas être administré si le nombre de globules blancs (polynucléaires neutrophiles) est inférieur à 1 500 cellules/mm³.

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

TAXOTERE peut causer des réactions allergiques graves et potentiellement mortelles qui nécessitent l'arrêt immédiat du traitement.

Une augmentation des nouveaux (seconds) cancers est survenue chez les personnes traitées par TAXOTERE seul et avec certains autres traitements anticancéreux. Cela inclut les cancers du sang, tels que la leucémie myéloïde. Aucune étude n'a été menée pour évaluer le pouvoir cancérogène de TAXOTERE.

AVANT de commencer votre traitement par TAXOTERE, parlez à 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.
- vous recevez déjà des traitements contre le cancer. Différents types de cancer peuvent se développer en utilisant TAXOTERE avec certains autres traitements anticancéreux.
- si vous avez des problèmes de rein ou que vous avez un taux élevé d'acide urique dans le sang. Si, après avoir reçu TAXOTERE, vous présentez une douleur d'un côté du corps, ou une diminution de la quantité ou une coloration foncée de vos urines, informez-en votre médecin sans tarder.

Les patients qui prennent TAXOTERE peuvent présenter ce qui suit :

- Rétention liquidienne. Votre médecin vous prescrira un médicament pour réduire le risque de rétention liquidienne importante.
- Diminution du nombre de globules dans le sang. Votre médecin devra au cours de visites régulières faire analyser votre sang durant le traitement par ce médicament. Assurez-vous 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 TAXOTERE. Des réactions allergiques graves s'accompagnant de fortes éruptions cutanées, 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 aux mains et aux pieds. Ces névralgies sont rarement graves 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 TAXOTERE 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.
- Une augmentation des nouveaux (seconds) cancers, dont la leucémie myéloïde aiguë, le syndrome myélodysplasique, le lymphome non hodgkinien (types de cancer du sang) et le cancer du rein, peut survenir chez les patients traités par docetaxel seul et avec certains autres traitements anticancéreux. Ces cancers peuvent survenir des années après le traitement par TAXOTERE.
- Syndrome de lyse tumorale, qui peut présenter les symptômes suivants: nausées, vomissements, confusion, délire, convulsions, douleur dans le côté, réduction de la quantité d'urine ou assombrissement de l'urine. Si cela se produit, contactez immédiatement votre médecin, car cela peut provoquer une

insuffisance rénale potentiellement mortelle et des problèmes cardiaques.

- Problèmes cutanés sévères : les symptômes peuvent inclure des cloques, une desquamation (peau qui pèle) ou des saignements sur n'importe quelle partie de votre peau (y compris vos lèvres, vos yeux, votre bouche, votre nez, vos organes génitaux, vos mains ou vos pieds) avec ou sans éruption cutanée, et vous pouvez également présenter des symptômes pseudo-grippaux tels que de la fièvre, des frissons ou des douleurs musculaires. L'éruption peut être rouge, squameuse et répandue avec des bosses sous la peau (y compris les plis cutanés, le tronc et les membres supérieurs) et vous pouvez avoir des cloques accompagnées de fièvre. Si vous développez des réactions cutanées sévères, informez-en votre médecin sans tarder.
- Sensation d'ivresse. Vous pouvez ressentir les effets de l'alcool contenu dans TAXOTERE, ce qui pourrait diminuer votre capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

la dose de TAXOTERE qui vous convient et la fréquence des perfusions qui devront vous être administrées.

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

Que dois-je faire avant chaque traitement par TAXOTERE?

Chaque perfusion de TAXOTERE doit être précédée par la prise d'un médicament. Vous devez donc prendre cette prémédication chaque fois que vous recevrez TAXOTERE. Cette prémédication a pour but de diminuer la rétention liquidienne qui pourrait survenir durant votre traitement. Habituellement, cette prémédication 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.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments qui peuvent interagir avec TAXOTERE comprennent, sans toutefois s'y limiter :

- la cyclosporine;
- la terféfadine;
- 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 télichromycine;
- 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.

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 TAXOTERE.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'éprouvez aucun symptôme.

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.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

À quelle fréquence devrai-je recevoir TAXOTERE?

TAXOTERE 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

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Comme de nombreux autres anticancéreux, TAXOTERE peut causer des effets indésirables. La plupart des effets indésirables qui se produisent quand on prend TAXOTERE 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 moyens 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
- Perte des poils
- Faiblesse
- Éruptions cutanées
- Névralgies (douleur au niveau des nerfs)
- Rétention liquidienne
- Enflure au point d'injection

Les effets indésirables de fréquence inconnue sont les suivants :

- Inflammation des muscles.

Diminution du nombre de globules blancs. Vos globules blancs vous protègent de l'infection. Il en existe 3 types. Les globules blancs les plus importants dans la prévention des infections sont appelés *polynucléaires neutrophiles*. L'emploi de nombreux anticancéreux, y compris TAXOTERE, peut entraîner une baisse temporaire du nombre des polynucléaires neutrophiles (situation appelée *neutropénie*). Toutefois, la plupart des gens qui reçoivent TAXOTERE n'ont pas d'infections même lorsqu'ils ont 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 êtes févreux, avertissez-en votre médecin ou votre infirmière immédiatement.

Perte des poils. La chute des poils (y compris la chute des sourcils, des cils, des poils pubiens, des poils des aisselles et des cheveux), aussi appelée *alopécie*, survient chez la plupart des patients qui prennent TAXOTERE. Elle peut survenir peu de temps après le début du traitement. 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE peuvent avoir 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 TAXOTERE pour disparaître avant le traitement suivant. L'éruption cutanée est rarement grave; peu de patients doivent abandonner le traitement à cause d'une telle éruption ou d'un autre problème cutané.

Problèmes de peau graves. Les symptômes peuvent inclure des cloques, une desquamation (peau qui pèle) ou des saignements sur n'importe quelle partie de votre peau (y compris vos lèvres, vos yeux, votre bouche, votre nez, vos organes génitaux, vos mains ou vos pieds) avec ou sans éruption cutanée. L'éruption peut être rouge, squameuse et répandue avec des bosses sous la peau (y compris les plis cutanés, le tronc et les membres supérieurs) et vous pouvez avoir des cloques accompagnées de fièvre. Si vous développez des réactions cutanées sévères, informez-en votre médecin sans tarder.

Névralgie (douleur au niveau des nerfs). Les patients qui prennent TAXOTERE peuvent ressentir des névralgies (douleur au niveau des nerfs). Pour certains, il s'agit d'engourdissements, de picotements ou de sensation de brûlure aux mains et aux pieds. Les névralgies sont rarement graves 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 TAXOTERE. 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 TAXOTERE 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.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, FRÉQUENCE 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 graves	Dans tous les cas	
Fréquent			
Douleur musculaire		√	
Névralgies (douleur au niveau des nerfs) comme des engourdissements, des picotements ou une sensation de brûlure aux mains et aux pieds		√	
Faiblesse	√		
Rare			
Réactions allergiques comme difficulté à respirer, serrement de la gorge, éruptions cutanées, urticaire, enflure des lèvres ou de la langue ou 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		√	

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, FRÉQUENCE 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 graves	Dans tous les cas	
Problèmes cardiaques, avec des symptômes tels que: douleur au niveau de la poitrine, rythme cardiaque irrégulier ou rapide, vertiges, nausées, essoufflement, perte de conscience		√	
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		√	
Nouveaux (seconds) cancers, y compris la leucémie myéloïde aiguë, le syndrome myélodysplasique, le lymphome non hodgkinien et le cancer du rein.			√
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.		√	

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, FRÉQUENCE 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 graves	Dans tous les cas	
Réaction cutanée grave, cloques, desquamation (peau qui pèle) ou saignements, éruption cutanée rouge et squameuse ou bosses sous la peau, pouvant s'accompagner de symptômes semblables à ceux de la grippe		√	
Douleur d'un côté du corps, diminution de la quantité ou coloration foncée des urines		√	
Inflammation musculaire		√	

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 et 25 °C, dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais : 1-866-678-6789;
 - par la poste au :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à : www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de signaler la survenue d'un effet. 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 obtenir le présent document et la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en visitant le site www.sanofi.ca ou en communiquant avec le fabricant du produit, sanofi-aventis Canada Inc., au 1-800-265-7927.

Ce dépliant a été préparé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 15 juin 2020