

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrDOCÉTAXEL INJECTABLE USP

Docétaxel

Solution stérile, 10 mg/mL, pour perfusion intraveineuse
Doit être dilué directement dans une solution pour perfusion

Antinéoplasique

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

Date d'autorisation initiale :
1^{er} mars 2011

Date de révision :
12 septembre 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 280749

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes	2024-07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.2 Femmes qui allaitent	2023-06

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques.....	7
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	7
4.3 Reconstitution.....	10
4.4 Administration	11
4.5 Dose omise.....	11
5 SURDOSAGE	12
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	13
7.1 Populations particulières	19
7.1.1 Femmes enceintes	19
7.1.2 Femmes qui allaitent	19
7.1.3 Enfants	19
7.1.4 Personnes âgées	19

8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	20
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	20
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	41
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	44
9.4	Interactions médicament-médicament.....	44
9.5	Interactions médicament-aliment.....	45
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	46
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	46
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	46
10.1	Mode d'action.....	46
10.2	Pharmacodynamie.....	46
10.3	Pharmacocinétique.....	47
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	48
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....	49
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	50
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	50
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	50
15	MICROBIOLOGIE.....	63
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	63
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....	76
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	77

PrDOCÉTAXEL INJECTABLE USP

Docétaxel

Solution stérile pour perfusion intraveineuse, 10 mg/mL

Doit être dilué directement dans une solution pour perfusion

Antinéoplasique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Cancer du sein :

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

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

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

Cancer du poumon non à petites cellules :

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

Cancer ovarien :

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

Cancer de la prostate :

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

Carcinome spinocellulaire de la tête et du cou :

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

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

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du docétaxel chez les enfants n'ont pas été établies (voir [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- L'emploi de Docétaxel injectable USP est contre-indiqué :
 - chez les patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité à ce produit, à l'un de ses excipients ou à d'autres médicaments contenant du polysorbate 80 ou du polyéthylèneglycol 300;
 - chez les femmes enceintes (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#));
 - chez les femmes qui allaitent (voir [7.1.2 Femmes qui allaitent](#));
 - chez les patients qui sont atteints d'insuffisance hépatique sévère.
- Docétaxel injectable USP ne doit pas être utilisé chez les patients dont la numération des polynucléaires neutrophiles est au départ inférieure à 1 500 cellules/mm³.

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

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

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Docétaxel injectable USP doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'emploi des antinéoplasiques (*voir [1 INDICATIONS](#)*).
- Les patients atteints d'insuffisance hépatique présentent un risque plus élevé de réactions indésirables sévères, telles que la mort par intoxication et l'hémorragie gastro-intestinale mortelle (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)*). Docétaxel injectable USP ne doit pas être utilisé chez des patients présentant un taux de bilirubine totale supérieur à la limite supérieure de la normale (LSN) ou un taux d'aspartate aminotransférase (AST) et/ou d'alanine aminotransférase (ALT) supérieur à 1,5 fois la LNS associé à un taux de phosphatase alcaline supérieur à 2,5 fois la LSN.
- Docétaxel injectable USP ne doit pas être administré si la numération des polynucléaires neutrophiles est inférieure à 1 500 cellules/mm³ (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique](#)*).
- Des cas mortels d'entéocolite, y compris de colite ischémique, de colite et d'entéocolite neutropénique ont été signalés (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif](#)*).
- Des réactions d'hypersensibilité sévères et potentiellement mortelles dictant l'interruption immédiate du traitement par Docétaxel par injection peuvent survenir. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Réactions d'hypersensibilité](#)*).
- Un second cancer primitif lié au traitement, y compris une leucémie myéloïde aiguë, peut survenir. Aucune étude n'a été menée pour évaluer le pouvoir cancérogène du docétaxel (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogenèse et mutagenèse](#)*).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

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

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

Emploi prophylactique du G-CSF : On peut administrer du G-CSF en prophylaxie pour atténuer le risque d'effets toxiques hématologiques (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). En plus du G-CSF, une antibiothérapie prophylactique peut avoir des effets bénéfiques supplémentaires.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

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

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

Traitement adjuvant du cancer du sein opérable avec atteinte ganglionnaire : La posologie de Docétaxel injectable USP est de 75 mg/m², administrés 1 heure après le traitement par la

doxorubicine, à raison de 50 mg/m², et le cyclophosphamide à raison de 500 mg/m², toutes les 3 semaines pendant 6 cycles.

Personnes âgées : D'après les données pharmacocinétiques relatives à la population visée, il n'existe aucune directive particulière concernant l'emploi de Docétaxel injectable USP chez les personnes âgées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Ajustement posologique

Neutropénie, réactions cutanées ou neuropathie périphérique : L'emploi de Docétaxel injectable USP exige la surveillance étroite du nombre des polynucléaires neutrophiles. Docétaxel injectable USP ne doit pas être administré tant que le taux des polynucléaires neutrophiles reste inférieur à 1 500 cellules/mm³. En cas de neutropénie fébrile, de neutropénie sévère (nombre des polynucléaires neutrophiles inférieur à 500 cellules/mm³ pendant plus de 1 semaine), de réaction cutanée sévère ou cumulative, ou de signes et/ou symptômes neurosensoriels sévères survenant pendant le traitement par Docétaxel injectable USP, la dose administrée doit passer de 100 à 75 mg/m². Dans le cadre d'un traitement d'association, on doit faire passer la dose de Docétaxel injectable USP de 75 à 60 mg/m². Si ces réactions ne cèdent pas à la dose de 60 mg/m², on doit mettre fin au traitement. On peut également administrer un facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) à des fins prophylactiques dans le but de maintenir l'intensité de la dose chez les patients ayant déjà présenté une neutropénie fébrile ou une infection sévère (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Les patientes qui suivent un traitement adjuvant contre le cancer du sein et qui présentent une neutropénie fébrile doivent recevoir du G-CSF au cours de tous les cycles de traitement subséquents. On doit continuer à administrer du G-CSF aux patientes chez qui cette réaction ne cède pas et réduire leur dose de Docétaxel injectable USP à 60 mg/m². Si l'on n'administre pas de G-CSF, on doit faire passer la dose de Docétaxel injectable USP de 75 à 60 mg/m². Chez les patientes qui présentent une stomatite de grade 3 ou 4, la dose doit être réduite et passer de 75 à 60 mg/m².

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

Il faut tenir compte de la quantité d'éthanol contenue dans Docétaxel injectable USP quand il est destiné à des patients atteints d'insuffisance hépatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Emploi en concomitance avec un puissant inhibiteur du CYP3A4 : Si l'administration systémique d'un puissant inhibiteur du CYP3A4 ne peut être évitée, une réduction de la dose de Docétaxel injectable USP doit être envisagée et une surveillance étroite de la toxicité est

recommandée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Emploi de Docétaxel injectable USP en association avec la capécitabine

Tableau 1 – Modifications de doses recommandées dans le cas d'un traitement d'association avec la capécitabine

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

	Grade 2	Grade 3	Grade 4
2 ^e apparition du même effet toxique	Interrompre le traitement jusqu'au retour au grade 0 ou 1, puis le poursuivre à 75 % de la dose initiale de capécitabine et à une dose de 55 mg/m ² de Docétaxel injectable USP.	Cesser le traitement à l'aide de Docétaxel injectable USP et interrompre le traitement par la capécitabine jusqu'au retour au grade 0 ou 1, puis le poursuivre à 50 % de la dose initiale de capécitabine.	
3 ^e apparition du même effet toxique	Interrompre le traitement jusqu'au retour au grade 0 ou 1, puis le poursuivre à 50 % de la dose initiale de capécitabine et cesser l'administration de Docétaxel injectable USP.	Cesser le traitement.	
4 ^e apparition du même effet toxique	Cesser le traitement.		

4.3 Reconstitution

Préparation de la solution pour perfusion :

1. Si les flacons sont réfrigérés, il faut voir à retirer le nombre nécessaire de flacons du réfrigérateur et les laisser reposer à la température ambiante durant environ 5 minutes.
2. Tout en observant les règles d'asepsie, aspirer la quantité nécessaire de solution de Docétaxel injectable USP (10 mg/mL) dans une seringue graduée et injecter le volume nécessaire dans un sac ou un flacon à perfusion de 250 mL, contenant une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 %, de façon à obtenir une concentration finale allant de 0,3 à 0,74 mg/mL. S'il faut administrer une dose de Docétaxel injectable USP supérieure à 200 mg, utiliser un plus grand volume de solution pour perfusion afin de ne pas dépasser une concentration de 0,74 mg/mL.
3. Bien mélanger le liquide à perfusion en faisant tourner le contenant dans les mains.

4. Comme dans le cas de tout produit administré par voie parentérale, il faut inspecter visuellement le contenant de Docétaxel injectable USP avant l'administration, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent, afin de déceler la présence de particules ou un changement de couleur. Jeter toute solution qui n'est pas limpide ou qui contient des particules.

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

Le contact du concentré non dilué avec du matériel ou des dispositifs fabriqués en PVC plastifié utilisés pour préparer la solution pour perfusion n'est pas recommandé. Afin de réduire le plus possible l'exposition du patient au plastifiant DEHP [phtalate de di(2-éthylhexyle)] qui peut être extrait par lessivage des sacs ou des dispositifs à perfusion en PVC, il faut entreposer la solution pour perfusion Docétaxel injectable USP dans des flacons (en verre ou en polypropylène) ou des sacs en plastique (en polypropylène ou en polyoléfine) et l'administrer au moyen d'un dispositif à perfusion à revêtement de polyéthylène.

4.4 Administration

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

Avant d'administrer la solution Docétaxel injectable USP, il faut la diluer directement dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % injectable ou une solution de dextrose à 5 % injectable (voir [4.3 Reconstitution](#)).

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

Voir également la section [12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT](#).

4.5 Dose omise

Ce médicament doit être administré selon un calendrier fixe. Si le patient manque un rendez-vous, il doit communiquer avec son équipe soignante pour déterminer quelles sont les mesures appropriées à prendre.

5 SURDOSAGE

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

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Solution de 10 mg/mL Docétaxel injectable USP doit être dilué directement dans une solution pour perfusion avant l'emploi. Pour les renseignements détaillés, voir 4.3 Reconstitution.	Acide citrique (anhydre), éthanol anhydre, polyéthylèneglycol 300, polysorbate 80

Docétaxel injectable USP est une solution claire, incolore à jaune pâle, qui doit être ajoutée à une solution pour perfusion. Docétaxel injectable USP est un produit stérile, apyrogène, présenté en flacons à usage unique de 2 mL et en flacons multidoses de 8 mL ou de 16 mL. Chaque flacon de verre transparent standardisé de type I est recouvert d'une enveloppe protectrice ONCO-TAIN® et muni d'un bouchon exempt de latex. Chaque mL contient 10 mg de

docétaxel (anhydre), 260 mg de polysorbate 80, 0,23 mL (181 mg) d'éthanol anhydre, 4,0 mg d'acide citrique (anhydre) et qs à 1,00 mL avec du polyéthylène glycol 300.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

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

La corticothérapie préalable en présence d'un cancer de la prostate (compte tenu de l'emploi concomitant de prednisone ou de prednisolone) est de 8 mg de dexaméthasone par voie orale, 12 heures, 3 heures et 1 heure avant la perfusion de docétaxel (voir [4.1 Considérations posologiques, Schéma posologique de la corticothérapie préalable](#)).

La prise concomitante de docétaxel et de médicaments qui inhibent l'isoenzyme CYP3A4 doit être évitée, car elle peut augmenter l'exposition au docétaxel. Si l'administration d'un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 par voie générale est incontournable pendant un traitement par le docétaxel, on doit surveiller de près les éventuels effets toxiques, voire diminuer la dose de docétaxel (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

La quantité d'éthanol contenue dans Docétaxel injectable USP pourrait être nocive pour les patients qui souffrent d'alcoolisme et devrait aussi être prise en considération chez les enfants et chez les groupes de patients présentant un risque élevé comme ceux qui sont atteints d'une maladie hépatique ou d'épilepsie. Il faut donc être attentif aux effets éventuels du médicament sur le système nerveux central. La quantité d'éthanol contenue dans Docétaxel injectable USP pourrait diminuer la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux](#)).

La quantité d'éthanol contenue dans Docétaxel injectable USP pourrait modifier les effets d'autres médicaments (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Cancérogenèse et mutagenèse

Seconds cancers primitifs : Des cas de second cancer primitif ont été signalés chez des patients traités par le docétaxel (administré en monothérapie ou en concomitance avec des anticancéreux déjà associés à la survenue de seconds cancers primitifs). Ces seconds cancers primitifs (notamment la leucémie myéloïde aiguë, le syndrome myélodysplasique, le lymphome non hodgkinien et le cancer du rein) peuvent survenir plusieurs mois ou plusieurs années après le traitement à base de docétaxel.

Une leucémie myéloïde aiguë (LMA) liée au traitement peut survenir. Au cours de l'essai ayant porté sur le traitement adjuvant du cancer du sein (TAX 316), durant un suivi d'une durée médiane de 96 mois, le diagnostic de leucémie myéloïde aiguë a été établi chez 4 des 744 patientes ayant reçu l'association docétaxel-doxorubicine-cyclophosphamide (TAC) et chez 1 des 736 patientes ayant reçu l'association 5-fluorouracile-doxorubicine-cyclophosphamide (FAC). Le diagnostic de syndrome myélodysplasique (SMD) a été établi chez 2 des 744 patientes qui avaient reçu l'association TAC et 1 des 736 patientes qui avaient reçu l'association FAC.

Chez les patients recevant l'association docétaxel-doxorubicine-cyclophosphamide (TAC) comme traitement adjuvant contre un cancer du sein, le risque d'apparition tardive d'une myélodysplasie ou d'une leucémie myéloïde commande un suivi hématologique ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Chez tous les patients ayant reçu des traitements à base de docétaxel, il faut surveiller la survenue d'un second cancer primitif ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

Le potentiel carcinogène du docétaxel n'a pas encore été étudié. Cependant, étant donné l'effet génotoxique non équivoque de ce médicament, on doit présumer qu'il est carcinogène chez l'homme ([voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Appareil cardiovasculaire

Une arythmie ventriculaire (incluant une tachycardie ventriculaire parfois mortelle, une fibrillation et des extrasystoles) a été rapportée chez des patients traités par le docétaxel en concomitance dans les schémas comprenant, sans toutefois s'y limiter, la doxorubicine, le 5-fluorouracile et/ou le cyclophosphamide ([voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Une évaluation cardiaque avant d'entreprendre le traitement est recommandée.

Système endocrinien et métabolisme

Syndrome de lyse tumorale : Des cas de syndrome de lyse tumorale, parfois mortels, ont été signalés chez des patients traités par le docétaxel. 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) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin que ce syndrome soit correctement pris en charge. Il est recommandé de corriger toute déshydratation et de traiter les taux élevés d'acide urique avant l'instauration du traitement.

Rétention liquidienne

On a signalé des cas de rétention liquidienne sévère à la suite de la perfusion du docétaxel. Il faut donc administrer une corticothérapie par voie orale avant chaque perfusion de Docétaxel injectable USP afin de réduire la fréquence et la gravité de cet effet indésirable (*voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)*). En présence d'une rétention liquidienne sévère antérieure au traitement, comme l'épanchement pleural, l'épanchement péricardique et l'ascite, il faut surveiller étroitement l'état du patient, dès l'administration de la première dose, afin de dépister toute aggravation de l'épanchement.

Appareil digestif

Il faut faire preuve de prudence chez les patients atteints de neutropénie qui présentent un risque particulier de complications gastro-intestinales. L'entérococolite 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)*).

Système sanguin et lymphatique

La neutropénie est l'effet indésirable le plus souvent signalé. Le nombre des polynucléaires neutrophiles atteint sa valeur la plus basse dans un délai médian de 7 jours après l'administration du produit, mais ce délai peut être plus court chez les patients ayant déjà subi d'importants traitements. Docétaxel injectable USP ne doit pas être administré tant que le nombre des polynucléaires neutrophiles du patient est inférieur à 1 500 cellules/mm³. Il est recommandé de réaliser de fréquentes numérations globulaires chez tout patient qui reçoit Docétaxel injectable USP afin de dépister les cas de toxicité médullaire. Le traitement par Docétaxel injectable USP ne doit pas être répété tant que le nombre des polynucléaires neutrophiles n'a pas atteint au moins 1 500 cellules/mm³. En présence de neutropénie sévère (moins de 500 cellules/mm³) durant au moins 7 jours pendant le traitement par Docétaxel injectable USP, il est recommandé de réduire la dose administrée au cours des cycles de traitement suivants ou de suivre les mesures systématiques appropriées (*voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)*).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

En présence d'un taux de bilirubine totale plus élevé que la limite supérieure de la normale (LSN) ou d'un taux de transaminases (ALT et/ou AST) supérieurs à 1,5 fois la LSN associés à un taux de phosphatases alcalines atteignant plus de 2,5 fois la LSN, l'administration de Docétaxel injectable USP entraîne une augmentation du risque de réactions indésirables sévères, telles que la mort par intoxication (notamment la septicémie), l'hémorragie gastro-intestinale

éventuellement mortelle, la neutropénie fébrile, les infections, la thrombocytopénie, la stomatite et l'asthénie. Des complications sévères ou menaçant le pronostic vital ont été signalées chez ces patients à des doses inférieures à celles qui sont utilisées en clinique. Docétaxel injectable USP ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un taux de bilirubine totale supérieur à la LSN ou chez les patients présentant un taux d'ALT et/ou d'AST supérieur à 1,5 fois la LSN associé à un taux de phosphatase alcaline supérieur à 2,5 fois la LSN. Il convient d'effectuer les tests de la fonction hépatique avant le premier traitement et avant chaque traitement subséquent.

Il faut tenir compte de la quantité d'éthanol contenue dans Docétaxel injectable USP quand il est destiné à des patients atteints d'insuffisance hépatique (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux](#)*).

Système immunitaire

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

On doit surveiller attentivement la survenue de réactions d'hypersensibilité, surtout lors de la première et de la deuxième perfusion. Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir dans les minutes suivant le début de la perfusion de Docétaxel injectable USP. Il faut prévoir le matériel nécessaire pour traiter l'hypotension ou le bronchospasme. La survenue de réactions sévères exige l'arrêt immédiat de la perfusion et la mise en route d'un traitement énergique. Le traitement par Docétaxel injectable USP ne doit pas être repris chez le patient qui a des antécédents de réactions d'hypersensibilité sévères à ce produit. S'il s'agit de réactions bénignes, comme des bouffées congestives ou des réactions cutanées localisées, il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement. Chez tous les patients, la perfusion de Docétaxel injectable USP doit être précédée d'une corticothérapie par voie orale (*voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)*).

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

Système nerveux

Les manifestations de neurotoxicité périphérique sévères sont rares, mais exigent une réduction de la dose (*voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)*). Si les symptômes persistent, le traitement doit être interrompu.

Teneur en alcool : La solution concentrée pour perfusion de docétaxel contient de l'éthanol (181 mg/mL) qui pourrait être nocive pour les patients qui souffrent d'alcoolisme. Des cas

d'intoxication alcoolique ont été signalés avec certaines présentations de docétaxel en raison de leur teneur en alcool. Chaque administration de Docétaxel injectable USP par voie intraveineuse (à 100 mg/m²) libère environ 1,81 g/m² d'alcool. Il faut tenir compte du contenu en alcool de la dose de docétaxel administrée à un patient chez qui l'alcool doit être évité ou réduit au minimum, notamment chez les femmes enceintes ou qui allaitent et les groupes de patients présentant un risque élevé comme ceux qui sont atteints d'insuffisance hépatique ou d'épilepsie. Certains médicaments, comme les dépresseurs du SNC, les analgésiques et les somnifères peuvent interagir avec l'alcool de la perfusion de docétaxel et exacerber un état dépressif ou aggraver les effets enivrants de l'alcool (*voir* [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Il faut donc être attentif aux effets éventuels du médicament sur le système nerveux central. L'administration concomitante avec des médicaments renfermant par exemple du propylène glycol ou de l'éthanol pourrait mener à une accumulation d'éthanol et entraîner des effets indésirables. Il convient de surveiller les signes d'intoxication alcoolique pendant et après le traitement. Il faut aviser les patients qu'ils ne doivent pas conduire un véhicule ni faire fonctionner une machine immédiatement après la perfusion.

Fonction visuelle

Des cas d'œdème maculaire cystoïde (OMC) ont été rapportés chez des patients traités par le docétaxel ainsi que par d'autres taxanes (*voir* [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Les patients atteints de troubles de la vision pendant le traitement par Docétaxel injectable USP doivent passer un examen ophtalmologique complet sans délai. Dans le cas où un OMC est diagnostiqué, le traitement par Docétaxel injectable USP doit être interrompu et un traitement approprié doit être amorcé si nécessaire. L'OMC est généralement réversible après l'arrêt du traitement par des taxanes.

Fonction rénale

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

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Contraception chez l'homme et la femme

Compte tenu des résultats relatifs à la toxicité pour la reproduction et à la toxicité génétique, il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par le docétaxel et pendant au moins 2 mois après l'administration de la dernière dose.

Compte tenu des résultats relatifs à la toxicité génétique, il faut également conseiller aux hommes ayant une partenaire en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par le docétaxel et pendant au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose.

- **Fertilité**

Dans le cadre d'études non cliniques, des altérations testiculaires non réversibles, telles qu'une atrophie des testicules, un arrêt de la maturation des cellules germinales ou une dégénérescence de l'épithélium des canalicules séminifères, ont été observées chez des animaux ayant reçu le docétaxel à des doses inférieures à celles utilisées dans la pratique clinique. Le risque d'effets indésirables sur la fertilité chez les mâles ne peut être exclu. Par conséquent, il faut recommander aux hommes de demander conseil sur la conservation de sperme avant d'entreprendre le traitement par le docétaxel.

- **Risque tératogène**

On a démontré que le docétaxel exerçait des effets embryotoxiques et foetotoxiques chez la lapine et la rate, provoquant la mortalité intra-utérine, une réduction du poids et des retards d'ossification chez les foetus, et qu'il diminuait la fertilité chez la rate. Ces effets concordent avec les manifestations de toxicité maternelle. À l'instar des autres agents cytotoxiques, le docétaxel peut nuire au foetus lorsqu'il est administré à une femme enceinte, raison pour laquelle son utilisation pendant la grossesse est déconseillée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Appareil 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.

Appareil cutané

On a fait état de cas d'érythème localisé aux extrémités (paume des mains et plante des pieds), accompagné d'œdème et suivi de desquamation. En cas de toxicité cutanée sévère survenant pendant un traitement par Docétaxel injectable USP, il est recommandé de réduire la dose administrée au cours des cycles de traitement suivants (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), comme le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et la pustulose exanthématique aiguë généralisée, ont été rapportées chez des patients recevant le docétaxel. Les patients doivent être informés des signes et des symptômes des manifestations cutanées graves et faire l'objet d'une surveillance attentive. Si des SCAR sont observées, on doit envisager l'abandon définitif du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Étant donné que la solution concentrée de docétaxel pour perfusion contient de l'éthanol, il faudrait tenir compte de ses effets possibles, y compris ceux sur le SNC. Entre autres, la

capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine immédiatement après la perfusion pourrait être diminuée.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'administration de Docétaxel injectable USP à une femme enceinte peut être nocive pour le fœtus (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque tératogène](#)). Il n'existe aucune donnée sur l'emploi du docétaxel chez la femme enceinte. Il faut donc éviter d'utiliser le docétaxel pendant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)) et prévenir les femmes en âge de procréer qui reçoivent Docétaxel injectable USP que la grossesse leur est fortement déconseillée. Si, toutefois, une patiente devenait enceinte pendant le traitement par Docétaxel injectable USP, elle doit être informée des risques du traitement pour le fœtus.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si le docétaxel passe dans le lait maternel. Comme de nombreux produits sont excrétés dans le lait maternel, et en raison du risque de réactions indésirables graves que comporte l'exposition du nourrisson au docétaxel, l'allaitement maternel doit être abandonné pendant ce traitement et durant 1 semaine après la prise de la dernière dose.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du docétaxel chez l'enfant n'ont pas été établies.

7.1.4 Personnes âgées

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

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

Des 332 patients ayant reçu du docétaxel toutes les 3 semaines en association avec de la prednisone, dans le cadre de l'étude sur le cancer de la prostate (TAX 327), 208 étaient âgés d'au moins 65 ans et 67, de plus de 75 ans. Chez les patients traités par le docétaxel toutes les 3 semaines, la fréquence des effets indésirables survenus en cours de traitement (EICT) suivants a été $\geq 10\%$ 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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

DOCÉTAXEL INJECTABLE USP EN MONOTHÉRAPIE

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

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

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

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Tableau 3 – Sommaire des effets indésirables signalés chez des patients recevant du docétaxel en monothérapie

	Docétaxel en monothérapie (100 mg/m ²)		
	Divers types de tumeurs, dont : cancer du sein, cancer du poumon non à petites cellules et cancer de l'ovaire		Carcinome spinocellulaire de la tête et du cou
	Taux normal des enzymes hépatiques* au départ N = 2 045 (%)	Taux élevé des enzymes hépatiques au départ N = 61 (%)	Taux normal des enzymes hépatiques* au départ N = 96 (%)
Alopécie	75,8	62,3	85,4
Arthralgie - Tous les grades - Cas sévères	9,2 0,6	6,6 0	5,5 (n = 54) 0 (n = 54)
Asthénie - Tous les grades - Cas sévères	61,8 12,8	52,5 24,6	63,5 20,8
Réactions cutanées - Tous les grades - Grades III-IV	47,6 4,8	57,4 9,8	39,6 3,1
Fièvre en l'absence d'infection - Tous les grades - Grades III-IV	32,1 2,1	41,0 8,2	29,2 (n = 65) 1,5 (n = 65)
Rétention liquidienne - Tous les grades - Cas sévères	47,0 6,9	54,1 9,8	28,1 4,2
Effets gastro-intestinaux Nausées (tous les grades) - Cas sévères (grades III-IV) Diarrhée (tous les grades) - Cas sévères (grades III-IV) Vomissements (tous les grades) - Cas sévères (grades III-IV)	38,9 3,9 39,0 4,7 22,3 2,7	37,7 4,9 32,8 4,9 23,0 4,9	19,8** - 15,6 - 15,6** -
Réactions d'hypersensibilité - Tous les grades - Cas sévères	21,0 4,2	19,7 9,8	16,7 3,1
Réactions au point de perfusion - Tous les grades	4,4	3,3	-

	Docétaxel en monothérapie (100 mg/m²)		
	Divers types de tumeurs, dont : cancer du sein, cancer du poumon non à petites cellules et cancer de l'ovaire		Carcinome spinocellulaire de la tête et du cou
	Taux normal des enzymes hépatiques* au départ N = 2 045 (%)	Taux élevé des enzymes hépatiques au départ N = 61 (%)	Taux normal des enzymes hépatiques* au départ N = 96 (%)
Myalgie - Tous les grades - Cas sévères	18,9 1,5	16,4 1,6	16,7 (n = 66) 0 (n = 66)
Altérations unguéales (ongles) - Tous les grades - Cas sévères	30,6 2,5	23,0 4,9	28,1 -
Effets neuromoteurs - Tous les grades - Grades III-IV	13,8 3,6	6,6 1,6	7,1 (n = 41) 1,0 (n = 41)
Effets neurosensoriels - Tous les grades - Grade III	49,3 4,3	34,4 0	37,9 (n = 66) 3,1 (n = 66) [#]
Décès toutes causes confondues, sauf par septicémie	0,3	6,6	NS
Décès dû à une septicémie	1,4	3,3	1,0
Stomatite - Tous les grades - Grades III-IV	41,7 5,5	49,2 13,1	29,2 6,3
<p>* 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.</p> <p># Comprend 2 patients atteints de neuropathie périphérique.</p> <p>** Comprend 1 patient ayant eu des nausées et des vomissements.</p> <p>NS = non signalé</p>			

Tableau 4 – Sommaire des effets indésirables hématologiques signalés chez des patients recevant du docétaxel en monothérapie

	Docétaxel en monothérapie (100 mg/m²)		
	Divers types de tumeurs, dont : cancer du sein, cancer du poumon non à petites cellules et cancer de l’ovaire		Carcinome spinocellulaire de la tête et du cou
	Taux normal des enzymes hépatiques* au départ N = 2 045 (%)	Taux élevé des enzymes hépatiques au départ N = 61 (%)	Taux normal des enzymes hépatiques* au départ N = 96 (%)
Anémie < 11 g/dL	90,4	91,8	90,8 (n = 65)
- Grades III-IV < 8 g/dL	8,8	31,2	0 (n = 65)
Neutropénie fébrile	11,0	24,5	24,0**
Infection			
- Tous les grades	21,6	32,8	-
- Grades III-IV	6,1	16,4	-
Leucopénie < 4 000 cellules/mm ³	95,6	98,3	86,3 (n = 95)
- Grade IV < 1 000 cellules/mm ³	31,6	46,6	20,0 (n = 95)
Neutropénie < 2 000 cellules/mm ³	95,5	96,4	95,4 (n = 65)
- Grade IV < 500 cellules/mm ³	75,4	87,5	69,2 (n = 65)
Thrombocytopénie			
< 100 000 cellules/mm ³	8,0	24,6	3,1 (n = 65)
- Grade IV	0,5	4,9	-
* Taux des enzymes hépatiques normal : taux des transaminases ≤ à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou taux des phosphatases alcalines ≤ à 2,5 fois la LSN ou élévation isolée du taux des transaminases ou des phosphatases alcalines portant ce taux jusqu’à 5 fois la LSN.			
** Comprend 16 patients atteints de leucopénie fébrile nécessitant une hospitalisation (définie comme une numération leucocytaire ≤ 1 000/mcL accompagnée d’une fièvre ≥ 38 °C nécessitant une hospitalisation).			

Appareil cardiovasculaire : Une hypotension est survenue chez 3 % des patients traités par le docétaxel en monothérapie pour divers types de tumeurs, et a nécessité un traitement chez 0,5 % d’entre eux. Les troubles du rythme cardiaque ont touché 2 % des patients et étaient sévères dans 0,4 % des cas. La fréquence des réactions cliniquement significatives était inférieure à 2 %. Ces réactions comprenaient l’insuffisance cardiaque (0,3 %), la tachycardie (1,4 %) et l’hypertension artérielle (1,6 %).

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

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

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

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

Rétention liquidienne : La rétention liquidienne, comprenant l'œdème, et moins fréquemment, l'épanchement pleural, l'ascite, l'épanchement péricardique et le gain de poids, figure parmi les effets qui ont été signalés. La rétention liquidienne débute généralement dans les extrémités inférieures et peut se généraliser et s'accompagner d'un gain de poids de 3 kg ou plus. La fréquence et la gravité de la rétention liquidienne sont cumulatives (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)*).

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

Tableau 5 – Effets de la corticothérapie préalable sur la fréquence de la rétention liquidienne

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

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

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

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

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

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

étaient atteints d'un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou.

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

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

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

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

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

Des réactions sévères caractérisées par l'hypotension, un bronchospasme ou encore une éruption cutanée ou un érythème généralisés se sont produites dans les minutes suivant le début de la perfusion du docétaxel en monothérapie. On a observé des symptômes sévères chez 4 % des patients traités pour divers types de tumeurs, mais seulement 1,2 % des patients

(25/2 045) ont abandonné immédiatement le traitement. Toutes les réactions d'hypersensibilité ont cédé après l'arrêt de la perfusion et la mise en route d'un traitement approprié.

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

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

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

Un ajustement de la posologie s'impose lorsque de tels symptômes surviennent. S'ils persistent, on doit mettre fin au traitement (*voir [4.2 Posologie recommandée et 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 sévère chez 13 % des patients traités pour divers types de tumeurs et chez 21 % des patients traités pour un carcinome spinocellulaire récurrent et/ou métastatique de la tête et du cou. Des cas d'arthralgie (de 5,5 % à 9 %) et de myalgie (19 %) ont été signalés par les patients, mais il s'agissait généralement d'effets bénins ou modérés.

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

DOCÉTAXEL INJECTABLE USP EN ASSOCIATION

La fréquence (%) des effets indésirables liée au traitement d'association peut différer de la fréquence liée à l'administration du docétaxel en monothérapie. Voir les tableaux qui

suivent pour connaître la fréquence des effets indésirables se rapportant aux différents traitements d'association.

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

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

Tableau 6 – Effets indésirables liés au traitement et importants sur le plan clinique chez les deux groupes étudiés

Effet indésirable	Docétaxel (75 mg/m ²) en association avec la doxorubicine (50 mg/m ²) et le 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 le cyclophosphamide (500 mg/m ²) [schéma FAC] N = 736 (%)	
	Total	Grade 3/4	Total	Grade 3/4
Organisme entier				
Douleur abdominale	7,3	0,5	3,3	0,0
Asthénie	79,2	11,0	69,4	5,2
Fièvre en l'absence d'infection	43,1	1,2	13,2	0,0
Appareil cardiovasculaire				
Dysrythmies	3,9	0,1	2,9	0,3
Hypotension	1,5	0,0	0,5	0,0
Phlébite	0,7	0,0	0,4	0,0
Syncope	0,5	0,0	0,4	0,0
Vasodilatation	20,3	0,9	15,9	0,4
Appareil digestif				
Anorexie	19,9	2,2	16,4	1,2
Constipation	22,6	0,4	21,5	1,2
Diarrhée	30,9	3,2	23,5	1,0
Nausées	80,4	5,1	87,4	9,5
Stomatite	69,1	7,1	52,6	2,0
Vomissements	42,6	4,3	58,2	7,3

	Docétaxel (75 mg/m ²) en association avec la doxorubicine (50 mg/m ²) et le 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 le cyclophosphamide (500 mg/m ²) [schéma FAC] N = 736 (%)	
Effet indésirable	Total	Grade 3/4	Total	Grade 3/4
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
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

	Docétaxel (75 mg/m²) en association avec la doxorubicine (50 mg/m²) et le cyclophosphamide (500 mg/m²) [schéma TAC]		5-fluorouracile (500 mg/m²) en association avec la doxorubicine (50 mg/m²) et le cyclophosphamide (500 mg/m²) [schéma FAC]	
	N = 744 (%)		N = 736 (%)	
Effet indésirable	Total	Grade 3/4	Total	Grade 3/4
Appareil génito-urinaire				
Aménorrhée	57,6	s.o.	48,1	s.o.

s.o. = sans objet

* La neutropénie fébrile se définissait comme suit : selon la terminologie de l'INC, « fièvre en l'absence d'infection » de classe ≥ 2 (température buccale $\geq 38,1$ °C) s'accompagnant (c'est-à-dire mesurée dans les 24 heures) d'une neutropénie de classe 4 (taux absolu de polynucléaires neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/L$) et commandant une antibiothérapie intraveineuse et/ou l'hospitalisation.

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

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

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

- *EICT persistants* : Les EICT les plus courants qui ont d'abord été signalés pendant la période de traitement et ont persisté pendant la période de suivi ultérieure, indépendamment de la relation de causalité, étaient : alopecie (TAC : 687 patientes; FAC : 645 patientes), asthénie (TAC : 236 patientes; FAC : 180 patientes), aménorrhée (TAC : 202 patientes; FAC : 136 patientes), bouffées de chaleur (TAC : 129 patientes;

FAC : 109 patientes), œdème périphérique (TAC : 119 patientes; FAC : 23 patientes), trouble des ongles (TAC : 106 patientes; FAC : 79 patientes), prise de poids (TAC : 89 patientes; FAC : 61 patientes), et neuropathie sensorielle périphérique (TAC : 84 patientes; FAC : 15 patientes). Parmi les EICT qui ont persisté pendant la période de suivi chez > 1 % des patientes, la majorité des effets se sont dissipés.

- *EICT ayant continué* : Les EICT signalés comme ayant continué à la fin de la période de suivi comprennent : aménorrhée (TAC : 121 patientes; FAC : 86 patientes), alopecie (TAC : 29 patientes; FAC : 16 patientes), asthénie (TAC : 29 patientes; FAC : 16 patientes), bouffées de chaleur (TAC : 38 patientes; FAC : 43 patientes), prise de poids (TAC : 33 patientes; FAC : 25 patientes), neuropathie sensorielle périphérique (TAC : 10 patientes; FAC : 2 patientes), arthralgie (TAC : 8 patientes; FAC : 2 patientes), œdème lymphatique (TAC : 6 patientes; FAC : 1 patiente), myalgie (TAC : 6 patientes; FAC : 0 patiente) et dyspnée (TAC : 4 patientes; FAC : 0 patiente).
- *El ayant commencé ou empiré pendant le suivi* : Pendant la période de suivi, 13,8 % des patientes ayant reçu l'association TAC et 11,3 % des patientes ayant reçu l'association FAC ont subi au moins un effet indésirable de grade 3 ou 4 qui a commencé ou empiré pendant la période de suivi. Les plus courants de ces effets indésirables sévères, ayant commencé ou empiré pendant la période de suivi, comprennent : insuffisance cardiaque congestive (TAC : 26 patientes; FAC : 17 patientes), bouffées de chaleur (TAC : 25 patientes; FAC : 10 patientes) et prise de poids (TAC : 9 patientes; FAC : 7 patientes). Les EI les plus courants qui ont commencé ou empiré pendant la période de suivi comprennent : bouffées de chaleur (TAC : 177 patientes; FAC : 200 patientes), troubles cutanés (TAC : 151 patientes; FAC : 157 patientes) et aménorrhée (TAC : 79 patientes; FAC : 99 patientes). Les EI qui ont commencé ou empiré pendant la période de suivi et qui ont continué après la fin de cette période comprennent : aménorrhée (TAC : 46 patientes; FAC : 50 patientes), bouffées de chaleur (TAC : 46 patientes; FAC : 64 patientes), prise de poids (TAC : 21 patientes; FAC : 20 patientes), œdème lymphatique (TAC : 15 patientes; FAC : 7 patientes), télangiectasie (TAC : 8 patientes; FAC : 9 patientes), fibrose pulmonaire (TAC : 10 patientes; FAC : 9 patientes), menstruations irrégulières (TAC : 7 patientes; FAC : 8 patientes), œdème périphérique (TAC : 8 patientes; FAC : 6 patientes) et œdème (TAC : 3 patientes; FAC : 0 patiente).

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

Effets gastro-intestinaux : En plus des effets indésirables gastro-intestinaux présentés dans le tableau 6 figurant ci-dessus, on a observé des effets tels que colite/entérite/perforation du

gros intestin liés au traitement chez 4 patientes du groupe TAC et 1 patiente du groupe FAC. Deux des 7 patientes du groupe TAC ont dû abandonner le traitement.

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

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

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

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

Tableau 7 – Sommaire des effets indésirables éventuellement ou probablement liés au traitement à l'étude chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé localisé et/ou métastatique recevant du docétaxel en association avec de la doxorubicine

	Docétaxel (75 mg/m²) en association avec la doxorubicine (50 mg/m²) N = 258 (%)
Alopécie	94,6
Arthralgie	
- Tous les grades	5,4
- Cas sévères	0,4
Asthénie	
- Tous les grades	54,7
- Cas sévères	8,1
Réactions cutanées	
- Tous les grades	13,6
- Grades III-IV	0
Fièvre en l'absence d'infection	
- Tous les grades	50,4*
- Grades III-IV	0,4*
Rétention liquidienne	
- Tous les grades	35,7
- Cas sévères	1,2
Effets gastro-intestinaux	
Nausées (tous les grades)	64,0
- Cas sévères (grades III-IV)	5,0
Diarrhée (tous les grades)	45,7
- Cas sévères (grades III-IV)	6,2
Vomissements (tous les grades)	45,0
- Cas sévères (grades III-IV)	5,0
Réactions d'hypersensibilité	
- Tous les grades	4,7
- Cas sévères	1,2
Réaction au point de perfusion	
- Tous les grades	3,5
Myalgie	
- Tous les grades	8,5
- Cas sévères	0
Altérations unguéales (Ongles)	
- Tous les grades	20,2
- Cas sévères	0,4

	Docétaxel (75 mg/m²) en association avec la doxorubicine (50 mg/m²) N = 258 (%)
Effets neuromoteurs	
- Tous les grades	2,3
- Grades III-IV	0,4
Effets neurosensoriels	
- Tous les grades	30,2
- Grade III	0,4
Décès toutes causes confondues, sauf par septicémie	2,3
Décès dû à une septicémie	0
Stomatite	
- Tous les grades	58,1
- Grades III-IV	7,8
* Dans l'étude TAX 306 (n = 213), des cas de neutropénie fébrile étaient inclus.	

Tableau 8 – Sommaire des effets indésirables hématologiques éventuellement ou probablement liés au traitement à l'étude chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé localisé et/ou métastatique recevant du docétaxel en association avec de la doxorubicine

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

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

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

Tableau 9 – Effets indésirables considérés comme liés au traitement chez ≥ 5 % des participantes à l'étude portant sur l'emploi de l'association docétaxel-capécitabine dans le traitement du cancer du sein avancé localisé et/ou métastatique

Effet indésirable	Capécitabine (1 250 mg/m ² / 2 f.p.j. – traitement intermittent) en association avec le docétaxel (75 mg/m ² /3 semaines) N = 251			Docétaxel (100 mg/m ² / 3 semaines) N = 255		
	Grade INCC					
Appareil, système ou organe touché/Effet indésirable	Total %	Grade 3 %	Grade 4 %	Total %	Grade 3 %	Grade 4 %
Appareil digestif						
Stomatite	67	17,1	0,4	43	4,7	-
Diarrhée	64	13,5	0,4	45	5,4	0,4
Nausées	43	6,4	-	35	2	-
Vomissements	33	3,6	0,8	22	0,8	-
Constipation	14	1,2	-	12	-	-
Douleurs abdominales	14	2	-	9	0,8	-
Dyspepsie	12	-	-	5	0,4	-
Douleurs abdominales (hautes)	9	-	-	6	-	-
Sécheresse de la bouche	5	0,4	-	4	-	-
Peau et tissus sous-cutanés						
Syndrome d'érythème palmoplantaire	63	24,3	-	8	1,2	-
Alopécie	41	6	-	42	6,7	-
Troubles unguéaux (ongles)	14	2	-	15	-	-
Dermatite	8	-	-	9	0,8	-
Éruption cutanée érythémateuse	8	0,4	-	4	-	-
Changement de couleur des ongles	6	-	-	4	0,4	-
Onycholyse	5	1,2	-	5	0,8	-
Prurit	2	-	-	5	-	-

Effet indésirable	Capécitabine (1 250 mg/m ² / 2 f.p.j. – traitement intermittent) en association avec le docétaxel (75 mg/m ² /3 semaines) N = 251			Docétaxel (100 mg/m ² / 3 semaines) N = 255		
Appareil, système ou organe touché/Effet indésirable	Grade INCC					
	Total %	Grade 3 %	Grade 4 %	Total %	Grade 3 %	Grade 4 %
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						
Arthralgie	11	1,2	-	18	2,4	-
Myalgie	14	1,6	-	24	2	-
Lombalgie	7	0,8	-	6	0,8	-

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

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

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

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

Tableau 10 – Patientes présentant des anomalies des résultats des épreuves de laboratoire participant à l'étude portant sur l'emploi de l'association docétaxel-capécitabine dans le traitement du cancer du sein avancé localisé et/ou métastatique

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Effets rénaux : insuffisance rénale (0,39)

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

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

Tableau 11 – Effets indésirables liés au traitement et importants sur le plan clinique chez les patients atteints d'un cancer de la prostate ayant reçu du docétaxel en association avec de la prednisone ou de la prednisolone (TAX 327)

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

Effet indésirable	Docétaxel 75 mg/m ² aux 3 semaines et prednisone (ou prednisolone), 5 mg, 2 f.p.j. (N = 332)	
Appareil, système ou organe touché/ Effet indésirable	Grade NCI	
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 du docétaxel toutes les 3 semaines dans le cadre de l'étude sur le cancer de la prostate (TAX 327), 208 étaient âgés d'au moins 65 ans et 67, de plus de 75 ans. Chez les patients ayant reçu le docétaxel toutes les 3 semaines, la fréquence de l'anémie, des infections, des altérations unguéales, de l'anorexie et de la perte pondérale, sans égard à un lien de causalité avec le docétaxel, a été $\geq 10\%$ plus élevée chez les patients âgés d'au moins 65 ans que chez les patients plus jeunes. La fatigue, tous grades confondus, a été l'un des effets indésirables survenus en cours de traitement le plus fréquemment signalés (sans égard à un lien de causalité avec le docétaxel) chez les patients ayant reçu le docétaxel toutes les 3 semaines. Cependant, seulement 1,6 % des patients âgés de moins de 65 ans, 6,3 % de ceux de 65 ans et plus et 10,4 % de ceux de 75 ans et plus ont ressenti une fatigue de grade 3 ou 4. La diarrhée, tous grades confondus, a également été courante au cours de l'étude, mais les cas graves (grades 3 et 4) ont été beaucoup moins fréquents dans tous les groupes d'âge, touchant 1,6 %, 2,4 % et 3,0 % des patients, respectivement. On a observé une tendance similaire dans le cas des infections des grades 3 et 4, rapportées chez les patients des trois groupes d'âge, dans une proportion de 4,0 %, de 6,7 % et de 9,0 %, respectivement.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Effets cardiovasculaires :

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

Une arythmie ventriculaire (incluant une tachycardie ventriculaire parfois mortelle, une fibrillation ou des extrasystoles) a été rapportée chez des patients traités par le docétaxel en concomitance dans les schémas comprenant, sans toutefois s'y limiter, la doxorubicine, le 5-

fluorouracile et/ou le cyclophosphamide ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

Réactions cutanées :

Des cas de lupus érythémateux cutané, de dermatite bulleuse telle que l'érythème polymorphe, et de réactions indésirables cutanées sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et la pustulose exanthématique aiguë généralisée, ont été associés au docétaxel. Des modifications cutanées de type sclérodémie généralement précédées par un lymphœdème périphérique lors d'un traitement par le docétaxel ont également été signalées. Dans certains cas, la survenue de ces réactions peut être attribuable à de multiples facteurs comme les infections concomitantes, l'emploi d'autres médicaments en association et la présence d'affections sous-jacentes. Des cas d'alopecie permanente ont été signalés.

Rétention liquidienne :

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

Effets gastro-intestinaux :

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

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

Troubles généraux et atteinte au point d'administration :

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

Effets hématologiques :

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

Effets hépatiques :

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

Réactions d'hypersensibilité :

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

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Des cas de déséquilibre électrolytique ont été signalés. Des cas graves d'hyponatrémie ont été signalés, certains associés à une déshydratation, des vomissements et une pneumonie. Des cas d'hypokaliémie (incluant des cas sérieux), d'hypomagnésémie et d'hypocalcémie ont été observés, habituellement en association avec des troubles gastro-intestinaux, en particulier la diarrhée. Des cas de syndrome de lyse tumorale, parfois mortels, ont été signalés.

Appareil locomoteur :

Des cas de myosite ont été associés au docétaxel.

Néoplasmes bénins, malins ou non spécifiés (y compris kystes et polypes) :

Des cas de second cancer primitif (de fréquence inconnue), notamment de lymphome non hodgkinien et de cancer du rein, ont été signalés chez des patients traités par le docétaxel administré en monothérapie ou en concomitance avec des anticancéreux déjà associés à la survenue de seconds cancers primitifs. Des cas de leucémie myéloïde aiguë et de syndrome myélodysplasique (peu fréquents) ont été associés aux schémas TAC et FAC lors des études cliniques déterminantes portant sur le cancer du sein.

Effets neurologiques :

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

Fonction visuelle :

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

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

Des cas d'œdème maculaire cystoïde (OMC) ont été rapportés chez des patients traités par Docétaxel injectable USP ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Selon un certain nombre de rapports documentés, y compris des cas dans la littérature, l'association entre l'OMC et

Docétaxel injectable USP est considérée comme raisonnablement bien établie. Les caractéristiques particulières à cette entité clinique (OMC induit par le docétaxel) peuvent inclure une absence de fuites vasculaires sans autres facteurs précipitants. Certains cas d'OMC ont été réversibles après l'arrêt du traitement par Docétaxel injectable USP, dans certains cas avec l'instauration d'un traitement approprié alors que dans d'autres cas aucun traitement supplémentaire n'était nécessaire.

Autres effets :

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

Ototoxicité et troubles auditifs :

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

Fonction rénale :

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

Effets respiratoires :

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

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

L'exposition au docétaxel a été multipliée par 2,2 lors de la prise concomitante de kétoconazole, puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4. Les inhibiteurs de la protéase, en particulier le ritonavir, peuvent augmenter l'exposition au docétaxel. La prise concomitante de docétaxel et de médicaments qui inhibent l'isoenzyme CYP3A4 (comme le kétoconazole, l'itraconazole, la clarithromycine, l'indinavir, la néfazodone, le nelfinavir, le ritonavir, le

saquinavir, la télithromycine et le voriconazole) doit être évitée, car elle peut augmenter l'exposition au docétaxel et, subséquemment, augmenter les taux d'effets indésirables. Si l'administration d'un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 par voie générale est incontournable pendant un traitement par le docétaxel, on doit surveiller de près les éventuels effets toxiques, voire diminuer la dose de docétaxel.

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

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

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

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

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

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

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

10.2 Pharmacodynamie

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

On a administré du docétaxel *in vivo* par voie intraveineuse en présence de tumeurs greffées dans des sièges distaux (généralement sous-cutanés) et de plusieurs tumeurs de stades

avancés et métastatiques. Le docétaxel a été capable d'induire la régression complète de plusieurs tumeurs solides d'origine murine greffées et de stade avancé. L'activité observée était liée à la dose administrée et obtenue à l'administration de doses non toxiques pour la souris. On a également évalué l'activité antitumorale expérimentale sur une série de xénogreffes de tumeurs humaines. Le docétaxel s'est révélé doté d'une action curative sur les tumeurs ovariennes et mammaires ainsi que les mélanomes.

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

10.3 Pharmacocinétique

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

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

Des études effectuées *in vivo* (détermination des principaux métabolites dans les excréta) et *in vitro* (préparations de microsomes hépatiques de diverses espèces) ont permis de constater que les mono-oxygénases, en particulier les isoenzymes 3A du cytochrome P450, jouent un rôle essentiel dans le métabolisme du docétaxel, tandis que les réactions de conjugaison sont très limitées.

Le docétaxel a un profil métabolique comparable chez l'homme et les espèces animales qui ont servi à l'étude de sa toxicité. Administré en doses allant de 70 à 115 mg/m², le docétaxel a un profil cinétique indépendant de la dose et conforme au modèle pharmacocinétique à 3 compartiments, caractérisé par des demi-vies α , β et γ de 4 minutes, de 36 minutes et de 11,1 heures respectivement. Une étude supplémentaire évaluant la pharmacocinétique du docétaxel administré à des doses similaires (de 75 à 100 mg/m²), mais sur une plus longue durée (plus de 22 jours), a révélé une plus longue demi-vie d'élimination terminale moyenne, soit entre 91 et 120 heures. La seconde phase est due, en partie, à une libération relativement lente du docétaxel à partir des compartiments périphériques.

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

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

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

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

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

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Stabilité

Après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 %, la stabilité physique et chimique pendant l'utilisation a été confirmée pour un laps de temps de 4 heures, si le médicament est conservé à une température entre 2 °C et 25 °C. La solution de docétaxel pour perfusion doit être utilisée dans les 4 heures, et cette période comprend la période de 1 heure requise pour l'administration intraveineuse du médicament.

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

Conservation

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

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

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

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

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

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

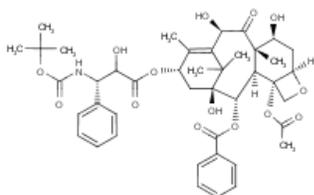
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : docétaxel (anhydre)

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₄₃H₅₃NO₁₄, 807,88

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

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

Solubilité : Presque insoluble dans l'eau

14 ÉTUDES CLINIQUES

Étude pharmacocinétique comparative DOE 061

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

* DIH et Docetaxel Injection USP sont deux versions d'un même produit. Lorsque cette étude a été menée, Hospira était le titulaire de l'autorisation de mise en marché du produit.

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

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

L'ASC_T, l'ASC_I et la t_{1/2} du docétaxel total sont présentées au tableau 12. Ces résultats ont été normalisés en fonction d'une dose de 100 mg/m².

Tableau 12 – Analyses pharmacocinétiques primaire et secondaire : fondées sur la concentration totale de docétaxel

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

Docétaxel 100 mg/m ²					
Paramètre	Docétaxel injectable USP de Hospira (DIH)	Taxotere Europe (TEU)	Taxotere États-Unis (TUS)	Rapport des moyennes géométriques ajustées	Intervalle de confiance à 90 %
T _{1/2} ^b (h)	24,0 (30,4 %)	20,5 (30,0 %)	21,0 (21,0 %)		

a) Moyenne géométrique

b) Moyenne arithmétique (CV)

Cancer du sein

- Traitement adjuvant du cancer du sein

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

La survie sans récurrence (SSR) représentait le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité, et la survie globale, le principal paramètre d'évaluation secondaire. La SSR se définissait comme suit : délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'une récurrence locale,

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

Les résultats présentés ci-dessous se fondent sur la deuxième analyse intermédiaire. Ceux de la première (réalisée après une période médiane de suivi de 33 mois) ont révélé que le traitement TAC était associé à une réduction de 32 % du risque de récurrence (risque relatif de 0,68; IC de 95 %, 0,54 à 0,86), mais la valeur de p correspondante (0,0011) ne répondait pas à la règle d'arrêt de Peto, selon laquelle la valeur de p doit être inférieure ou égale à 0,001 (seuil d'arrêt). Le CISD a alors conclu à la nécessité d'amender le protocole de l'étude de façon à y intégrer une deuxième analyse intermédiaire après la survenue d'un total de 400 événements mettant fin à la SSR dans la population globale étudiée, en plus de l'analyse finale précisée par le protocole, après 590 de ces événements. Dans le cas de l'analyse finale, le seuil de signification a été révisé à 0,048.

Les sujets avaient un âge médian de 49 ans (plage de 23 à 70 ans), 49 % étaient en préménopause et 76 % avaient une tumeur présentant des récepteurs d'œstrogènes et/ou de progestérone. Six cycles de traitement ont été administrés conformément au protocole à 91,1 % et à 95,3 % respectivement des sujets qui recevaient les associations TAC et FAC.

La deuxième analyse intermédiaire a été réalisée après une période médiane de suivi de 55 mois. La SSR s'est révélée significativement plus longue dans le groupe TAC que dans le groupe FAC. Comparativement aux patientes de ce dernier groupe, une réduction relative de 28 % du risque de récurrence a été observée chez les patientes du groupe TAC (risque relatif de 0,72; IC de 95 %, 0,59 à 0,88, $p = 0,001$, seuil d'arrêt de 0,001). Cela correspond à une différence absolue au chapitre du risque de récurrence de 8,5 % après 4 ans. La survie globale était également significativement plus longue dans le groupe TAC, où une réduction relative de 30 % du risque de décès a été observée, que dans le groupe FAC (risque relatif de 0,70; IC de 95 %, 0,53 à 0,91, $p = 0,008$). Il s'agit là d'une différence absolue au chapitre du risque de décès de 4,0 % après 4 ans.

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

Tableau 13 – Analyse de sous-groupes – Étude portant sur le traitement adjuvant du cancer du sein par les associations TAC et FAC (analyse des sujets retenus au début de l'étude)

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 à 95 % [0,68-0,93]; $p = 0,0043$). Cela correspond à une différence absolue de 6 % pour le risque de récurrence après 10 ans.

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

globale, le bienfait du schéma TAC chez les patientes ayant une atteinte d'au moins 4 ganglions n'a pas été entièrement démontré dans le cadre de l'analyse finale.

On a analysé des sous-groupes de patientes en fonction d'importants facteurs pronostiques définis prospectivement (*voir le tableau 14 ci-dessous*) :

Tableau 14 – Analyse de sous-groupes – Étude portant sur le traitement adjuvant du cancer du sein par les associations TAC et FAC (analyse des sujets retenus au début de l'étude) après un suivi d'une durée de 96 mois

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

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

- Cancer du sein avancé localisé ou métastatique

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

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

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

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

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

Emploi du docétaxel en association avec la doxorubicine

On a réalisé une étude de phase III portant sur l'administration d'une association de docétaxel et de doxorubicine en première intention dans le traitement du cancer du sein métastatique. Dans le cadre de cette étude, on a comparé l'association de docétaxel (75 mg/m²) et de doxorubicine (50 mg/m²) à une association de cyclophosphamide (600 mg/m²) et de doxorubicine (60 mg/m²). Les deux schémas thérapeutiques ont été administrés toutes les 3 semaines. Les résultats de cette étude ont montré que l'intervalle médian sans progression du cancer était plus long dans le groupe de patientes ayant reçu l'association du docétaxel et de doxorubicine que dans celui des patientes ayant reçu l'association de cyclophosphamide et de doxorubicine (37,3 semaines vs 31,9 semaines, $p = 0,0138$), et que la différence observée était statistiquement significative. On a également obtenu un taux de réponse global plus élevé (59,3 % vs 46,5 %, $p = 0,009$) et fait état d'un intervalle médian précédant l'échec thérapeutique plus long (25,6 semaines vs 23,7 semaines, $p = 0,0479$) chez les patientes traitées par l'association de docétaxel et de doxorubicine que dans le groupe ayant reçu l'association de cyclophosphamide et de doxorubicine, les différences observées étant statistiquement significatives. Dans le cadre de cette étude, la fréquence et la gravité des manifestations cardiotoxiques se sont révélées plus faibles dans le groupe ayant reçu l'association docétaxel-doxorubicine que dans le groupe traité par l'association cyclophosphamide-doxorubicine, mais les différences observées n'étaient pas significatives sur le plan statistique.

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

Emploi de docétaxel en association avec la capécitabine

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

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

On a évalué la qualité de vie liée à la santé (QVLS) au moyen du questionnaire QLQ-C30 (2e 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 15 – Essai clinique portant sur l'emploi du docétaxel en association avec la capécitabine dans le traitement du cancer du sein – étude de référence pour le traitement d'association

Plan de l'essai et diagnostic	Médicament et posologie	N ^{bre} de femmes admises	Résultats
<p>- Essai ouvert avec randomisation et groupes parallèles</p> <p>- 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</p>	<p>Capécitabine à raison de 2 500 mg/m²/jour pendant 2 semaines avec période de repos de 1 semaine en association avec du docétaxel à raison de 75 mg/m² toutes les 3 semaines</p>	255	<p><u>Taux de réponse</u> Traitement d'association : 41,6 % Docétaxel en monothérapie : 29,7 % ($p = 0,0058$)</p> <p><u>Intervalle sans progression de la maladie</u> Traitement d'association : 186 jours Docétaxel en monothérapie : 128 jours ($p = 0,0001$) Risque relatif approché : 0,643</p> <p><u>Survie globale</u> Traitement d'association : 442 jours Docétaxel en monothérapie : 352 jours ($p = 0,0126$) Risque relatif approché : 0,775</p>
	<p>Docétaxel à raison de 100 mg/m² toutes les 3 semaines</p>	256	

Cancer du poumon non à petites cellules

Monothérapie :

A) Des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (NPC) avancé localisé ou métastatique ont participé à 6 études de phase II. En tout, 160 des participants n'avaient

jamais reçu de chimiothérapie auparavant (absence d'antécédents de traitement) et 88 avaient reçu un traitement à base de platine (antécédents de traitement); chez 37 de ces 88 participants, la maladie avait continué d'évoluer malgré le traitement au platine (cas réfractaires au platine). Dans le cadre de ces essais cliniques, le docétaxel a été administré à raison de 100 mg/m² par perfusion de 1 heure, toutes les 3 semaines.

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

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

Traitement d'association :

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

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

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

Tableau 16 – Essais cliniques sur le docétaxel dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules

	Taux de réponse global	Survie médiane	Durée médiane de la réponse	Délai médian avec progression
Monothérapie				
A) Patients non traités préalablement (N = 160)	19 %	8 mois	29 semaines	14 semaines
A) Patients traités préalablement (N =88)	31 %	9 mois	25 semaines	14 semaines
B) Patients non traités préalablement (N =337)	20-31 %	8,5-10 mois	5,9 semaines	2-3 mois
C) Patients non traités préalablement (N =137)	18 %	6 mois	37 semaines	13 semaines
Traitement d'association				
D) Patients non traités préalablement (N = 98)	36 %	9 mois	6 mois	4 mois
E) Patients non traités préalablement (N = 44)	36 %	9 mois	10 mois	4 mois
Global	18-36 %	6-10 mois	6-10 mois	2-4 mois

Les effets indésirables signalés chez ces patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules avancé localisé n'ayant reçu aucun traitement préalable se comparaient à ceux qui avaient été observés dans des groupes plus nombreux de femmes atteintes de cancer du sein métastatique (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Cancer ovarien

On a étudié l'emploi du docétaxel dans le cadre de cinq essais de phase II auxquels participaient des patientes atteintes d'épithélioma ovarien avancé chez qui un traitement

antérieur au cisplatine et/ou au carboplatine avait échoué. Les 281 participantes ont reçu du docétaxel à raison de 100 mg/m² par perfusion de 1 heure, toutes les 3 semaines.

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

Les effets indésirables signalés chez les 281 participantes à ces cinq essais cliniques portant sur l'épithélioma ovarien avancé se comparaient à ceux qui avaient été observés dans des groupes plus nombreux de femmes atteintes de cancer du sein métastatique (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Cancer de la prostate

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

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

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

Tableau 17 – Efficacité du docétaxel dans le traitement du cancer de la prostate métastatique androgéno-indépendant (réfractaire à l'hormonothérapie – patients admis à l'étude)

Paramètre d'évaluation	Docétaxel 75 mg/m² toutes les 3 semaines	Docétaxel 30 mg/m² toutes les semaines	Mitoxantrone 12 mg/m² toutes les 3 semaines
Nombre de patients	335	334	337
Survie médiane (mois)	18,9	17,4	16,5
IC à 95 %	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Risque relatif approché	0,761	0,912	--
IC à 95 %	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
Valeur de p^{\dagger} *	0,0094	0,3624	--
Nombre de patients	291	282	300
Taux de réponse de l'APS (%)	45,4	47,9	31,7
IC à 95 %	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
Valeur de p^*	0,0005	< 0,0001	--
Nombre de patients	153	154	157
Taux de soulagement de la douleur (%)	34,6	31,2	21,7
IC à 95 %	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
Valeur de p^*	0,0107	0,0798	--
Nombre de patients	141	134	137
Taux de réponse tumorale (%)	12,1	8,2	6,6
IC à 95 %	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
Valeur de p^*	0,1112	0,5853	
† Test stratifié de Mantel-Haenzel			
* Seuil de signification statistique = 0,0175			

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

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

Chez les patients qui recevaient du docétaxel toutes les 3 semaines, la fréquence des effets indésirables suivants survenus en cours de traitement, sans égard à un lien de causalité avec le docétaxel, a été $\geq 10\%$ plus élevée chez les patients de 65 ans et plus que chez les patients

plus jeunes : anémie (71 % vs 59 %), infection (37 % vs 24 %), altérations unguéales (34 % vs 23 %), anorexie (21 % vs 10 %), perte pondérale (15 % vs 5 %), respectivement.

La fatigue, toutes classes confondues, a été l'un des effets indésirables survenus en cours de traitement les plus fréquemment signalés (sans égard à un lien de causalité avec le docétaxel) chez les patients qui recevaient du docétaxel toutes les 3 semaines. Cependant, seulement 1,6 % des patients âgés de moins de 65 ans, 6,3 % de ceux de 65 ans et plus et 10,4 % de ceux de 75 ans et plus ont ressenti une fatigue de classe 3 ou 4. La diarrhée, toutes classes confondues, a également été souvent rapportée au cours de l'étude, mais les cas graves (classes 3 et 4) ont été beaucoup moins fréquents dans tous les groupes d'âge, touchant 1,6 %, 2,4 % et 3,0 % des patients, respectivement. On a observé une tendance similaire dans le cas des infections des classes 3 et 4, rapportées chez les patients des 3 groupes d'âge dans une proportion de 4,0 %, de 6,7 % et de 9,0 %, respectivement.

Carcinome spinocellulaire de la tête et du cou

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

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

Le profil d'effets indésirables observés dans le cadre de ces essais cliniques menés chez des patients atteints d'un carcinome spinocellulaire de la tête et du cou se comparait à celui qui avait été observé dans des groupes plus nombreux de femmes atteintes de cancer du sein métastatique (*voir* [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). On n'a signalé aucun effet indésirable inattendu, grave ou menaçant le pronostic vital lors de ces essais.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

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

d'effet sur la durée du sommeil induit par l'hexobarbital. Le docétaxel n'a pas d'effet spécifique sur le système nerveux autonome.

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

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

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

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

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

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

Toxicité aiguë

Tableau 18 – Toxicité aiguë

Espèce animale/ souche	N ^{bre} d'animaux/ sexe/groupe	Voie d'administration	Dose administrée (mg/m ² /j)	Résultats
Souris/ CD ₂ F ₁	10 m, 10 f	i.v.	0, 222, 285, 363 et 468	DL ₁₀ : entre 285 et 468 mg/m ² DMNL : 222 mg/m ² Signes cliniques, notamment non-extension et/ou parésie des membres postérieurs, à partir de 222 mg/m ² .
Souris/ CD ₂ F ₁	10 m, 10 f	i.v.	0, 192, 285, 363 et 468	<u>Mâles</u> : DMNL : 285 mg/m ² DL ₁₀ : 345 mg/m ² , DL ₅₀ : 414 mg/m ² DL ₉₀ : 468 mg/m ² <u>Femelles</u> : DMNL entre 192 et 285 mg/m ² Signes cliniques, notamment non-extension et/ou parésie des membres postérieurs, à partir de 192 mg/m ² .
Souris/ CD ₂ F ₁	10 m, 10 f (sacrifice de 5/sexe/grou pe le 4 ^e jour)	i.v.	0, 30, 144, 285 et 468	DMNL = 285 mg/m ² Pas de DSEO Effets toxiques : signes de neurotoxicité (dégénérescence axonale et myélinique des nerfs sciatiques, avec non-extension des membres postérieurs); altération des testicules; altération lympho- hématopoïétique (dont leucopénie et atrophie corticale du thymus); perte de poids (altérations neurotoxiques et testiculaires irréversibles après 28 jours à la dose de 468 mg/m ²).

Espèce animale/ souche	N ^{bre} d'animaux/ sexe/groupe	Voie d'administration	Dose administrée (mg/m ² /j)	Résultats
Rat/SD	10 m, 10 f (sacrifice de 5/sexe/ groupe le 4 ^e jour)	i.v.	0, 60,120, 180 et 240	<p>DMNL = 60 mg/m²; pas de DSEO</p> <p><u>Effets toxiques réversibles</u> : perte de poids; leucopénie (lymphopénie et neutropénie); anémie (baisse du nombre des hématies, de l'hémoglobine, de l'hématocrite).</p> <p><u>Hyperplasie médullaire</u> : atrophie tissulaire de plusieurs organes.</p> <p><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/m².</p>
Chien/ Beagle	2 m, 2 f (sacrifice de 1/sexe/ groupe le 8 ^e jour)	i.v.	0, 15, 30, 70 et 140	<p>DMNL : 15 mg/m²; DT_{min} : 15 mg/m² DT_{max} : 30 mg/m²; DL50 : 50 mg/m²</p> <p><u>Signes cliniques transitoires</u> : Comportement abattu; respiration anormale; vasodilatation périphérique avec érythème du pavillon auriculaire, des gencives et du museau (animaux traités et témoins); diarrhée; rougeur des excréments; tremblements et secousses de la tête (animaux traités).</p> <p><u>Effets toxiques</u> : baisse du poids et de la consommation alimentaire; baisse de l'hématocrite, de la concentration en hémoglobine, du nombre d'hématies et de plaquettes; leucopénie; nécrose de l'épithélium intestinal (tous les segments de l'intestin).</p> <p><u>Aux doses létales</u> : dépression de la moelle osseuse du sternum et du fémur; atrophie des organes lymphoïdes; atteinte rénale. Rétablissement complet des animaux qui recevaient 15 et 30 mg/m².</p>

Toxicité subaiguë

Tableau 19 – Toxicité subaiguë

Espèce animale/ souche	N ^{bre} d'animaux/ sexe/ groupe	Voie et durée d'administration	Dose administrée (mg/m ² /j)	Résultats
Souris/ CD ₂ F ₁	10 m, 10 f	i.v. Tous les jours pendant 5 jours	0, 45, 54, 64,8, 78, 93,6 et 112,5	DMNL : 54 mg/m ² DL10 : 60,3 mg/m ² DL ₅₀ : 90,3 mg/m ² DL90 : 135,6 mg/m ² <u>Signes cliniques</u> : léthargie; diminution de l'activité motrice; ataxie; chute de poils; blêmissement; 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).

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

Tableau 20 – 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 <u>Effets toxiques</u> (seulement à la dose de 1,2 mg/m ²) : légère baisse de la consommation alimentaire (à la 4 ^e semaine, femelles); légère baisse du nombre d'hématies, de leucocytes et de thrombocytes; légère élévation des taux d'ALT, d'AST, des phosphatases alcalines, baisse du poids des testicules; dégénérescence bénigne diffuse des canalicules séminifères avec hypospermatogenèse modérée (1 mâle).
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 lymphohématopoïétiques (baisse du nombre des hématies, des leucocytes, des plaquettes et des réticulocytes; appauvrissement de la moelle osseuse; atrophie des ganglions lymphatiques et du thymus à la dose de 60 mg/m ²), anomalies mitotiques ou nécrose de cellules isolées dans plusieurs organes. <u>Effets irréversibles après 28 jours</u> : altérations testiculaires caractérisées par la dégénérescence de l'épithélium des canalicules séminifères (60 mg/m ² /jour).

Espèce animale/ souche	N ^{bre} d'animaux/ sexe/ groupe	Voie et durée d'administration	Dose administrée (mg/m ² /j)	Résultats
Rat/ Sprague- Dawley	15 m, 15 f	i.v. Dose unique toutes les 3 semaines pendant 6 mois	0, 1,2, 6 et 30 (plus soluté physiologi- que témoin)	DSEO 0,2 mg/kg Altérations lympho- hématopoïétiques réversibles (voir ci-dessus) (hormis l'atrophie du thymus et des ganglions lymphatiques); altérations testiculaires (voir ci-dessus) non résolues après la période de rétablissement de 1 mois.
Chien/ Beagle	2 m/ 2 f	i.v. Tous les jours pendant 5 jours	0, 3, 6 et 15	DMNL = 3; DT _{min} = 6; DL ₁₀₀ = 15 mg/m ² <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.

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. 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.
Chien/ Beagle	5 m, 5 f	i.v. Dose unique toutes les 3 semaines pendant 28 semaines	0, 2, 7,5 et 30	DMNL = 2; DT _{min} : 7,5; DT _{max} = 30 mg/m ² <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'AST et des phosphatases alcalines; hypoplasie de la moelle osseuse (30 mg/m ²), altérations gastro-intestinales; nécrose de cellules isolées de l'épididyme et du pancréas exocrine (femelles) à 7,5 et 30 mg/m ² . <u>À fortes doses :</u> hépatocytes donnant des cellules « claires ».

Cancérogénicité :

Aucune étude à long terme n'a été effectuée chez des animaux afin d'évaluer le potentiel carcinogène du docétaxel.

Génotoxicité :

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

Tableau 21 – Mutagénicité 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	de 62,5 à 1000	Négatif
		(sans/avec activation métabolique)	de 62,5 à 1000	Négatif
Mutation génique	<i>E. coli</i>	Méthode directe	de 62,5 à 1000	Négatif
	(wp2uvra)	(sans/avec activation métabolique)	de 62,5 à 1000	Négatif
Aberration chromosomique	Cellules CHO-K1	Méthode directe	de 0,5 à 2,0	Négatif
		(sans/avec activation métabolique)	de 0,1 à 1,0	Négatif
Micronoyau	Cellules CHO-K1	Méthode directe	de 0,15 à 1,2	Augmentation du nombre de cellules micronucléées
		(sans/avec activation métabolique)	de 0,15 à 1,2	
Distribution de phase	Cellules CHO-K1	Méthode directe	de 0,05 à 1,0	Apparition de cellules aneuploïdes
Gène HPRT	Cellules CHO-K1	Méthode directe	de 0,005 à 5	Négatif
		(sans/avec activation métabolique)	de 0,005 à 5	Négatif
Micronoyau (moelle osseuse)	Souris	i.v. 2 doses, à intervalle de 24 heures	de 0,195 à 7,2 mg/kg	Positif

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Tableau 22 – 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 23 – 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 rejets.</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); sans 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 sévère (mortalité, avortement, perte de poids, diminution du nombre des hématies, des leucocytes et des plaquettes) sans évaluation fœtale due à la mortalité.</p> <p>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). Absence d'effets tératogènes.</p>

Tableau 24 – Toxicologie péri- et postnatale

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

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

Monographie de Taxotere (docétaxel pour injection), Sanofi-Aventis, date de révision :
15 juin 2020, numéro de contrôle 237181.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrDocétaxel injectable USP

Solution stérile de docétaxel

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **Docétaxel injectable USP** et chaque fois que vous recevez une injection. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Docétaxel injectable USP** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- **Docétaxel injectable USP doit vous être administré par un professionnel de la santé expérimenté dans l'emploi des médicaments anticancéreux.**
- **Les patients atteints de maladie hépatique présentent un risque plus élevé d'effets secondaires graves, ce qui pourrait menacer le pronostic vital. Docétaxel injectable USP ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une maladie hépatique.**
- **Docétaxel injectable USP ne doit pas être administré si le nombre de vos globules blancs (polynucléaires neutrophiles) est faible.**
- **Des cas d'entérocolite (inflammation du tube digestif) mortelle ont été signalés.**
- **Docétaxel injectable USP peut causer des réactions allergiques sévères et potentiellement mortelles qui nécessitent l'arrêt immédiat du traitement.**
- **Une augmentation des cas de nouveau (second) cancer, notamment de cancer du sang comme la leucémie myéloïde aiguë, a été observée chez les personnes recevant Docétaxel injectable USP seul ou en association avec certains autres traitements anticancéreux.**

Pourquoi utilise-t-on Docétaxel injectable USP?

Docétaxel injectable USP est employé chez les adultes dans le traitement :

- du cancer du sein opérable avec atteinte ganglionnaire, en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, après une intervention chirurgicale;

- du cancer du sein avancé ou métastatique (c.-à-d. un cancer qui s'est propagé à d'autres parties du corps);
 - administré seul; ou
 - en association avec la doxorubicine; ou encore
 - en association avec la capécitabine après l'échec d'un traitement antérieur par un autre anticancéreux;
- du cancer du poumon non à petites cellules avancé ou métastatique;
 - administré seul; ou
 - en association avec un médicament à base de platine;
- du cancer ovarien métastatique après l'échec d'un traitement antérieur par un autre anticancéreux;
- du cancer de la prostate métastatique, en association avec la prednisone ou la prednisolone;
- du carcinome spinocellulaire récurrent (c.-à-d. qui réapparaît) ou métastatique de la tête et du cou après l'échec d'un traitement antérieur par un autre anticancéreux.

Comment Docétaxel injectable USP agit-il?

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

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

Quels sont les ingrédients de Docétaxel injectable USP?

Ingrédient médicamenteux : docétaxel (anhydre)

Ingrédients non médicamenteux : acide citrique (anhydre), éthanol anhydre, polyéthylène glycol 300 et polysorbate 80

Docétaxel injectable USP se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Solution stérile à 10 mg/mL.

N'utilisez pas Docétaxel injectable USP dans les cas suivants :

- si vous avez déjà eu une réaction allergique au docétaxel ou à d'autres médicaments contenant du polysorbate 80 ou du polyéthylène glycol 300, ou encore à tout autre ingrédient que renferme ce produit;
- si le nombre de vos globules blancs est faible (neutropénie);
- si vous souffrez d'une sévère maladie du foie;
- si vous êtes enceinte;
- si vous allaitez.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir Docétaxel injectable USP, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament.

Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir;
- si vous n'avez pas pris la prémédication comme votre professionnel de la santé vous l'avait indiqué;
- si vous souffrez d'alcoolisme (Docétaxel injectable USP contient de l'alcool);
- si vous êtes atteint d'une maladie du foie ou d'épilepsie;
- si vous avez déjà reçu un traitement anticancéreux par un médicament appelé *paclitaxel* et avez éprouvé une réaction allergique à celui-ci;
- si vous recevez déjà des traitements contre le cancer. L'emploi de Docétaxel injectable USP avec certains autres traitements anticancéreux peut entraîner l'apparition de différents types de cancers;
- si vous avez des problèmes de rein ou un taux élevé d'acide urique dans le sang;
- si vous prenez d'autres médicaments renfermant de l'alcool ou du propylène glycol. En trop grande quantité, l'alcool peut entraîner des effets secondaires.

Autres mises en garde

Grossesse et allaitement – femmes

- Vous ne devez pas recevoir Docétaxel injectable USP si vous êtes enceinte ou si vous croyez l'être, car ce médicament pourrait avoir des effets nocifs pour le bébé à naître.
- Si vous êtes apte à concevoir :
 - Évitez de devenir enceinte pendant votre traitement par Docétaxel injectable USP. Employez une méthode de contraception efficace pendant le traitement et au moins 2 mois après avoir reçu la dernière dose.
 - Prévenez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte ou si vous croyez l'être pendant le traitement.
- On ignore si Docétaxel injectable USP passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter durant le traitement ni pendant 1 semaine après avoir reçu la dernière dose.

Grossesse et fertilité – hommes

- Évitez de concevoir un enfant pendant votre traitement par Docétaxel injectable USP.
- Pendant votre traitement, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace chaque fois que vous avez des relations sexuelles avec une femme qui est enceinte, qui l'est peut-être ou qui est apte à le devenir. Continuez d'utiliser cette méthode de contraception pendant au moins 4 mois après avoir reçu la dernière dose.
- Le traitement par Docétaxel injectable USP pourrait compromettre votre capacité à concevoir un enfant. Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes de préservation de la fertilité avant de commencer votre traitement.

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

- **Rétention liquidienne.** Cela peut commencer par une enflure des jambes. Votre professionnel de la santé vous prescrira un médicament pour réduire le risque de rétention liquidienne sévère. Si la rétention de liquide est sévère, votre professionnel de la santé pourrait arrêter votre traitement.
- **Problèmes cardiaques.** Vous pourriez présenter des battements de cœur irréguliers ou trop rapides, un essoufflement sévère, des étourdissements et/ou une perte de conscience. Consultez votre professionnel de la santé immédiatement si vous présentez ces symptômes, car ceux-ci pourraient être graves et ont déjà entraîné la mort de certains patients.
- **Diminution du nombre de globules blancs dans le sang :**
 - Votre professionnel de la santé devra faire analyser votre sang de façon régulière tout au long du traitement par Docétaxel injectable USP. Il est donc important de vous présenter à tous vos rendez-vous. Votre professionnel de la santé pourra décider de réduire la dose de médicament que vous recevez, si le nombre de vos globules blancs est faible.
 - Vos globules blancs vous protègent de l'infection. Si vous n'avez pas assez de globules blancs, vous risquez d'avoir des infections. La fièvre est le signe le plus courant d'une infection. Avisez votre professionnel de la santé sans tarder si vous présentez de la fièvre ou tout autre signe d'infection.
- **Réactions allergiques.** Des réactions allergiques peuvent se produire au cours des quelques minutes qui suivent le début de l'administration de Docétaxel injectable USP. Des réactions allergiques graves s'accompagnant d'éruptions cutanées sévères, de difficulté à respirer et d'une chute de pression peuvent se produire. Votre professionnel de la santé vous prescrira un médicament pour réduire le risque de réaction allergique.
- **Troubles visuels.** Si vous présentez des troubles visuels, en particulier en cas de vision trouble, vous devrez immédiatement subir un examen des yeux et de la vue. Ces problèmes peuvent être causés par une maladie appelée « œdème maculaire cystoïde », qui provoque une enflure de la rétine. Si cela vous arrive, votre professionnel de la santé pourrait décider de mettre fin à votre traitement.
- **Névralgies (douleur au niveau des nerfs).** Pour certaines personnes, il s'agit d'engourdissements, de picotements ou d'une sensation de brûlure au niveau des mains et des pieds. Ces névralgies sont rarement sévères et cessent habituellement une fois le traitement terminé. Des médicaments peuvent être prescrits pour rendre la douleur plus supportable. Dans les cas de douleur intense, le professionnel de la santé 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. L'éruption apparaît généralement dans la semaine qui suit chaque perfusion de Docétaxel injectable USP pour disparaître avant le traitement suivant. Ces éruptions sont rarement graves, et il est rare qu'un patient

mette fin à son traitement par Docétaxel injectable USP à cause de telles éruptions. Dans certains cas cependant, le professionnel de la santé peut décider de réduire la dose du médicament.

- **Seconds cancers.** Une augmentation des cas de nouveau (second) cancer, notamment de leucémie myéloïde aiguë, de syndrome myélodysplasique, de lymphome non hodgkinien (trois types de cancers du sang) et de cancer du rein, peut survenir chez les patients traités par Docétaxel injectable USP seul ou en association avec certains autres traitements contre le cancer. Ces cancers peuvent survenir des années après le traitement par Docétaxel injectable USP.
- **Syndrome de lyse tumorale.** Il s'agit de la mort rapide et soudaine des cellules cancéreuses qui est provoquée par le traitement. Cela peut causer une insuffisance rénale potentiellement mortelle ainsi que des problèmes cardiaques.
- **Problèmes cutanés sévères.** Les symptômes peuvent être les suivants : apparition de cloques, desquamation (peau qui pèle) ou saignements sur n'importe quelle partie de la peau, avec ou sans éruption cutanée. Vous pourriez aussi présenter des symptômes pseudogrippaux tels que de la fièvre, des frissons ou des douleurs musculaires. Si de telles réactions cutanées sévères apparaissent, consultez votre professionnel de la santé sans tarder.
- **Faiblesse.** De nombreux patients qui reçoivent Docétaxel injectable USP éprouvent une sensation de faiblesse durant le traitement. Si cette faiblesse s'accompagne de douleurs articulaires ou musculaires, avisez-en votre professionnel de la santé, qui pourra vous prescrire des médicaments contre la douleur pour vous aider à vous sentir mieux.
- **Chute des cheveux et des poils.** La chute des cheveux et des poils (notamment des sourcils, des cils, des poils pubiens et des poils des aisselles) survient chez la plupart des patients qui reçoivent Docétaxel injectable USP, parfois peu de temps après le début du traitement. Toutefois, vos cheveux et vos poils devraient repousser une fois le traitement terminé. Cependant, certains patients peuvent connaître une perte permanente des cheveux et des poils. Entre-temps, votre professionnel de la santé pourra vous orienter vers un établissement spécialisé qui offre des turbans ou des perruques à l'intention des patients atteints de cancer.
- **Conduite automobile et utilisation de machines.** Vous pouvez ressentir les effets de l'alcool contenu dans Docétaxel injectable USP, ce qui pourrait produire une sensation d'ivresse et diminuer votre capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines. Ne vous adonnez pas à des activités qui exigent de l'attention jusqu'à ce que ces effets aient disparu.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre (achetés sans ordonnance), vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Docétaxel injectable USP :

- la cyclosporine, utilisée pour réduire ou supprimer les réponses du système immunitaire;
- les antibiotiques, utilisés pour traiter les infections bactériennes, comme la rifampine, la troléandomycine, l'érythromycine, la clarithromycine et la télithromycine;
- la terféndine, un antihistaminique utilisé contre les allergies;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, comme le kétoconazole, l'itraconazole et le voriconazole;
- les médicaments appelés « inhibiteurs de la protéase », utilisés dans le traitement de l'infection par le VIH, comme le ritonavir, l'indinavir, le nelfinavir, le saquinavir;
- la néfazodone, utilisée pour traiter la dépression;
- les analgésiques;
- les somnifères, comme le diazépam et autres médicaments appelés « benzodiazépines ».

Comment Docétaxel injectable USP s'administre-t-il?

- Docétaxel injectable USP vous sera administré par un professionnel de la santé dans un hôpital ou une clinique.
- Le médicament vous sera administré par voie intraveineuse (i.v.), directement dans une veine.

À quelle fréquence devrai-je recevoir Docétaxel injectable USP?

- Docétaxel injectable USP est généralement administré tous les 21 jours, par une perfusion d'une durée de 1 heure. Comme chaque patient est unique, votre professionnel de la santé établira la dose de Docétaxel injectable USP qui vous convient et la fréquence des perfusions qui devront vous être administrées.
- Votre professionnel de la santé peut vous prescrire Docétaxel injectable USP seul ou en association avec d'autres anticancéreux comme la doxorubicine, le cyclophosphamide, des médicaments à base de platine (cisplatine, carboplatine), la capécitabine, la prednisone ou la prednisolone.

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

- Chaque perfusion de Docétaxel injectable USP doit être précédée par la prise d'un médicament. Cette prémédication a pour but de diminuer la rétention liquidienne qui pourrait survenir durant votre traitement. Habituellement, elle consiste en des comprimés de corticostéroïdes pris par voie orale la veille, le jour même et le

lendemain de la perfusion. Votre professionnel de la santé vous dira exactement quelle prémédication vous devez recevoir et pendant combien de temps.

- Votre professionnel de la santé peut également décider de vous donner d'autres médicaments pour réduire le risque d'infection ou de réaction allergique. Si vous oubliez de prendre une dose de cette prémédication, vous devez en aviser votre professionnel de la santé avant que l'on vous administre Docétaxel injectable USP.

Dose habituelle

Votre professionnel de la santé décidera de la dose qui vous convient en fonction de votre poids et de votre état de santé général.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de Docétaxel injectable USP, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Ce médicament doit être administré selon un calendrier fixe. Si vous manquez un rendez-vous, avisez immédiatement votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Docétaxel injectable USP?

Lorsque vous recevez Docétaxel injectable USP, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Comme de nombreux autres anticancéreux, Docétaxel injectable USP peut causer des effets indésirables. La plupart des effets indésirables qui se produisent quand on prend Docétaxel injectable USP peuvent être traités. À l'occasion cependant, le traitement doit être interrompu. Si des effets indésirables se manifestent, votre professionnel de la santé pourra vous donner certains médicaments et vous indiquer des techniques pour améliorer votre bien-être.

- Nausées, diarrhée, vomissements
- Perte d'appétit
- Changement du goût
- Constipation, maux d'estomac
- Fatigue
- Ulcères dans la bouche
- Changements affectant les ongles

- Fièvre
- Chute des cheveux et des poils
- Éruptions cutanées

Lorsque Docétaxel injectable USP est employé en association avec la capécitabine, la fréquence des effets indésirables peut varier. En particulier, le risque d'éruption cutanée aux mains et aux pieds augmente. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Douleurs musculaires, douleurs articulaires		√	
Névralgies (douleur au niveau des nerfs) : engourdissements, picotements ou sensation de brûlure au niveau des mains et des pieds		√	
Faiblesse	√		
PEU FRÉQUENT			
Réactions allergiques : difficulté à avaler ou à respirer, serrement de la gorge ou la poitrine, éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, chute de pression, nausées, vomissements, bouffées de chaleur, fièvre ou frissons		√	
Baisse du nombre de globules blancs : fièvre ou signes d'infection, comme des rougeurs ou de l'enflure au point de perfusion, de la toux qui produit du mucus, un mal de gorge, des frissons ou une sensation de malaise général		√	
Problèmes cardiaques : douleur		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
au niveau de la poitrine, rythme cardiaque irrégulier ou rapide, vertiges, nausées, essoufflement, évanouissement, perte de conscience			
Problèmes touchant le foie : perte d'appétit, douleur abdominale, évacuation d'urines foncées ou de selles pâles, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux		√	
Troubles rénaux : nausées, vomissements, fièvre, enflure des mains et des pieds, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, réduction ou augmentation du volume d'urine émis, présence de sang dans les urines, éruption cutanée, gain de poids (dû à la rétention liquidienne), perte d'appétit, changements de l'état mental (sommolence, confusion, coma)		√	
Entérocolite (inflammation du tube digestif) : vomissements ou diarrhée qui persistent, douleur abdominale		√	
Troubles de la vue : vision brouillée, altération de la vision		√	
Nouveaux (seconds) cancers , y compris les cancers du sang, comme la leucémie myéloïde aiguë, le syndrome myélodysplasique et le lymphome non hodgkinien, et le		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
cancer du rein			
FRÉQUENCE INCONNUE			
Déséquilibre électrolytique : faiblesse, confusion, douleurs ou crampes musculaires, rythme cardiaque irrégulier		√	
Réaction au point d'injection : rougeur, enflure, démangeaisons à un point de perfusion antérieur		√	
Réactions cutanées sévères : apparition de cloques, desquamation ou saignements de la peau pouvant aussi toucher l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, du nez ou des parties génitales; éruption rouge, squameuse, avec des bosses sous la peau, parfois accompagnées de symptômes pseudogrippaux (fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures, gonflement des glandes)		√	
Syndrome de lyse tumorale (mort rapide et soudaine des cellules cancéreuses provoquée par un traitement) : nausées, vomissements, confusion, délire, crises convulsives (convulsions), douleur au côté, urines moins abondantes ou plus foncées		√	
Inflammation des muscles		√	
Rétention liquidienne : jambes ou mains gonflées ou bouffies, sensation de lourdeur, de		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
courbatures ou de raideur, prise de poids rapide, essoufflement			
Problèmes pulmonaires et respiratoires : grave difficulté à respirer, y compris essoufflement au repos ou lors d'activités physiques, respiration rapide, respiration sifflante ou toux, douleur à la poitrine, fatigue, fièvre et frissons		√	
Suppression de la moelle osseuse (diminution importante de la production de globules et de plaquettes par la moelle osseuse) : saignements, bleus, frissons, fatigue, fièvre, faiblesse, essoufflement ou autres signes d'infection		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Docétaxel injectable USP sera conservé par votre professionnel de la santé. Les flacons intacts doivent être conservés entre 2 °C et 25 °C, dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et du gel.

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

Pour en savoir plus sur Docétaxel injectable USP :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.pfizer.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 12 septembre 2024