ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Docétaxel Winthrop 20 mg, solution à diluer et solvant pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon unidose de Docétaxel Winthrop 20 mg, solution à diluer contient du docétaxel sous forme trihydratée correspondant à 20 mg de docétaxel (anhydre). La solution visqueuse contient 40 mg/ml de docétaxel (anhydre).

Excipient : chaque flacon unidose de solvant contient 13% (m/m) d'éthanol à 95% dans de l'eau pour préparations injectables.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion.
La solution à diluer se présente sous forme d'une solution visqueuse, limpide, jaune à jaune marron.
Le solvant est une solution incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer du sein

Docétaxel Winthrop en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire.

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

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

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

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

Cancer du poumon non à petites cellules

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

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

Cancer de la prostate

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

Cancer gastrique

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

Cancer des voies aéro-digestives supérieures

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie recommandée :

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

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

Cancer du sein :
Dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable présentant un envahissement ganglionnaire, la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m^2 administrée 1 heure après 50 mg/m^2 de doxorubicine et 500 mg/m^2 de cyclophosphamide, toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (cf. Ajustement posologique).
Pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, la posologie recommandée du docétaxel en monothérapie est de 100 mg/m^2. En première ligne, le docétaxel à la dose recommandée de 75 mg/m² est associé à la doxorubicine (50 mg/m²).

En association au trastuzumab, la posologie recommandée de docétaxel est de 100 mg/m^2 toutes les 3 semaines, associé au trastuzumab administré toutes les semaines. Dans l'étude pivotale, la première perfusion de docétaxel a été effectuée le lendemain de la première administration de trastuzumab. Les cures suivantes de docétaxel ont été administrées immédiatement après la fin de la perfusion du trastuzumab si la dose précédente de trastuzumab avait été bien tolérée. Pour la posologie et le mode d'administration du trastuzumab, voir le résumé des caractéristiques du produit.

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

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

Cancer de la prostate :
La posologie recommandée du docétaxel est de 75 mg/m^2. La prednisone ou la prednisolone orale est administrée en continu, à raison de 5 mg deux fois par jour (cf. paragraphe 5.1).

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

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

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX323)

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

- Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX324)

Dans le traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des voies aéro-digestives supérieures (VADS) (non résécable techniquement, faible probabilité de curabilité chirurgicale ou préservation d'organe), la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m^2 en perfusion intraveineuse de 1 heure à J1, suivi de cisplatine à la posologie de 100 mg/m^2 en perfusion de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile 1000 mg/m^2/jour en perfusion continue de J1 à J4. Ce schéma est administré toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Après la chimiothérapie, les patients doivent être traités par chimioradiothérapie.

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

Ajustement posologique :

Généralités
Le docétaxel ne doit pas être administré tant que le nombre de neutrophiles est inférieur à 1500/mm^3.
Chez les patientes ayant présenté, pendant le traitement par le docétaxel, une neutropénie fébrile, un nombre de polynucléaires neutrophiles <500/mm^3 pendant plus d'une semaine, des réactions cutanées sévères ou répétées ou une neuropathie périphérique sévère, la dose de docétaxel doit être réduite de 100 mg/m^2 à 75 mg/m^2 et/ou de 75 à 60 mg/m^2. Si ces réactions persistent à 60 mg/m², le traitement doit être interrompu.

Traitement adjuvant du cancer du sein
Dans l'étude pivotale, chez les patientes qui ont reçu un traitement adjuvant pour leur cancer du sein et qui ont présenté une neutropénie compliquée (incluant une neutropénie prolongée, une neutropénie fébrile ou une infection), il a été recommandé d'utiliser le G-CSF à titre prophylactique (ex : du 4ème au 11ème jour) pour tous les cycles suivants. Les patientes qui ont continué à présenter cet effet devaient rester sous G-CSF et la dose de docétaxel devait être diminuée à 60 mg/m^2.
Toutefois, en pratique clinique, une neutropénie peut survenir plus tôt. De ce fait, l'utilisation de G CSF devrait donc être considérée en fonction du risque neutropénique de la patiente et des recommandations en vigueur.
Pour les patientes présentant une stomatite de grade 3 ou 4, la dose de docétaxel devrait être diminuée à 60 mg/m^2.

En association avec le cisplatine
Chez les patients ayant reçu une dose initiale de docétaxel à 75 mg/m² en association au cisplatine, pour lesquels le nadir du nombre des plaquettes lors de la cure précédente était <25000/mm^3, ou présentant une neutropénie fébrile, ou des toxicités sévères non hématologiques, la dose de docétaxel doit être réduite à 65 mg/m² lors des cycles suivants. Pour l'ajustement posologique du cisplatine, se reporter au résumé des caractéristiques du produit correspondant.

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

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

En association avec le cisplatine et le 5 fluorouracile
Si un épisode de neutropénie compliquée (fébrile, prolongée ou infection neutropénique) survient malgré l'utilisation de G-CSF, la posologie de docétaxel devra être réduite de 75 à 60 mg/m².
Si d'autres épisodes de neutropénie compliquée surviennent, la posologie de docétaxel devra être réduite de 60 à 45 mg/m².
En cas de thrombopénie de Grade 4, la posologie de docétaxel devra être réduite de 75 à 60 mg/m².
Les administrations suivantes de docétaxel ne devront reprendre que si le nombre de polynucléaires neutrophiles est >1500/mm^3 et le nombre de plaquettes est >100 000/mm^3. Si ces toxicités hématologiques persistent le traitement devra être arrêté (cf paragraphe 4.4).
En cas de toxicités, les ajustements posologiques des patients recevant du docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (5-FU) sont les suivantes :

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

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

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

Populations à risque **:**

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

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

Sujets âgés :
Au vu des données de pharmacocinétique de population, aucune précaution particulière n'est à prendre chez le sujet âgé.
En association avec la capécitabine, il est recommandé de réduire à 75% la dose initiale de capécitabine chez les sujets âgés de 60 ans ou plus (se reporter au résumé des caractéristiques du produit de capécitabine).

4.3 Contre-indications

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

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

Le docétaxel ne doit pas être administré chez la femme enceinte ou qui allaite.

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Hématologie

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

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

Chez les patients traités par docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (protocole TCF), l'administration de G-CSF en prophylaxie permet de réduire la fréquence des neutropénies fébriles et des infections neutropéniques. Les patients traités selon le protocole TCF devront recevoir du G-CSF en prophylaxie pour diminuer le risque de survenue de neutropénies compliquées (neutropénie fébrile, prolongée ou infection neutropénique).
Les patients traités selon le protocole TCF devront faire l'objet d'une surveillance attentive (cf. paragraphes 4.2 et 4.8).

Réactions d'hypersensibilité

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

Réactions cutanées

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

Rétention hydrique

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

Patients avec insuffisance hépatique

Chez les patients traités par le docétaxel à 100 mg/m^2 en monothérapie et présentant des taux de transaminases (ALAT et/ou ASAT) supérieurs à 1,5 fois la LSN ainsi que des taux sériques de phosphatases alcalines supérieurs à 2,5 fois la LSN, le risque de développer des effets indésirables sévères tels que décès toxiques, incluant septicémies et hémorragies gastro-intestinales qui peuvent être fatales, neutropénie fébrile, infections, trombocytopénies, stomatites et asthénie, est augmenté. En conséquence, la dose recommandée de docétaxel chez les patients ayant un bilan de la fonction hépatique élevé (BFH) est de 75 mg/m^2 et un bilan de la fonction hépatique (BFH) doit être fait en début de traitement et avant chaque cure (cf. paragraphe 4.2).
Chez les patients avec une bilirubinémie >LSN et/ou des ALAT et ASAT 3,5 fois supérieures à la LSN avec des phosphatases alcalines supérieures à 6 fois la LSN, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne devrait pas être administré sauf s'il est strictement indiqué.
Dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique en association avec le cisplatine et le 5 fluorouracile, l'étude pivotale a exclu les patients présentant un taux de transaminases (ASAT et/ou ALAT) >1,5 fois la LSN associé à des phosphatases alcalines >2,5 fois la LSN et un taux de bilirubine > 1 fois la LSN : en conséquence pour ces patients, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne devrait pas être administré sauf si il est strictement indiqué.
On ne dispose d'aucune donnée sur les insuffisants hépatiques traités par le docétaxel en association dans les autres indications.

Patients avec insuffisance rénale

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

Système nerveux

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

Toxicité cardiaque

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

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

Divers

Des mesures contraceptives doivent être prises en cours de traitement et poursuivies au moins trois mois après la fin de la cure.

Précautions particulières pour l'utilisation en traitement adjuvant du cancer du sein
Neutropénie compliquée
Chez les patientes ayant présenté une neutropénie compliquée (une neutropénie prolongée, une neutropénie fébrile ou une infection), l'utilisation de G-CSF et une réduction de dose devraient être envisagées (cf. paragraphe 4.2).
Effets gastro-intestinaux
Des symptômes tels que douleurs et sensibilité abdominales précoces, fièvre, diarrhée, avec ou sans neutropénie, peuvent être des manifestations précoces d'une toxicité gastro-intestinale sévère et doivent être évalués et traités rapidement.

Insuffisance cardiaque congestive
Les patientes doivent être surveillées pour des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive pendant le traitement et pendant la période de suivi.
Leucémie
Chez les femmes traitées par docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide (TAC), le risque de développer une myelodysplasie secondaire ou une leucémie myeloïde nécessite un suivi hématologique.
Patientes présentant au moins 4 ganglions envahis
Le rapport bénéfice/risque de TAC chez les patientes ayant au moins 4 ganglions envahis n'a pas été complètement déterminé par l'analyse intermédiaire (cf. paragraphe 5.1.)
Sujets âgés
Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation du docétaxel en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide chez des patientes de plus de 70 ans.

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

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

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

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

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

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

La pharmacocinétique du docétaxel en présence de la prédnisone a été étudiée chez les patients atteints de cancer de la prostate. Le docétaxel est métabolisé par le cytochrome CYP3A4 et la

prednisone est connue pour induire le CYP3A4. Aucun effet statistiquement significatif de la prednisone sur la pharmacocinétique du docétaxel n'a été observé.

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

4.6 Grossesse et allaitement

L'innocuité du docétaxel n'a pas été établie chez la femme enceinte. Le docétaxel s'est révélé embryotoxique et fœtotoxique chez le lapin et le rat, et réduire la fertilité chez le rat. Comme d'autres médicaments cytotoxiques, le docétaxel peut entraîner des dommages fœtaux quand il est administré à la femme enceinte. Par conséquent, le docétaxel ne doit pas être administré chez la femme enceinte. Les femmes en âge de procréer sous docétaxel doivent éviter toute grossesse et informer immédiatement le médecin si elles venaient à être enceintes.

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

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

Ces événements ont été décrits en utilisant les Critères Communs de Toxicité NCI (grade 3 = G3 ; grade 3-4 = G3/4 ; grade 4 = G4) ainsi que les termes COSTART. Les fréquences sont définies comme : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1000, <1/100) ; rare (≥1/10 000, <1/1000) ; très rare (<1/10000).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.
Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de l'utilisation du docétaxel en monothérapie sont : neutropénie (réversible et non cumulative ; la médiane d'apparition du nadir ainsi que la durée médiane de neutropénie sévère (<500/mm^3) ont été de 7 jours), anémie, alopécie, nausées, vomissements, stomatites, diarrhées et asthénie.
La sévérité des effets indésirables du docétaxel peut être majorée lors de l'association avec d'autres cytotoxiques.

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

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

Les effets indésirables suivants ont été fréquemment observés avec docétaxel :

Affections du système nerveux :

L'apparition d'une neurotoxicité périphérique sévère nécessite une réduction de dose (cf. paragraphes 4.2 et 4.4).
Les signes neurosensoriels légers à modérés sont caractérisés par des paresthésies, des dysesthésies ou des sensations douloureuses à type de brûlure. Les manifestations neuromotrices sont principalement caractérisées par une faiblesse.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Les réactions au site d'injection étaient généralement mineures et se manifestaient par une hyperpigmentation, une inflammation, une rougeur ou une sécheresse de la peau, une phlébite ou une extravasation et une tuméfaction de la veine.
La rétention hydrique peut se traduire par un œdème périphérique et, moins fréquemment, un épanchement pleural, un épanchement péricardique, une ascite et une prise de poids. L'œdème périphérique débute généralement au niveau des membres inférieurs et peut se généraliser avec une prise de poids de 3 kg ou plus. La rétention hydrique est cumulative en incidence et en sévérité (cf. paragraphe 4.4).

Affections du système immunitaire :

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

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

Docétaxel Winthrop 100 mg/m² en monothérapie

Effets indésirables par système classe-organe	**Très fréquent ≥10% des patients**	**Fréquent ≥1 à <10% des patients**	**Peu fréquent ≥0,1 à <1% des patients**
Investigations		Elévation de la bilirubine (G3/4 <5%); Elévation des phosphatases alcalines (G3/4 <4%); Elévation des ASAT (G3/4 <3%); Elévation des ALAT (G3/4 <2%)	
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 0,7%)	Insuffisance cardiaque
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4: 76,4%); Anémie (G3/4: 8,9%); Neutropénie fébrile	Thrombopénie (G4: 0,2%)	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3: 4,1%); Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 4%) ; Dysgueusie (sévère 0,07%)		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée (sévère : 2,7%)		
Affections gastro-intestinales	Stomatite (G3/4: 5,3%); Diarrhée (G3/4: 4%); Nausées (G3/4: 4%); Vomissements (G3/4: 3%)	Constipation (sévère: 0,2%); Douleur abdominale (sévère: 1%); Hémorragies gastro-intestinales (sévère: 0,3%)	Œsophagite (sévère: 0,4%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Réactions cutanées (G3/4: 5,9%); Altération des ongles (sévère : 2,6%)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (sévère : 1,4%)	Arthralgie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie		
Infections et infestations	Infections (G3/4: 5,7%; incluant septicémie et pneumonie, d'évolution fatale dans 1,7% des cas)	Infection associée à une neutropénie de grade 4 (G3/4: 4,6%)	

Effets indésirables par système classe-organe	Très fréquent ≥10% des patients	Fréquent ≥1 à <10% des patients	Peu fréquent ≥0,1 à <1% des patients
Affections vasculaires		Hypotension; Hypertension; Hémorragie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique (sévère: 6,5%); Asthénie (sévère: 11,2%); Douleurs	Réaction au site d'injection; Douleur thoracique d'origine non cardiaque (sévère: 0,4%)	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4: 5,3%)		

Affections hématologiques et du système lymphatique :
Rare : épisodes hémorragiques associés à des thrombopénies de grade 3/4.

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Très rare : 1 cas d'alopécie non réversible à la fin de l'étude. 73% des réactions cutanées ont été réversibles dans les 21 jours.

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

Docétaxel Winthrop 75 mg/m² en monothérapie

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

Docétaxel Winthrop 75 mg/m² en association avec la doxorubicine

Effets indésirables par système classe-organe	**Très fréquent ≥10% des patients**	**Fréquent ≥1 à <10% des patients**	**Peu fréquent ≥0,1 à <1% des patients**
Investigations		Augmentation de la bilirubine (G3/4<2,5%); Augmentation des phosphatases alcalines (G3/4<2,5%)	Augmentation des ASAT (G3/4<1%); Augmentation des ALAT (G3/4<1%)
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque; Arythmie (jamais sévère)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4: 91,7%); Anémie (G3/4: 9,4%); Neutropénie fébrile; Thrombopénie (G4: 0,8%)		
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3: 0,4%)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 0,4%)	
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 5%); Stomatite (G3/4: 7,8%); Diarrhée (G3/4: 6,2%); Vomissements (G3/4: 5%); Constipation		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Altération des ongles (sévère: 0,4%); Réactions cutanées (jamais sévères)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	
Infections et infestations	Infection (G3/4: 7,8%)		
Affections vasculaires			Hypotension
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (sévère : 8,1%); Rétention hydrique (sévère: 1.2%); Douleurs	Réactions au site d'injection	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (G3/4: 1,2%)	

Docétaxel Winthrop 75 mg/m² en association avec le cisplatine

Effets indésirables par système classe-organe	**Très fréquent ≥10% des patients**	**Fréquent ≥1 à <10% des patients**	**Peu fréquent ≥0,1 à <1% des patients**
Investigations		Augmentation de la bilirubine (G3/4: 2,1%); Augmentation des ALAT (G3/4 : 1,3%)	Augmentation des ASAT (G3/4 : 0,5%); Augmentation des phosphatases alcalines (G3/4 : 0,3%)
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 0,7%)	Insuffisance cardiaque
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4: 51,5%); Anémie (G3/4: 6,9%); Thrombopénie (G4:0,5%)	Neutropénie fébrile	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3: 3,7%); Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 2%)		
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 9,6%); Vomissements (G3/4: 7,6%); Diarrhée (G3/4: 6,4 %); Stomatite (G3/4: 2%)	Constipation	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Altération des ongles (sévère : 0,7%); Réactions cutanées (G3/4: 0,2%)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (sévère: 0,5%)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie		
Infections et infestations	Infection (G3/4: 5,7%)		
Affections vasculaires		Hypotension (G3/4: 0,7%)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (sévère : 9,9%); Rétention hydrique (sévère: 0,7%); Fièvre (G3/4: 1,2%)	Réactions au site d'injection; Douleurs	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4: 2,5%)		

Docétaxel Winthrop 100 mg/m² en association avec le trastuzumab

Effets indésirables par système classe-organe	**Très fréquent ≥10% des patients**	**Fréquent ≥1 à <10% des patients**
Investigations	Augmentation du poids	
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4: 32%); Neutropénie fébrile (incluant la neutropénie associée à de la fièvre et à l'utilisation d'antibiotiques) ou neutropénie avec sepsis	
Affections du système nerveux	Paresthésie; Céphalée; Dysgueusie; Hypoesthésie	
Affections oculaires	Augmentation du larmoiement ; Conjonctivite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Epistaxis; Douleurs pharyngo-laryngée; Rhinopharyngite; Dyspnée; Toux; Rhinorrhée	
Affections gastro-intestinales	Nausées; Diarrhée; Vomissements; Constipation; Stomatite; Dyspepsie; Douleurs abdominales	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Erythème; Rash; Altération des ongles	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie; Arthralgie; Douleurs des extrémités; Douleurs osseuses, Douleurs dorsales	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	
Affections vasculaires	Lymphoedème	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie; Œdème périphérique; Fièvre; Fatigue; Inflammation des muqueuses; Douleurs; syndrome pseudo-grippal; Douleur thoracique; Frissons	Léthargie
Affections psychiatriques	Insomnie	

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

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

Docétaxel Winthrop 75 mg/m² en association avec la capécitabine

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

Docétaxel Winthrop 75 mg/m² en association avec la prednisone ou la prednisolone

Effets indésirables par système classe-organe	**Très fréquent ≥10% des patients**	**Fréquent ≥1 à <10% des patients**
Affections cardiaques		Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (G3/4: 0,3%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4: 32%); Anémie (G3/4: 4,9%)	Thrombopénie; (G3/4: 0,6%); Neutropénie fébrile
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: 1,2%); Dysgueusie (G3/4: 0%)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 0%)
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement (G3/4: 0,6%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspnée (G3/4: 0,6%); Toux (G3/4: 0%)
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 2,4%); Diarrhée (G3/4: 1,2%); Stomatite/Pharyngite (G3/4: 0,9%); Vomissements (G3/4: 1,2%)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Altération des ongles (jamais sévère)	Eruption avec desquamation (G3/4: 0,3%)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie (G3/4: 0,3%); Myalgie (G3/4: 0,3%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 0,6%)	
Infections et infestations	Infection (G3/4: 3,3%)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue (G3/4: 3,9%); Rétention hydrique (sévère : 0,6%)	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (G3/4: 0,6%)

Docétaxel Winthrop 75 mg/m² en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide

Effets indésirables par système classe-organe	**Très fréquent ≥10% des patients**	**Fréquent ≥1 à <10% des patients**	**Peu fréquent ≥0,1 à <1% des patients**
Investigations	Perte ou prise de poids (G3/4: 0,3%)		
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 0,1%);	Insuffisance cardiaque congestive
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie (G3/4: 4,3%); Neutropénie (G3/4: 65,5%); Thrombopénie (G3/4: 2,0%); Neutropénie fébrile		
Affections du système nerveux	Dysgueusie (G3/4: 0.7%); Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: 0%)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 0%); Troubles neurocorticaux (G3/4: 0,3%); Troubles neurocerebelleux (G3/4: 0,1%)	Syncope (G3/4: 0%)
Affections oculaires		Larmoiement (G3/4: 0,1%); Conjonctivite (G3/4: 0,3%)	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux (G3/4: 0%)	
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 5,1%); Stomatite (G3/4: 7,1%); Vomissements (G3/4: 4,3%); Diarrhées (G3/4: 3,2%); Constipation (G3/4: 0,4%)	Douleurs abdominales (G3/4: 0,5%)	Colite/entérite/ perforation intestinale étendue
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Toxicité cutanée (G3/4: 0,7%); Altération des ongles (G3/4: 0,4%)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (G3/4: 0,8%); Arthralgie (G3/4: 0,4%)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 2,2%)		
Infections et infestations	Infection (G3/4: 3,2%); Infection neutropénique. Il n'y a pas eu de décès septique.		
Affections vasculaires	Vasodilatation (G3/4: 0.9%);	Hypotension (G3/4: 0%)	Phlébite (G3/4: 0%); Lymphoedème (G3/4: 0%)

Effets indésirables par système classe-organe	Très fréquent ≥10% des patients	Fréquent ≥1 à <10% des patients	Peu fréquent ≥0,1 à <1% des patients
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (G3/4: 11%); Fièvre (G3/4: 1,2%); Œdème périphérique (G3/4: 0,4%)		
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4: 1,1%)		
Affections des organes de reproduction et du sein	Aménorrhée		

Affections cardiaques :
Une insuffisance cardiaque congestive (2,3% avec un suivi médian de 70 mois) a également été rapportée. Une patiente dans chaque bras est décédée d'une insuffisance cardiaque.

Affections du système nerveux :
Sur 73 patientes ayant présenté une neuropathie sensitive périphérique à la fin de la chimiothérapie, les troubles neurosensoriels persistaient encore chez 9 patientes après un suivi médian de 55 mois.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Sur les 687 patientes ayant présenté une alopécie à la fin de la chimiothérapie, l'alopécie persistait encore chez 22 patientes après un suivi médian de 55 mois.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Sur les 112 patientes ayant présenté un œdème périphérique à la fin de la chimiothérapie, l'œdème périphérique persistait encore chez 18 patientes après un suivi médian de 55 mois.

Affections des organes de reproduction et du sein :
Sur les 233 patientes ayant présenté une aménorrhée à la fin de la chimiothérapie, l'aménorrhée persistait encore chez 133 patientes après un suivi médian de 55 mois.

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

Effets indésirables par système classe-organe	**Très fréquent ≥10% des patients**	**Fréquent ≥1 à <10% des patients**
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 1,0%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie (G3/4: 20,9%); Neutropénie (G3/4: 83,2%); Thrombopénie (G3/4: 8,8%); Neutropénie fébrile	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: 8,7%)	Vertiges (G3/4: 2,3%); Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 1,3%)
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement (G3/4: 0%)
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Troubles de l'audition (G3/4: 0%)
Affections gastro-intestinales	Diarrhée (G3/4: 19,7%); Nausées (G3/4: 16%); Stomatite (G3/4: 23,7%); Vomissements (G3/4: 14,3%)	Constipation (G3/4: 1.0 %); Douleurs gastro-intestinales (G3/4: 1,0%); Œsophagite/dysphagie/ odynophagie (G3/4: 0,7%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (G3/4: 4,0%)	Rash, démangeaison (G3/4: 0,7%); Altération des ongles (G3/4: 0,7%); Desquamation (G3/4: 0%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 11,7%)	
Infections et infestations	Infection neutropénique; Infection (G3/4: 11,7%)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Léthargie (G3/4: 19,0%); Fièvre (G3/4: 2,3%); Rétention hydrique (sévère/menaçant le pronostic vital: 1%)	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4: 1,7%)	

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

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

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX323)

Effets indésirables par système classe-organe	**Très fréquent ≥10% des patients**	**Fréquent ≥1 à <10 % des patients**	**Peu fréquent ≥0,1 à <1% des patients**
Investigations		Augmentation du poids	
Affections cardiaques		Ischémie myocardique (G3/4: 1,7%)	Arythmie (G3/4: 0,6%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4: 76,3%) ; Anémie (G3/4: 9,2%) ; Thrombopénie (G3/4: 5,2%)	Neutropénie fébrile	
Affection du système nerveux	Dysgueusie/Parosmie ; Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: 0,6%)	Vertige	
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement ; Conjonctivite	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Troubles de l'audition	
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 0,6%) ; Stomatite (G3/4: 4,0%) ; Diarrhées (G3/4: 2,9%) ; Vomissements (G3/4: 0,6%)	Constipation ; Œsophagite/dysphagie/ odynophagie (G3/4 : 0,6%) ; Douleur abdominale ; Dyspepsie ; Hémorragie gastro-intestinale (G3/4: 0,6%)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (G3/4: 10,9%)	Rash avec prurit ; Peau sèche ; Desquamation (G3/4: 0,6%)	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgies (G3/4: 0,6%)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4 : 0,6%)		
Infections et infestations	Infections (G3/4: 6,3%) ; Infections neutropéniques		
Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes)		Douleur cancéreuse (G3/4: 0,6%)	
Affections vasculaires		Troubles veineux (G3/4 : 0,6%)	

Effets indésirables par système classe-organe	Très fréquent ≥10% des patients	Fréquent ≥1 à <10 % des patients	Peu fréquent ≥0,1 à <1% des patients
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Léthargie (G3/4 : 3,4%) ; Fièvre (G3/4: 0,6%) ; Rétention hydrique ; Œdème		
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (jamais sévère)	

- Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX324)

Effets indésirables par système classe-organe	Très fréquent ≥10% des patients	Fréquent ≥1 à <10 % des patients	Peu fréquent ≥0,1 à <1% des patients
Investigations	Perte de poids		Augmentation du poids
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 2,0%)	Ischémie myocardique
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4: 83,5%); anémie (G3/4 : 12,4%); thrombopénie (G3/4: 4,0%) Neutropénie fébrile		
Affections du système nerveux	Dysgueusie/parosmie (G3/4: 0,4%); Neuropathie sensitive périphérique (G3/4 : 1,2%)	Vertiges (G3/4: 2,0%) ; Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 0,4%)	
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement	Conjonctivite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Trouble de l'audition (G3/4 : 1,2%)		
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 13,9%); Stomatite (G3/4: 20,7%); Vomissements (G3/4: 8,4%); Diarrhées (G3/4: 6,8%); Oesophagite/dysphagie / odynophagie (G3/4: 12,0%); Constipation (G3/4 : 0,4%)	Dyspepsie (G3/4: 0,8%) ; Douleurs gastro-intestinales (G3/4 : 1,2%) ; Hémorragie gastro-intestinale (G3/4: 0,4%)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutanée	Alopécie (G3/4 : 4,0%) ; Rash avec prurit	Peau sèche ; Desquamation	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgies (G3/4: 0,4%)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 12,0%)		
Infections et infestations	Infection (G3/4: 3,6%)	Infection avec neutropénie	

Effets indésirables par système classe-organe	Très fréquent ≥10% des patients	Fréquent ≥1 à <10 % des patients	Peu fréquent ≥0,1 à <1% des patients
Tumeurs bénignes, malignes et non précisé (incluant kystes et polypes)		Douleur cancéreuse (G3/4: 1,2%)	
Affections vasculaires			Troubles veineux
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Léthargie (G3/4: 4,0%) ; Fièvre (G3/4: 3,6%) ; Rétention hydrique (G3/4: 1,2%) ; Oedèmes (G3/4: 1,2%)		
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité

Autres effets indésirables observés après la mise sur le marché :

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

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

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

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

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

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

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
De très rares cas de lupus érythémateux cutané et d'éruptions bulleuses tel qu'un érythème polymorphe, un syndrome de Stevens-Johnson, un syndrome de Lyell, ont été rapportés avec le docétaxel. Dans certains cas, d'autres facteurs concomitants peuvent avoir contribué au développement

de ces effets. Des modifications cutanées de type sclérodermie généralement précédées par un lymphoedème périphérique ont été rapportées avec le docétaxel.

Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes) :
De très rares cas de leucémies myéloïdes aigües et de syndromes myélodysplasiques ont été rapportés avec le docétaxel en association avec d'autres antinéoplasiques et/ou une radiothérapie.

Affections vasculaires :
Des effets thrombo-emboliques veineux ont rarement été rapportés.

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

Affections du système immunitaire :
Quelques cas de chocs anaphylactiques parfois fatals ont été rapportés.

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

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés Pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : cytostatique - Code ATC : L01CD 02

Données précliniques

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

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

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

Données cliniques

Cancer du sein

Docétaxel Winthrop en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide : traitement adjuvant

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

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

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

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

Docétaxel Winthrop en monothérapie

Deux études comparatives randomisées de phase III ont été conduites chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique. Elles ont été réalisées respectivement chez 326 patientes en échec d'un agent alkylant et chez 392 patientes en échec d'une anthracycline. Dans ces études cliniques, le

docétaxel a été administré selon le schéma posologique recommandé de 100 mg/m² toutes les 3 semaines.

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

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

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

Une étude ouverte multicentrique randomisée de phase III a été réalisée pour comparer docétaxel en monothérapie au paclitaxel dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patients ayant reçu préalablement une chimiothérapie à base d'anthracycline. Un total de 449 patients ont été randomisés pour recevoir, soit 100 mg/m² de docétaxel en monothérapie en perfusion d'une heure, soit 175 mg/m² de paclitaxel en perfusion de 3 heures. Les deux traitements ont été administrés toutes les trois semaines.
Sans modifier l'objectif primaire (taux de réponse global : 32% vs 25%, p = 0,10), le docétaxel a prolongé le temps médian jusqu'à progression (24,6 vs 15,6 semaines ; p <0,01) et la survie médiane (15,3 vs 12,7 mois ; p = 0,03),
Plus d'effets indésirables de grade 3/4 ont été observés dans le bras docétaxel en monothérapie (55,4%) par rapport au bras paclitaxel (23,0%).

Docétaxel Winthrop en association à la doxorubicine

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

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

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

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

Docétaxel Winthrop en association avec le trastuzumab

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

Paramètres	docétaxel plus trastuzumab[1] n = 92	docétaxel n = 94
Taux de réponse (IC 95%)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durée médiane de la réponse (mois) (IC 95%)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Temps médian jusqu'à progression (mois) (IC 95%)	10.6 (7,6-12,9)	5.7 (5,0-6,5)
Durée médiane de survie (mois) (IC 95%)	30,5[2] (26,8-na)	22,1[2] (17,6-28,9)

"na" indique qu'il n'a pas pu être estimé ou qu'il n'a pas encore été atteint.
[1] Analyse de toute la population (en intention de traiter)
[2] Médiane de survie estimée

Docétaxel Winthrop en association avec la capécitabine

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

<u>*Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules*</u>

Patients ayant reçu une chimiothérapie antérieure avec ou sans radiothérapie

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

était également significativement supérieure avec le docétaxel (40%) comparés aux meilleurs traitements palliatifs (16%).
L'utilisation d'analgésiques morphiniques ($p < 0,01$), d'analgésiques non morphiniques ($p < 0,01$), d'autres traitements liés aux pathologies ($p = 0,06$) et de radiothérapie ($p < 0,01$) étaient moindre chez les patients traités par docétaxel à la dose de 75 mg/m² comparé à ceux traités par les meilleurs traitements palliatifs.
Le taux de réponse global était de 6,8% chez les patients évaluables, et la durée médiane des réponses était de 26,1 semaines.

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

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

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

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

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

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

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

Cancer de la prostate

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

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

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

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

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

† test log rank stratifié
**Seuil de signification statistique = 0,0175*
***PSA: antigène spécifique de la prostate*

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

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

Adénocarcinome gastrique

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

Au total 445 patients avec un indice de performance de Karnofsky >70 ont reçu soit :
- docétaxel (T) 75 mg/m² à J1 en association avec cisplatine (C) 75 mg/m² à J1 et 5-fluorouracile (F) 750 mg/m² par jour pendant 5 jours ;
- cisplatine (C) 100 mg/m² à J1 et 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m² par jour pendant 5 jours.

La durée d'un cycle de traitement était de 3 semaines pour le bras TCF et 4 semaines pour le bras CF. Le nombre médian de cycles administrés par patient était de 6 (intervalle : 1-16) pour le bras TCF comparé à 4 (intervalle : 1-12) pour le bras CF.
Le critère principal de cette étude était le temps jusqu'à progression. La réduction du risque de progression était de 32,1% et était associé à un temps jusqu'à progression significativement plus long (p = 0,0004) en faveur du bras TCF.

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

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

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

* test log rank stratifié

Des analyses en sous groupe en fonction de l'âge, du sexe et de la race ethnique étaient en faveur du bras TCF par rapport au bras CF.
Une analyse actualisée de la survie réalisée avec un suivi médian de 41,6 mois a montré que la différence en faveur du bras TCF n'est alors plus statistiquement significative et que le bénéfice du bras TCF sur le bras CF se situe nettement entre le 18ème et le 30ème mois de suivi.
Globalement, la qualité de vie et le bénéfice clinique étaient en faveur d'une amélioration pour le bras TCF.
Le temps écoulé jusqu'à détérioration définitive de 5% de l'état de santé global déterminé par le questionnaire de qualité de vie (QLQ C30) (p = 0,0121) ainsi que le temps écoulé jusqu'à l'aggravation définitive de l'indice de performance de Karnofsky (p = 0,0088) étaient plus long dans le bras TCF par rapport bras CF.

Cancers des Voies Aéro-digestives supérieures

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX323)

L'efficacité et la tolérance du docétaxel en traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures (VADS) ont été évaluées au cours d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert (TAX 323). Dans cette étude, 358 patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS, localement avancé et inopérable, et un état général (échelle OMS) de 0 ou 1, étaient randomisés dans l'un des deux bras de traitement. Les patients du bras docétaxel ont reçu du docétaxel (T) 75 mg/m^2 suivi de cisplatine (P) 75 mg/m^2 suivi de 5-fluorouracile (F) 750 mg/m^2/jour en perfusion continue pendant 5 jours. Ce schéma était administré toutes les 3 semaines à raison de 4 cycles sous réserve qu'une réponse au moins mineure (≥ 25% de réduction de la taille bidimensionnelle de la tumeur) ait été observée après 2 cycles. Les patients dont la tumeur n'a

pas progressé à la fin de la chimiothérapie ont débuté entre 4 et 7 semaines après celle-ci une radiothérapie (RT) d'une durée de 7 semaines, conformément aux recommandations en vigueur dans les centres participants (TPF/RT). Les patients du bras comparateur ont reçu du cisplatine (P) 100 mg/m^2 suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m^2/jour en perfusion continue pendant 5 jours. Ce schéma était administré toutes les 3 semaines à raison de 4 cycles sous réserve qu'une réponse au moins mineure (≥ 25 % de réduction de la taille bidimensionnelle de la tumeur) ait été observée après 2 cycles.
Les patients dont la tumeur n'a pas progressée à la fin de la chimiothérapie, ont débuté entre 4 et 7 semaines après celle-ci, une radiothérapie (RT) d'une durée de 7 semaines, conformément aux recommandations en vigueur dans les centres participants (PF/RT). La radiothérapie locorégionale est réalisée soit par radiothérapie conventionnelle (1,8 Gy–2,0 Gy par jour, 5 jours par semaine, pour une dose totale de 66 à 70 G), soit par radiothérapie accélérée/hyperfractionnée (2 fois par jour, avec un minimum de 6 heures entre 2 séances, 5 jours par semaine). Un total de 70 Gy était recommandé pour la radiothérapie accélérée et 74 Gy pour la radiothérapie hyperfractionnée.

Une chirurgie était autorisée après la chimiothérapie, avant ou après la radiothérapie.
Les patients dans le bras TPF ont reçu une prophylaxie antibiotique par ciprofloxacine 500 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 10 jours, en commençant le 5ème jour de chaque cycle ou équivalent.
La survie sans progression (SSP), critère principal de cette étude, a été significativement plus longue dans le bras TPF par rapport au bras PF, p = 0,0042 (médiane : 11,4 mois versus 8,3 mois respectivement) avec un suivi global médian de 33,7 mois.
La survie globale médiane a été également significativement plus longue dans le bras TPF par rapport au bras PF (18,6 mois versus 14,5 mois respectivement) avec une réduction relative du risque de mortalité de 28%, p = 0,0128. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau ci-dessous.

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

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

Risque relatif	0,72
(95% IC)	(0,52-0,99)
**valeur de p	0,0457

Un risque relatif inférieur à 1 est en faveur de docétaxel+cisplatine+5-FU
* Modèle de Cox (Ajustement sur le Performance Status (échelle OMS), la localisation de la tumeur primitive et le stade clinique T et N)
** Test Logrank
*** Test du Chi²

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

Paramètres de bénéfices cliniques
Les paramètres de bénéfices cliniques de l'échelle d'évaluation de l'état physique PSS HN, spécifique des cancers des voies aéro-digestives supérieures et mesurant l'intelligibilité de la voix, la capacité de manger en public et à s'alimenter normalement, étaient significativement en faveur du bras TPF par rapport au bras PF.
Le temps médian avant détérioration de l'état général (échelle OMS) était significativement plus long dans le bras TPF par rapport au bras PF. Le score d'intensité de la douleur était amélioré dans les deux bras, ce qui montre une prise en charge adéquate de la douleur.

- Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX324)

L'efficacité et la tolérance du docétaxel en traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des voies aérodigestives supérieures (VADS) ont été évaluées au cours d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert (TAX324). Dans cette étude, 501 patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des VADS et un état général (échelle OMS) de 0 ou 1, étaient randomisés dans l'un des deux bras de traitement. La population de l'étude incluait des patients dont la tumeur était techniquement non résécable, des patients avec une faible probabilité de curabilité chirurgicale et des patients destinés à une préservation d'organe. L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance s'est intéressée exclusivement aux critères de survie ; le succès d'une préservation d'organe n'a pas été formellement évalué. Les patients du bras docétaxel ont reçu du docétaxel (T) 75 mg/m^2 en perfusion intraveineuse à J1 suivi de cisplatine (P) 100 mg/m^2 administré en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m^2/jour en perfusion intraveineuse continue de J1 à J4. Les cycles étaient répétés toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Tous les patients n'ayant pas présenté de progression de la maladie devaient recevoir une chimioradiothérapie (CRT) conformément au protocole (TPF/CRT). Les patients du bras comparateur ont reçu du cisplatine (P) 100 mg/m^2 à J1 en perfusion intraveineuse de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m^2/jour en perfusion intraveineuse continue de J1 à J5. Les cycles étaient répétés toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Tous les patients n'ayant pas présenté de progression de la maladie devaient recevoir une chimioradiothérapie (CRT) conformément au protocole (PF/CRT).
Les patients des deux bras de traitement devaient recevoir 7 semaines de CRT à l'issue de la chimiothérapie d'induction, avec un intervalle minimum de 3 semaines et pas plus de 8 semaines après le début du dernier cycle (de J22 à J56 du dernier cycle). Durant la radiothérapie, du carboplatine (AUC 1,5) était administré de façon hebdomadaire en perfusion intraveineuse d'une heure pour un maximum de 7 doses. L'irradiation était délivrée au moyen d'un équipement à mégavoltage utilisant un fractionnement conventionnel (2 Gy par jour, 5 jours par semaine pendant 7 semaines et pour une dose totale 70-72 Gy). La chirurgie du site primitif de la tumeur et/ou du cou pouvait être envisagée à tout moment à l'issue de la CRT. Tous les patients du bras docétaxel de l'étude ont reçu une prophylaxie antibiotique. La survie globale (SG), critère d'évaluation principal de cette étude, était significativement plus longue (test du log-rank, p = 0,0058) dans le bras contenant le docétaxel que dans le bras PF (SG médiane : 70,6 mois versus 30,1 mois respectivement), avec une réduction de 30% du risque de mortalité comparé au bras PF (risque relatif (RR) = 0,70, intervalle de confiance à 95% (95% IC) = 0,54-0,90) et un suivi global médian de 41,9 mois. La survie sans progression (SSP), critère d'évaluation secondaire, a montré une réduction de 29% du risque de progression ou de décès et une amélioration de 22 mois de la SSP médiane (35,5 mois pour TPF et 13,1 mois pour PF). La

significativité statistique était atteinte avec un RR = 0,71 ; 95%IC 0,56-0,90 ; log-rank test, p = 0,004. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau ci-dessous.

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

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

Un risque relatif inférieur à 1 est en faveur de docétaxel +cisplatine+5-fluorouracile
* test du log-rank non ajusté
** test Log-rank non ajusté, non ajusté pour les comparaisons multiples
*** test du Chi², non ajusté pour les comparaisons multiples
NA Non atteint

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel ont été évalués chez des patients cancéreux après administration d'une dose de 20 à 115 mg/m^2, dans des essais de phase I. La cinétique du docétaxel est indépendante de la dose et correspond à un modèle à trois compartiments, avec des demi-vies de 4 mn, 36 mn et 11,1 heures pour les phases α, ß et γ, respectivement. La phase tardive est due en partie à une sortie relativement lente du docétaxel du compartiment périphérique. Après administration d'une dose de 100 mg/m^2, sous forme d'une perfusion d'une heure, la concentration plasmatique moyenne atteint 3,7 µg/ml, avec une aire sous la courbe (AUC) de 4,6 h.µg/ml. Les valeurs moyennes de la clairance totale et du volume de distribution à l'équilibre étaient respectivement égales à 21 l/h/m^2 et 113 l. Les variations interindividuelles de la clairance totale étaient approximativement de 50%. Le docétaxel se lie à plus de 95% aux protéines plasmatiques.

Une étude portant sur le docétaxel marqué au C^{14} a été menée chez trois sujets cancéreux. Le docétaxel a été éliminé en sept jours dans l'urine et les fèces, après un processus de métabolisme oxydatif lié au cytochrome P-450 du groupement ester tert-butylique. L'excrétion urinaire et fécale correspondait respectivement à 6 et 75% de la radioactivité administrée. Environ 80% de la radioactivité retrouvée dans les fèces est excrétée au cours des 48 premières heures sous forme de métabolites inactifs (un métabolite principal et trois métabolites secondaires) et de très faibles quantités de produit inchangé.

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

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

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

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

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Le docétaxel s'est révélé mutagène dans les tests du micronoyau et d'aberration chromosomique *in vitro* sur des cellules CHO K_1 ainsi que dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris. Ni le test d'Ames ni l'essai de mutation génique CHO/HGPRT n'ont mis en évidence un effet mutagène du produit. Ces résultats concordent avec l'activité pharmacologique du docétaxel.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Flacon de solution à diluer :
polysorbate 80.

Flacon de solvant :
éthanol à 95%
eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

- 2 ans
- Solution de prémélange : la solution de prémélange contient 10 mg/ml de docétaxel et doit être utilisée immédiatement après reconstitution; cependant la stabilité physico-chimique de cette solution de prémélange conservée entre +2°C et +8°C ou à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) a été démontrée sur une période de 8 heures.
- Solution à perfuser : la solution à perfuser doit être administrée dans les 4 heures à température ambiante (ne dépassant pas 25°C).

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver à une température dépassant 25°C ou inférieure à 2°C.
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque barquette thermoformée contient :
- un flacon unidose de solution à diluer et,
- un flacon unidose de solvant.

Flacon de Docétaxel Winthrop 20 mg, solution à diluer pour perfusion:

Flacon en verre (type I) incolore de 7 ml avec un bouchon recouvert d'une capsule verte.

Ce flacon contient 0,5 ml d'une solution de docétaxel à la concentration de 40 mg/ml dans du polysorbate 80 (volume de remplissage: 24,4 mg/0,61 ml). Ce volume de remplissage a été établi pendant le développement de Docétaxel Winthrop pour compenser les pertes liquidiennes pendant la préparation du prémélange dues à la formation de mousse, à l'adhésion sur la paroi du flacon et au "volume mort". Ce surremplissage permet d'assurer qu'après dilution avec la totalité du flacon de solvant accompagnant le flacon de Docétaxel Winthrop que le volume minimal extractible de prémélange de 2 ml contient 10 mg/ml de docétaxel, ce qui correspond à la quantité indiquée de 20 mg par flacon.

Flacon de solvant :

Flacon en verre (type I) incolore de 7 ml avec un bouchon recouvert d'une capsule transparente.

Le flacon de solvant contient 1,5 ml d'une solution à 13% m/m d'une solution d'éthanol à 95% dans de l'eau pour préparations injectables (volume de remplissage: 1,98 ml). L'ajout de la totalité du contenu du flacon du solvant au flacon de Docétaxel Winthrop 20 mg, solution à diluer pour perfusion assure au prémélange une concentration de 10 mg/ml en docétaxel.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Docétaxel Winthrop est un agent antinéoplasique et, comme tous les autres composés potentiellement toxiques, doit être manipulé et préparé avec précautions. L'emploi de gants est recommandé.

En cas de contact cutané avec la préparation à diluer, le prémélange ou la solution à perfuser, il convient de rincer immédiatement et soigneusement la peau à l'eau et au savon. En cas de contact d'une muqueuse avec la préparation à diluer, le prémélange ou la solution à perfuser, il convient de laver immédiatement la région souillée, à grande eau.

Préparation pour l'administration intraveineuse

a) Préparation du prémélange de Docétaxel Winthrop (10 mg de docétaxel/ml)

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

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

Injecter la totalité du contenu de la seringue dans le flacon de Docétaxel Winthrop correspondant.

Sortir l'aiguille et la seringue et mélanger manuellement par renversements répétés pendant au moins 45 secondes. Ne pas agiter.

Laisser reposer le flacon de solution de prémélange pendant 5 minutes à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) et vérifier ensuite que la solution est claire et limpide. (La formation de mousse est normale même après 5 minutes en raison de la présence de polysorbate 80 dans la composition du médicament).

La solution de prémélange contient 10 mg/ml de docétaxel et doit être utilisée immédiatement après reconstitution ; cependant la stabilité physico-chimique de cette solution de prémélange conservée entre +2°C et +8°C ou à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) a été démontrée sur une période de 8 heures.

b) Préparation de la solution à perfuser

Plus d'un flacon de prémélange peut être nécessaire pour obtenir la dose prescrite à un patient. En tenant compte de la posologie requise pour le patient exprimée en mg, extraire de façon aseptique, le volume correspondant de solution de prémélange contenant 10 mg/ml de docétaxel du nombre approprié de flacons de solution de prémélange à l'aide d'une seringue graduée munie d'une aiguille. Par exemple une posologie de 140 mg en docétaxel demandera 14 ml de solution de prémélange.

Injecter la quantité de volume de la solution de prémélange dans une poche ou un flacon pour perfusion de 250 ml contenant soit une solution glucosée à 5% soit une solution de chlorure de sodium à 0,9%.

Si une dose supérieure à 200 mg en docétaxel est nécessaire, utiliser une quantité plus importante de vecteur de perfusion de sorte qu'une concentration en docétaxel de 0,74 mg/ml ne soit pas dépassée.

Mélanger manuellement la poche ou le flacon de perfusion par rotation manuelle.

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

Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, la solution de prémélange et la solution à perfuser de Docétaxel Winthrop doivent être contrôlées visuellement avant toute utilisation et les solutions contenant un précipité doivent être éliminées.

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

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

Aventis Pharma S.A., 20 avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, France

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/384/001

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

Date de première autorisation : 20 avril 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Docétaxel Winthrop 80 mg, solution à diluer et solvant pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon unidose de Docétaxel Winthrop 80 mg, solution à diluer contient du docétaxel sous forme trihydratée correspondant à 80 mg de docétaxel (anhydre). La solution visqueuse contient 40 mg/ml de docétaxel (anhydre).

Excipient : chaque flacon unidose de solvant contient 13% (m/m) d'éthanol à 95% dans de l'eau pour préparations injectables.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion.
La solution à diluer se présente sous forme d'une solution visqueuse, limpide, jaune à jaune marron.
Le solvant est une solution incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer du sein

Docétaxel Winthrop en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire.

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

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

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

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

Cancer du poumon non à petites cellule*s*

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

Docétaxel Winthrop en association au cisplatine est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas

reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.

Cancer de la prostate

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

Cancer gastrique

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

Cancer des voies aéro-digestives supérieure*s*

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie recommandée **:**

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

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

Cancer du sein :

Dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable présentant un envahissement ganglionnaire, la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m^2 administrée 1 heure après 50 mg/m^2 de doxorubicine et 500 mg/m^2 de cyclophosphamide, toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (cf. Ajustement posologique).
Pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, la posologie recommandée du docétaxel en monothérapie est de 100 mg/m^2. En première ligne, le docétaxel à la dose recommandée de 75 mg/m² est associé à la doxorubicine (50 mg/m²).

En association au trastuzumab, la posologie recommandée de docétaxel est de 100 mg/m^2 toutes les 3 semaines, associé au trastuzumab administré toutes les semaines. Dans l'étude pivotale, la première perfusion de docétaxel a été effectuée le lendemain de la première administration de trastuzumab. Les cures suivantes de docétaxel ont été administrées immédiatement après la fin de la perfusion du trastuzumab si la dose précédente de trastuzumab avait été bien tolérée. Pour la posologie et le mode d'administration du trastuzumab, voir le résumé des caractéristiques du produit.

En association à la capécitabine, la posologie recommandée du docétaxel est de 75 mg/m^2 toutes les trois semaines, associé à 1250 mg/m^2 de capécitabine deux fois par jour (dans les 30 minutes qui

suivent un repas) pendant deux semaines suivi d'une période sans traitement d'une semaine. Pour le calcul de la dose de capécitabine en fonction de la surface corporelle, voir le résumé des caractéristiques du produit de la capécitabine.

Cancer du poumon non à petites cellules :

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

Cancer de la prostate :

La posologie recommandée du docétaxel est de 75 mg/m^2. La prednisone ou la prednisolone orale est administrée en continu, à raison de 5 mg deux fois par jour (cf. paragraphe 5.1).

Cancer gastrique :

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

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

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX323)

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

- Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX324)

Dans le traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des voies aéro-digestives supérieures (VADS) (non résécable techniquement, faible probabilité de curabilité chirurgicale ou préservation d'organe), la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m^2 en perfusion intraveineuse de 1 heure à J1, suivi de cisplatine à la posologie de 100 mg/m^2 en perfusion de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile 1000 mg/m^2/jour en perfusion continue de J1 à J4. Ce schéma est administré toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Après la chimiothérapie, les patients doivent être traités par chimioradiothérapie.

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

Ajustement posologique :

Généralités

Le docétaxel ne doit pas être administré tant que le nombre de neutrophiles est inférieur à 1500/mm^3. Chez les patientes ayant présenté, pendant le traitement par le docétaxel, une neutropénie fébrile, un nombre de polynucléaires neutrophiles <500/mm^3 pendant plus d'une semaine, des réactions cutanées sévères ou répétées ou une neuropathie périphérique sévère, la dose de docétaxel doit être réduite de 100 mg/m^2 à 75 mg/m^2 et/ou de 75 à 60 mg/m^2. Si ces réactions persistent à 60 mg/m², le traitement doit être interrompu.

Traitement adjuvant du cancer du sein

Dans l'étude pivotale, chez les patientes qui ont reçu un traitement adjuvant pour leur cancer du sein et qui ont présenté une neutropénie compliquée (incluant une neutropénie prolongée, une neutropénie fébrile ou une infection), il a été recommandé d'utiliser le G CSF à titre prophylactique (ex : du 4ème au 11ème jour) pour tous les cycles suivants. Les patientes qui ont continué à présenter cet effet devaient rester sous G-CSF et la dose de docétaxel devait être diminuée à 60 mg/m^2.
Toutefois, en pratique clinique, une neutropénie peut survenir plus tôt. De ce fait, l'utilisation de G-CSF devrait donc être considérée en fonction du risque neutropénique de la patiente et des recommandations en vigueur. Pour les patientes présentant une stomatite de grade 3 ou 4, la dose de docétaxel devrait être diminuée à 60 mg/m^2.

En association avec le cisplatine:

Chez les patients ayant reçu une dose initiale de docétaxel à 75 mg/m² en association au cisplatine, pour lesquels le nadir du nombre des plaquettes lors de la cure précédente était <25000/mm^3, ou présentant une neutropénie fébrile, ou des toxicités sévères non hématologiques, la dose de docétaxel doit être réduite à 65 mg/m² lors des cycles suivants. Pour l'ajustement posologique du cisplatine, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant.

En association avec la capécitabine:

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

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

En association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile :

Si un épisode de neutropénie compliquée (fébrile, prolongée ou infection neutropénique) survient malgré l'utilisation de G-CSF, la posologie de docétaxel devra être réduite de 75 à 60 mg/m².
Si d'autres épisodes de neutropénie compliquée surviennent, la posologie de docétaxel devra être réduite de 60 à 45 mg/m².
En cas de thrombopénie de grade 4, la posologie de docétaxel devra être réduite de 75 à 60 mg/m².
Les administrations suivantes de docétaxel ne devront reprendre que si le nombre de polynucléaires neutrophiles est >1500/mm^3 et le nombre de plaquettes est >100 000/mm^3. Si ces toxicités hématologiques persistent le traitement devra être arrêté (cf. paragraphe 4.4).
En cas de toxicités, les ajustements posologiques des patients recevant du docétaxelen association avec

le cisplatine et le 5-fluorouracile (5-FU) sont les suivantes :

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

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

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

Populations à risque :

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

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

Sujets âgés : Au vu des données de pharmacocinétique de population, aucune précaution particulière n'est à prendre chez le sujet âgé.
En association avec la capécitabine, il est recommandé de réduire à 75% la dose initiale de capécitabine chez les sujets âgés de 60 ans ou plus (se reporter au résumé des caractéristiques du produit de capécitabine).

4.3 Contre-indications

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

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

Le docétaxel ne doit pas être administré chez la femme enceinte ou qui allaite.

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Hématologie

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

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

Chez les patients traités par docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (protocole TCF), l'administration de G-CSF en prophylaxie permet de réduire la fréquence des neutropénies fébriles et des infections neutropéniques. Les patients traités selon le protocole TCF devront recevoir du G-CSF en prophylaxie pour diminuer le risque de survenue de neutropénies compliquées (neutropénie fébrile, prolongée ou infection neutropénique).
Les patients traités selon le protocole TCF devront faire l'objet d'une surveillance attentive (cf. paragraphes 4.2 et 4.8).

Réactions d'hypersensibilité

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

Réactions cutanées

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

Rétention hydrique

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

Patients avec insuffisance hépatique

Chez les patients traités par le docétaxel à 100 mg/m^2 en monothérapie et présentant des taux de transaminases (ALAT et/ou ASAT) supérieurs à 1,5 fois la LSN ainsi que des taux sériques de phosphatases alcalines supérieurs à 2,5 fois la LSN, le risque de développer des effets indésirables sévères tels que décès toxiques, incluant septicémies et hémorragies gastro-intestinales qui peuvent être fatales, neutropénie fébrile, infections, thrombocytopénies, stomatites et asthénie, est augmenté. En conséquence, la dose recommandée de docétaxel chez les patients ayant un bilan de la fonction hépatique élevé (BFH) est de 75 mg/m^2 et un bilan de la fonction hépatique (BFH) doit être fait en début de traitement et avant chaque cure (cf. paragraphe 4.2).
Chez les patients avec une bilirubinémie >LSN et/ou des ALAT et ASAT 3,5 fois supérieures à la LSN avec des phosphatases alcalines supérieures à 6 fois la LSN, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne devrait pas être administré sauf s'il est strictement indiqué.
Dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile, l'étude pivotale a exclu les patients présentant un taux de transaminases (ASAT et/ou ALAT) >1,5 fois la LSN associé à des phosphatases alcalines>2,5 fois la LSN et un taux de bilirubine >1 fois la LSN : en conséquence pour ces patients, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne devrait pas être administré sauf si il est strictement indiqué.
On ne dispose d'aucune donnée sur les insuffisants hépatiques traités par le docétaxel en association dans les autres indications.

Patients avec insuffisance rénale

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

Système nerveux

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

Toxicité cardiaque

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

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

Divers

Des mesures contraceptives doivent être prises en cours de traitement et poursuivies au moins trois mois après la fin de la cure.

Précautions particulières pour l'utilisation en traitement adjuvant du cancer du sein
Neutropénie compliquée
Chez les patientes ayant présenté une neutropénie compliquée (une neutropénie prolongée, une neutropénie fébrile ou une infection), l'utilisation de G- CSF et une réduction de dose devraient être envisagées (cf. paragraphe 4.2).

Effets gastro-intestinaux
Des symptômes tels que douleurs et sensibilité abdominales précoces, fièvre, diarrhée, avec ou sans neutropénie, peuvent être des manifestations précoces d'une toxicité gastro-intestinale sévère et doivent être évalués et traités rapidement.
Insuffisance cardiaque congestive
Les patientes doivent être surveillées pour des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive pendant le traitement et pendant la période de suivi.
Leucémie
Chez les femmes traitées par docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide (TAC), le risque de développer une myelodysplasie secondaire ou une leucémie myéloïde nécessite un suivi hématologique.
Patientes présentant au moins 4 ganglions envahis
Le rapport bénéfice/risque de TAC chez les patientes ayant au moins 4 ganglions envahis n'a pas été complètement déterminé par l'analyse intermédiaire (cf. paragraphe 5.1.)
Sujets âgés
Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation du docétaxel en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide chez des patientes de plus de 70 ans.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Grossesse et allaitement

L'innocuité du docétaxel n'a pas été établie chez la femme enceinte. Le docétaxel s'est révélé embryotoxique et fœtotoxique chez le lapin et le rat, et réduire la fertilité chez le rat. Comme d'autres médicaments cytotoxiques, le docétaxel peut entraîner des dommages fœtaux quand il est administré à la femme enceinte. Par conséquent, le docétaxel ne doit pas être administré chez la femme enceinte. Les femmes en âge de procréer sous docétaxel doivent éviter toute grossesse et informer immédiatement le médecin si elles venaient à être enceintes.

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

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

Ces événements ont été décrits en utilisant les Critères Communs de Toxicité NCI (grade 3 = G3 ; grade 3 4 = G3/4 ; grade 4 = G4) ainsi que les termes COSTART. Les fréquences sont définies comme : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1000, <1/100) ; rare (≥1/10

000, <1/1000) ; très rare (<1/10000).

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

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de l'utilisation du docétaxel en monothérapie sont : neutropénie (réversible et non cumulative ; la médiane d'apparition du nadir ainsi que la durée médiane de neutropénie sévère (<500/mm^3) ont été de 7 jours), anémie, alopécie, nausées, vomissements, stomatites, diarrhées et asthénie.
La sévérité des effets indésirables du docétaxel peut être majorée lors de l'association avec d'autres cytotoxiques.

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

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

Les effets indésirables suivants ont été fréquemment observés avec docétaxel:

Affections du système nerveux :

L'apparition d'une neurotoxicité périphérique sévère nécessite une réduction de dose (cf. paragraphes 4.2 et 4.4).
Les signes neurosensoriels légers à modérés sont caractérisés par des paresthésies, des dysesthésies ou des sensations douloureuses à type de brûlure. Les manifestations neuromotrices sont principalement caractérisées par une faiblesse.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Les réactions au site d'injection étaient généralement mineures et se manifestaient par une hyperpigmentation, une inflammation, une rougeur ou une sécheresse de la peau, une phlébite ou une extravasation et une tuméfaction de la veine.
La rétention hydrique peut se traduire par un œdème périphérique et, moins fréquemment, un épanchement pleural, un épanchement péricardique, une ascite et une prise de poids. L'œdème périphérique débute généralement au niveau des membres inférieurs et peut se généraliser avec une prise de poids de 3 kg ou plus. La rétention hydrique est cumulative en incidence et en sévérité (cf. paragraphe 4.4).

Affections du système immunitaire :

Des réactions d'hypersensibilité sont généralement survenues dans les minutes qui suivaient le début

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

Docétaxel Winthrop 100 mg/m² en monothérapie

Effets indésirables par système classe-organe	**Très fréquent ≥10% des patients**	**Fréquent ≥1 à <10% des patients**	**Peu fréquent ≥0.1 à <1% des patients**
Investigations		Elévation de la bilirubine (G3/4 <5%); Elévation des phosphatases alcalines (G3/4 <4%); Elévation des ASAT (G3/4 <3%); Elévation des ALAT (G3/4 <2%)	
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 0,7%)	Insuffisance cardiaque
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4: 76,4%); Anémie (G3/4: 8,9%); Neutropénie fébrile	Thrombopénie (G4: 0,2%)	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3: 4,1%); Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 4%) ; Dysgueusie (sévère : 0,07%)		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée (sévère: 2,7%)		
Affections gastro-intestinales	Stomatite (G3/4: 5,3%); Diarrhée (G3/4: 4%); Nausées (G3/4: 4%); Vomissements (G3/4: 3%)	Constipation (sévère : 0,2%); Douleur abdominale (sévère : 1%); Hémorragies gastro-intestinales (sévère : 0,3%)	Œsophagite (sévère: 0,4%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Réactions cutanées (G3/4: 5,9%); Altération des ongles (sévère : 2,6%)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (sévère : 1,4%)	Arthralgie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie		
Infections et infestations	Infections (G3/4: 5,7%; incluant septicémie et	Infection associée à une neutropénie de grade 4	

Effets indésirables par système classe-organe	Très fréquent ≥10% des patients	Fréquent ≥1 à <10% des patients	Peu fréquent ≥0.1 à <1% des patients
	pneumonie, d'évolution fatale dans 1,7% des cas)	(G3/4: 4,6%)	
Affections vasculaires		Hypotension; Hypertension; Hémorragie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique (sévère: 6,5%) ; Asthénie (sévère: 11,2%); Douleurs	Réaction au site d'injection; Douleur thoracique d'origine non cardiaque (sévère: 0,4%)	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4: 5,3%)		

Affections hématologiques et du système lymphatique :
Rare : épisodes hémorragiques associés à des thrombopénies de grade 3/4.

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Très rare : 1 cas d'alopécie non réversible à la fin de l'étude. 73% des réactions cutanées ont été réversibles dans les 21 jours.

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

Docétaxel Winthrop 75 mg/m² en monothérapie

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

Docétaxel Winthrop 75 mg/m² en association avec la doxorubicine

Effets indésirables par système classe-organe	**Très fréquent ≥10% des patients**	**Fréquent ≥1 à <10% des patients**	**Peu fréquent ≥0,1 à <1% des patients**
Investigations		Augmentation de la bilirubine (G3/4 <2,5%); Augmentation des phosphatases alcalines (G3/4 <2,5%)	Augmentation des ASAT (G3/4 <1%); Augmentation des ALAT (G3/4 <1%)
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque; Arythmie (jamais sévère)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4: 91,7%); Anémie (G3/4: 9,4%); Neutropénie fébrile; Thrombopénie (G4: 0,8%)		
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3: 0,4%)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 0,4%)	
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 5%); Stomatite (G3/4: 7,8%); Diarrhée (G3/4: 6,2%); Vomissements (G3/4: 5%); Constipation		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Altération des ongles (sévère 0,4%); Réactions cutanées (jamais sévères)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	
Infections et infestations	Infection (G3/4: 7,8%)		
Affections vasculaires			Hypotension
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (sévère : 8,1%); Rétention hydrique (sévère : 1.2%); Douleurs	Réactions au site d'injection	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (G3/4: 1,2%)	

Docétaxel Winthrop 75 mg/m² en association avec le cisplatine

Effets indésirables par système classe-organe	**Très fréquent ≥10% des patients**	**Fréquent ≥1 à <10% des patients**	**Peu fréquent ≥0,1 à <1% des patients**
Investigations		Augmentation de la bilirubine (G3/4: 2,1%); Augmentation des ALAT (G3/4 : 1,3%)	Augmentation des ASAT (G3/4 : 0,5%); Augmentation des phosphatases alcalines (G3/4 : 0,3%)
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 0,7%)	Insuffisance cardiaque
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4: 51,5%); Anémie (G3/4: 6,9%); Thrombopénie (G4:0,5%)	Neutropénie fébrile	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3: 3,7%); Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 2%)		
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 9,6%); Vomissements (G3/4: 7,6%); Diarrhée (G3/4: 6,4%); Stomatite (G3/4: 2%)	Constipation	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Altération des ongles (sévère : 0,7%); Réactions cutanées (G3/4: 0,2%)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (sévère : 0,5%)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie		
Infections et infestations	Infection (G3/4: 5,7%)		
Affections vasculaires		Hypotension (G3/4: 0,7%)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (sévère : 9,9%); Rétention hydrique (sévère : 0,7%); Fièvre (G3/4: 1,2%)	Réactions au site d'injection; Douleurs	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4: 2,5%)		

Docétaxel Winthrop 100 mg/m² en association avec le trastuzumab

Effets indésirables par système classe-organe	**Très fréquent ≥10% des patients**	**Fréquent ≥1 à <10% des patients**
Investigations	Augmentation du poids	
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4: 32%); Neutropénie fébrile (incluant la neutropénie associée à de la fièvre et à l'utilisation d'antibiotiques) ou neutropénie avec sepsis;	
Affections du système nerveux	Paresthésie; Céphalée; Dysgueusie; Hypoesthésie	
Affections oculaires	Augmentation du larmoiement ; Conjonctivite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Epistaxis; Douleurs pharyngo-laryngée; Rhinopharyngite; Dyspnée; Toux; Rhinorrhée	
Affections gastro-intestinales	Nausées; Diarrhée; Vomissements; Constipation; Stomatite; Dyspepsie; Douleurs abdominales	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Erythème; Rash; Altération des ongles	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie; Arthralgie; Douleurs des extrémités; Douleurs osseuses, Douleurs dorsales	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	
Affections vasculaires	Lymphoedème	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie; Œdème périphérique; Fièvre; Fatigue; Inflammation des muqueuses; Douleurs; syndrome pseudo-grippal; Douleur thoracique; Frissons	Léthargie
Affections psychiatriques	Insomnie	

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

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

Docétaxel Winthrop 75 mg/m² en association avec la capécitabin***e***

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

Docétaxel Winthrop 75 mg/m² en association avec la prednisone ou la prednisolone

Effets indésirables par système classe-organe	**Très fréquent ≥ 10% des patients**	**Fréquent ≥ 1 à < 10% des patients**
Affections cardiaques		Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (G3/4: 0,3%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4: 32%); Anémie (G3/4: 4.9%)	Thrombopénie; (G3/4: 0,6%); Neutropénie fébrile
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: 1,2%); Dysgueusie (G3/4: 0%)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 0%)
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement (G3/4: 0,6%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspnée (G3/4: 0,6%); Toux (G3/4: 0%)
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 2,4%); Diarrhée (G3/4: 1,2%); Stomatite/Pharyngite (G3/4: 0,9%); Vomissements (G3/4: 1,2%)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Altération des ongles (jamais sévère)	Eruption avec desquamation (G3/4: 0,3%)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie (G3/4: 0,3%); Myalgie (G3/4: 0,3%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 0,6%)	
Infections et infestations	Infection (G3/4: 3,3%)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue (G3/4: 3,9%); Rétention hydrique (sévère : 0,6%)	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (G3/4: 0,6%)

Docétaxel Winthrop 75 mg/m² en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide

Effets indésirables par système classe-organe	**Très fréquent ≥10% des patients**	**Fréquent ≥1 à <10% des patients**	**Peu fréquent ≥0,1 à <1% des patients**
Investigations	Perte ou prise de poids (G3/4: 0,3%)		
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 0,1%);	Insuffisance cardiaque congestive
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie (G3/4: 4,3%); Neutropénie (G3/4: 65,5%); Thrombopénie (G3/4: 2,0%); Neutropénie fébrile		
Affections du système nerveux	Dysgueusie (G3/4: 0.7%); Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: 0%)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 0%); Troubles neurocorticaux (G3/4: 0,3%); Troubles neurocerebelleux (G3/4: 0,1%)	Syncope (G3/4: 0%)
Affections oculaires		Larmoiement (G3/4: 0,1%); Conjonctivite (G3/4: 0,3%)	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux (G3/4: 0%)	
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 5,1%); Stomatite (G3/4: 7,1%); Vomissements (G3/4: 4,3%); Diarrhées (G3/4: 3,2%); Constipation (G3/4: 0,4%)	Douleurs abdominales (G3/4: 0,5%)	Colite/entérite/ perforation intestinale étendue
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Toxicité cutanée (G3/4: 0,7%); Altération des ongles (G3/4: 0,4%)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (G3/4: 0,8%); Arthralgie (G3/4: 0,4%)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 2,2%)		
Infections et infestations	Infection (G3/4: 3,2%); Infection neutropénique. Il n'y a pas eu de décès septique.		
Affections vasculaires	Vasodilatation (G3/4: 0.9%)	Hypotension (G3/4: 0%)	Phlébite (G3/4: 0%); Lymphœdème (G3/4: 0%)

Effets indésirables par système classe-organe	Très fréquent ≥10% des patients	Fréquent ≥1 à <10% des patients	Peu fréquent ≥0,1 à <1% des patients
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (G3/4: 11%); Fièvre (G3/4: 1,2%); Œdème périphérique (G3/4: 0,4%)		
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4: 1,1%)		
Affections des organes de reproduction et du sein	Aménorrhée		

Affections cardiaques :
Une insuffisance cardiaque congestive (2,3% avec un suivi médian de 70 mois) a également été rapportée. Une patiente dans chaque bras est décédée d'une insuffisance cardiaque.

Affections du système nerveux :
Sur 73 patientes ayant présenté une neuropathie sensitive périphérique à la fin de la chimiothérapie, les troubles neurosensoriels persistaient encore chez 9 patientes après un suivi médian de 55 mois.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Sur les 687 patientes ayant présenté une alopécie à la fin de la chimiothérapie, l'alopécie persistait encore chez 22 patientes après un suivi médian de 55 mois.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Sur les 112 patientes ayant présenté un oedème périphérique à la fin de la chimiothérapie, l'œdème périphérique persistait encore chez 18 patientes après un suivi médian de 55 mois.

Affections des organes de reproduction et du sein :
Sur les 233 patientes ayant présenté une aménorrhée à la fin de la chimiothérapie, l'aménorrhée persistait encore chez 133 patientes après un suivi médian de 55 mois.

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

Effets indésirables par système classe-organe	**Très fréquent ≥10% des patients**	**Fréquent ≥1 à <10% des patients**
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 1,0%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie (G3/4: 20,9%); Neutropénie (G3/4: 83,2%); Thrombopénie (G3/4: 8,8%); Neutropénie fébrile	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: 8,7%)	Vertiges (G3/4: 2,3%); Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 1,3%)
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement (G3/4: 0%)
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Troubles de l'audition(G3/4: 0%)
Affections gastro-intestinales	Diarrhée (G3/4: 19,7%); Nausées (G3/4: 16%); Stomatite (G3/4: 23,7%); Vomissements (G3/4: 14,3%)	Constipation (G3/4: 1.0%); Douleurs gastro-intestinales (G3/4: 1,0%); Oesophagite/dysphagie/odynophagie (G3/4: 0,7%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (G3/4: 4,0%)	Rash, démangeaison (G3/4: 0,7%); Altération des ongles (G3/4: 0,7%); Desquamation (G3/4: 0%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 11,7%)	
Infections et infestations	Infection neutropénique; Infection (G3/4: 11,7%)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Léthargie (G3/4: 19,0%); Fièvre (G3/4: 2,3%); Rétention hydrique (sévère/menaçant le pronostic vital: 1%)	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4: 1,7%)	

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

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

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX323)

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

Effets indésirables par système classe-organe	Très fréquent ≥10% des patients	Fréquent ≥1 à <10% des patients	Peu fréquent ≥0,1 à <1% des patients
	Rétention hydrique ; Œdème		
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (jamais sévère)	

- Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX324)

Effets indésirables par système classe-organe	Très fréquent ≥10% des patients	Fréquent ≥1 à <10 % des patients	Peu fréquent ≥0,1 à <1% des patients
Investigations	Perte de poids		Augmentation du poids
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 2,0%)	Ischémie myocardique
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G3/4: 83,5%); anémie (G3/4 : 12,4%); thrombopénie (G3/4: 4,0%) Neutropénie fébrile		
Affections du système nerveux	Dysgueusie/parosmie (G3/4: 0,4%); Neuropathie sensitive périphérique (G3/4 : 1,2%)	Vertiges (G3/4: 2,0%) ; Neuropathie motrice périphérique (G3/4 : 0,4%)	
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement	Conjonctivite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Trouble de l'audition (G3/4 : 1,2%)		
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 13,9%); Stomatite (G3/4: 20,7%); Vomissements (G3/4: 8,4%); Diarrhées (G3/4: 6,8%); Oesophagite/dysphagie / odynophagie (G3/4: 12,0%); Constipation (G3/4 : 0,4%)	Dyspepsie (G3/4: 0,8%) ; Douleurs gastro-intestinales (G3/4 : 1,2%) ; Hémorragie gastro-intestinale (G3/4: 0,4%)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutanée	Alopécie (G3/4 : 4,0%) ; Eruption prurigineuse	Peau sèche ; Desquamation	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgies (G3/4: 0,4%)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 12,0%)		
Infections et infestations	Infection (G3/4: 3,6%)	Infection avec neutropénie	

Effets indésirables par système classe-organe	Très fréquent ≥10% des patients	Fréquent ≥1 à <10 % des patients	Peu fréquent ≥0,1 à <1% des patients
Tumeurs bénignes, malignes et non précisé (incluant kystes et polypes)		Douleur cancéreuse (G3/4: 1,2%)	
Affections vasculaires			Troubles veineux
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Léthargie (G3/4: 4,0%) ; Fièvre (G3/4: 3,6%) ; Rétention hydrique (G3/4: 1,2%) ; Oedèmes (G3/4: 1,2%)		
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité

Autres effets indésirables observés après la mise sur le marché

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

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

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

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

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

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

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
De très rares cas de lupus érythémateux cutané et d'éruptions bulleuses tel qu'un érythème polymorphe, un syndrome de Stevens-Johnson, un syndrome de Lyell, ont été rapportés avec le docétaxel. Dans certains cas, d'autres facteurs concomitants peuvent avoir contribué au développement

de ces effets. Des modifications cutanées de type sclérodermie généralement précédées par un lymphoedème périphérique ont été rapportées avec le docétaxel.

Tumeurs bénignes et malignes(incluant kystes et polypes) :
De très rares cas de leucémies myéloïdes aigües et de syndromes myélodysplasiques ont été rapportés avec le docétaxel en association avec d'autres antinéoplasiques et/ou une radiothérapie.

Affections vasculaires :
Des effets thrombo-emboliques veineux ont rarement été rapportés.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Des phénomènes de réactivation de réaction radique ont été rarement rapportés.
Les cas de rétention hydrique n'étaient pas accompagnés d'épisodes aigus d'oligurie ou d'hypotension. Une déshydratation et un oedème pulmonaire ont rarement été rapportés.

Affections du système immunitaire :
Quelques cas de chocs anaphylactiques parfois fatals ont été rapportés.

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

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés Pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : cytostatique - Code ATC : L01CD 02

Données pré cliniques

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

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

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

Données cliniques

Cancer du sein

Docétaxel Winthrop en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide : traitement adjuvant

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

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

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

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

Docétaxel Winthrop en monothérapie

Deux études comparatives randomisées de phase III ont été conduites chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique. Elles ont été réalisées respectivement chez 326 patientes en échec d'un agent alkylant et chez 392 patientes en échec d'une anthracycline. Dans ces études cliniques, le

docétaxel a été administré selon le schéma posologique recommandé de 100 mg/m² toutes les 3 semaines.

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

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

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

Une étude ouverte multicentrique randomisée de phase III a été réalisée pour comparer docétaxel en monothérapie au paclitaxel dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patients ayant reçu préalablement une chimiothérapie à base d'anthracycline. Un total de 449 patients ont été randomisés pour recevoir, soit 100 mg/m² de docétaxel en monothérapie en perfusion d'une heure, soit 175 mg/m² de paclitaxel en perfusion de 3 heures . Les deux traitements ont été administrés toutes les trois semaines.
Sans modifier l'objectif primaire (taux de réponse global :32% vs 25%, p = 0,10), le docétaxel a prolongé le temps médian jusqu'à progression (24,6 vs 15,6 semaines ; p < 0,01) et la survie médiane (15,3 vs 12,7 mois ; p = 0,03),
Plus d'effets indésirables de grade 3/4 ont été observés dans le bras docétaxel en monothérapie (55,4%) par rapport au bras paclitaxel (23,0%).

Docétaxel Winthrop en association à la doxorubicine

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

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

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

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

Docétaxel Winthrop en association avec le trastuzumab

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

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

"na" indique qu'il n'a pas pu être estimé ou qu'il n'a pas encore été atteint.
[1] Analyse de toute la population (en intention de traiter)
[2] Médiane de survie estimée

Docétaxel Winthrop en association avec la capécitabine

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

Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules

Patients ayant reçu une chimiothérapie antérieure avec ou sans radiothérapie

Lors d'une étude de phase III conduite chez des patients préalablement traités, le temps jusqu'à progression (12,3 semaines versus 7 semaines) et la survie globale étaient significativement supérieurs pour le docétaxel à la dose de 75 mg/m² comparé aux meilleurs traitements palliatifs. La survie à 1 an était également significativement supérieure avec le docétaxel (40%) comparés aux meilleurs traitements palliatifs (16%).
L'utilisation d'analgésiques morphiniques ($p<0,01$), d'analgésiques non morphiniques ($p<0,01$), d'autres traitements liés aux pathologies ($p = 0,06$) et de radiothérapie ($p<0,01$) étaient moindre chez les patients traités par docétaxel à la dose de 75 mg/m² comparé à ceux traités par les meilleurs traitements palliatifs.
Le taux de réponse global était de 6,8% chez les patients évaluables, et la durée médiane des réponses était de 26,1 semaines.

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

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

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

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

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

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

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

Cancer de la prostate

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

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

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

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

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

† test log rank stratifié

*Seuil de signification statistique = 0,0175

***PSA: antigène spécifique de la prostate*

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

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

Adénocarcinome gastrique

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

Au total 445 patients avec un indice de performance de Karnofsky >70 ont reçu soit :
- docétaxel (T) 75 mg/m² à J1 en association avec cisplatine (C) 75 mg/m² à J1 et 5-fluorouracile (F) 750 mg/m² par jour pendant 5 jours ;
- cisplatine (C) 100 mg/m² à J1 et 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m² par jour pendant 5 jours.

La durée d'un cycle de traitement était de 3 semaines pour le bras TCF et 4 semaines pour le bras CF.
Le nombre médian de cycles administrés par patient était de 6 (intervalle : 1-16) pour le bras TCF comparé à 4 (intervalle : 1-12) pour le bras CF.
Le critère principal de cette étude était le temps jusqu'à progression. La réduction du risque de progression était de 32,1% et était associé à un temps jusqu'à progression significativement plus long (p = 0,0004) en faveur du bras TCF.

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

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

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

* test log rank stratifié

Des analyses en sous groupe en fonction de l'âge, du sexe et de la race ethnique étaient en faveur du bras TCF par rapport au bras CF.
Une analyse actualisée de la survie réalisée avec un suivi médian de 41,6 mois a montré que la différence en faveur du bras TCF n'est alors plus statistiquement significative et que le bénéfice du bras TCF sur le bras CF se situe nettement entre le 18ème et le 30ème mois de suivi.
Globalement, la qualité de vie et le bénéfice clinique étaient en faveur d'une amélioration pour le bras TCF.
Le temps écoulé jusqu'à détérioration définitive de 5% de l'état de santé global déterminé par le questionnaire de qualité de vie (QLQ C30) (p = 0,0121) ainsi que le temps écoulé jusqu'à l'aggravation définitive de l'indice de performance de Karnofsky (p = 0,0088) étaient plus long dans le bras TCF par rapport bras CF.

Cancers des Voies Aéro-digestives supérieures

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX323)

L'efficacité et la tolérance du docétaxel en traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures (VADS) ont été évaluées au cours d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert (TAX 323). Dans cette étude, 358 patients présentant un carcinome épidermoïde, localement avancé et inopérable, des VADS et un état général (échelle OMS) de 0 ou 1, étaient randomisés dans l'un des deux bras de traitement. Les patients du bras docétaxel ont reçu du docétaxel (T) 75 mg/m^2 suivi de cisplatine (P) 75 mg/m^2 suivi de 5-fluorouracile (F) 750 mg/m^2/jour en perfusion continue pendant 5 jours. Ce schéma était administré toutes les 3 semaines à raison de 4 cycles sous réserve qu'une réponse au moins mineure (≥ 25% de réduction de la taille bidimensionnelle de la tumeur) ait été observée après 2 cycles. Les patients dont la tumeur n'a pas progressé à la fin de la chimiothérapie ont débuté entre 4 et 7 semaines après celle-ci une radiothérapie (RT) d'une durée de 7 semaines, conformément aux recommandations en vigueur dans les centres participants (TPF/RT). Les patients du bras comparateur ont reçu du cisplatine (P) 100 mg/m^2 suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m^2/jour en perfusion continue pendant 5 jours. Ce schéma était administré toutes les 3 semaines à raison de 4 cycles sous réserve qu'une réponse au moins mineure (≥ 25 % de réduction de la taille bidimensionnelle de la tumeur) ait été observée après 2 cycles.
Les patients dont la tumeur n'a pas progressée à la fin de la chimiothérapie, ont débuté entre 4 et 7 semaines après celle-ci, une radiothérapie (RT) d'une durée de 7 semaines, conformément aux recommandations en vigueur dans les centres participants (PF/RT). La radiothérapie locorégionale est réalisée soit par radiothérapie conventionnelle (1,8 Gy – 2,0 Gy par jour, 5 jours par semaine, pour une dose totale de 66 à 70 Gy), soit par radiothérapie accélérée/hyperfractionnée (2 fois par jour, avec un minimum de 6 heures entre 2 séances, 5 jours par semaine). Un total de 70 Gy était recommandé pour la radiothérapie accélérée et 74 Gy pour la radiothérapie hyperfractionnée.

Une chirurgie était autorisée après la chimiothérapie, avant ou après la radiothérapie.
Les patients dans le bras TPF ont reçu une prophylaxie antibiotique par ciprofloxacine 500 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 10 jours, en commençant le 5ème jour de chaque cycle ou équivalent.
La survie sans progression (SSP), critère principal de cette étude, a été significativement plus longue dans le bras TPF par rapport au bras PF, p = 0,0042 (médiane : 11,4 mois versus 8,3 mois respectivement) avec un suivi global médian de 33,7 mois.
La survie globale médiane a été également significativement plus longue dans le bras TPF par rapport au bras PF (18,6 mois versus 14,5 mois respectivement) avec une réduction relative du risque de mortalité de 28%, p = 0,0128. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau ci-dessous.

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

Critère d'évaluation	docétaxel **+ Cis + 5 FU** **n = 177**	**Cis + 5 FU** **n = 181**
Médiane de survie sans progression (mois) (95% IC)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Risque relatif ajusté (95% IC) *valeur de p	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Médiane de survie (mois) (95% IC)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Risque relatif (95% IC) ** valeur de p	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Réponse objective à la chimiothérapie (%) (95% IC)	67,8 (60,4-74.6)	53,6 (46,0-61,0)
*** valeur de p	0,006	
Réponse objective au traitement [chimiothérapie +/- radiothérapie](%) (95% IC)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***valeur de p	0,006	
Durée médiane de réponse au traitement [chimiothérapie +/- radiothérapie (mois) (95% IC)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Risque relatif (95% IC) **valeur de p	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Un risque relatif inférieur à 1 est en faveur de docétaxel +cisplatine+5-FU
* Modèle de Cox (Ajustement sur le Performance Status (échelle OMS), la localisation de la tumeur primitive et le stade clinique T et N)
** Test Logrank
*** Test du Chi²

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

Paramètres de bénéfices cliniques
Les paramètres de bénéfices cliniques de l'échelle d'évaluation de l'état physique PSS-HN, spécifique des cancers des voies aéro-digestives supérieures et mesurant l'intelligibilité de la voix, la capacité de manger en public et à s'alimenter normalement, étaient significativement en faveur du bras TPF par rapport au bras PF.
Le temps médian avant détérioration de l'état général (échelle OMS) était significativement plus longue dans le bras TPF par rapport au bras PF. Le score d'intensité de la douleur était amélioré dans les deux bras, ce qui montre une prise en charge adéquate de la douleur.

- Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX324)

L'efficacité et la tolérance du docétaxel en traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des voies aérodigestives supérieures (VADS) ont été évaluées au cours d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert (TAX324). Dans cette étude, 501 patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des VADS et un état général (échelle OMS) de 0 ou 1, étaient randomisés dans l'un des deux bras de traitement. La population de l'étude incluait des patients dont la tumeur était techniquement non résécable, des patients avec une faible probabilité de curabilité chirurgicale et des patients destinés à une préservation d'organe. L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance s'est intéressée exclusivement aux critères de survie ; le succès d'une préservation d'organe n'a pas été formellement évalué. Les patients du bras docétaxel ont reçu du docétaxel (T) 75 mg/m^2 en perfusion intraveineuse à J1 suivi de cisplatine (P) 100 mg/m^2 administré en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m^2/jour en perfusion intraveineuse continue de J1 à J4. Les cycles étaient répétés toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Tous les patients n'ayant pas présenté de progression de la maladie devaient recevoir une chimioradiothérapie (CRT) conformément au protocole (TPF/CRT). Les patients du bras comparateur ont reçu du cisplatine (P) 100 mg/m^2 à J1 en perfusion intraveineuse de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m^2/jour en perfusion intraveineuse continue de J1 à J5. Les cycles étaient répétés toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Tous les patients n'ayant pas présenté de progression de la maladie devaient recevoir une chimioradiothérapie (CRT) conformément au protocole (PF/CRT).

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

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

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

Un risque relatif inférieur à 1 est en faveur de docétaxel +cisplatine+5-fluorouracile
* test du log-rank non ajusté
** test Log-rank non ajusté, non ajusté pour les comparaisons multiples
*** test du Chi², non ajusté pour les comparaisons multiples
NA Non atteint

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel ont été évalués chez des patients cancéreux après administration d'une dose de 20 à 115 mg/m^2, dans des essais de phase I. La cinétique du docétaxel est indépendante de la dose et correspond à un modèle à trois compartiments, avec des demi-vies de 4 mn, 36 mn et 11,1 heures pour les phases α, ß et γ, respectivement. La phase tardive est due en partie à une sortie relativement lente du docétaxel du compartiment périphérique. Après administration d'une dose de 100 mg/m^2, sous forme d'une perfusion d'une heure, la concentration plasmatique moyenne atteint 3,7 µg/ml, avec une aire sous la courbe (AUC) de 4,6 h.µg/ml. Les valeurs moyennes de la clairance totale et du volume de distribution à l'équilibre étaient respectivement égales à 21 l/h/m^2 et 113 l. Les variations interindividuelles de la clairance totale étaient approximativement de 50%. Le docétaxel se lie à plus de 95% aux protéines plasmatiques.

Une étude portant sur le docétaxel marqué au C^{14} a été menée chez trois sujets cancéreux. Le docétaxel a été éliminé en sept jours dans l'urine et les fèces, après un processus de métabolisme oxydatif lié au cytochrome P-450 du groupement ester tert-butylique. L'excrétion urinaire et fécale correspondait respectivement à 6 et 75% de la radioactivité administrée. Environ 80% de la radioactivité retrouvée dans les fèces est excrétée au cours des 48 premières heures sous forme de métabolites inactifs (un métabolite principal et trois métabolites secondaires) et de très faibles quantités de produit inchangé.

Une analyse pharmacocinétique a été réalisée sur une population de 577 patients. Les paramètres pharmacocinétiques estimés à l'aide du modèle étaient très proches de ceux qui avaient été déduits des essais de phase I. Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel n'ont pas varié en fonction de l'âge

ni du sexe. Chez quelques sujets (n = 23) présentant une élévation modérée des taux d'ALAT et/ou d'ASAT (≥1,5 fois la LSN) et des taux de phosphatases alcalines (≥2,5 fois la LSN), la clairance corporelle totale moyenne a diminué de 27% (cf. paragraphe 4.2). La clairance du docétaxel n'était pas modifiée chez les sujets présentant une rétention hydrique faible à modérée et il n'y a aucune donnée disponible chez les sujets ayant une rétention hydrique sévère.

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

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

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

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Le docétaxel s'est révélé mutagène dans les tests du micronoyau et d'aberration chromosomique *in vitro* sur des cellules CHO K_1 ainsi que dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris. Ni le test d'Ames ni l'essai de mutation génique CHO/HGPRT n'ont mis en évidence un effet mutagène du produit. Ces résultats concordent avec l'activité pharmacologique du docétaxel.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Flacon de solution à diluer :
Polysorbate 80.

Flacon de solvant :
éthanol à 95%
eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

- 3 ans
- Solution de prémélange : la solution de prémélange contient 10 mg/ml de docétaxel et doit être utilisée immédiatement après reconstitution; cependant la stabilité physico-chimique de cette solution de prémélange conservée entre +2°C et +8°C ou à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) a été démontrée sur une période de 8 heures.
- Solution à perfuser : la solution à perfuser doit être administrée dans les 4 heures à température ambiante (ne dépassant pas 25°C).

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver à une température dépassant 25°C ou inférieure à 2°C.
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque barquette thermoformée contient :
- un flacon unidose solution à diluer et,
- un flacon unidose de solvant.

Flacon de Docétaxel Winthrop 80 mg, solution à diluer pour perfusion :

Flacon en verre (type I) incolore de 15 ml avec un bouchon recouvert d'une capsule rouge.

Ce flacon contient 2 ml d'une solution de docétaxel à la concentration de 40 mg/ml dans du polysorbate 80 (volume de remplissage : 94,4 mg/2,36 ml). Ce volume de remplissage a été établi pendant le développement de Docétaxel Winthrop pour compenser les pertes liquidiennes pendant la préparation du prémélange dues à la formation de mousse, à l'adhésion sur la paroi du flacon et au "volume mort". Ce surremplissage permet d'assurer qu'après dilution avec la totalité du flacon de solvant accompagnant le flacon de Docétaxel Winthrop que le volume minimal extractible de prémélange de 8 ml contient 10 mg/ml de docétaxel, ce qui correspond à la quantité indiquée de 80 mg par flacon.

Flacon de solvant :

Flacon en verre (type I) incolore de 15 ml avec un bouchon recouvert d'une capsule transparente.

Le flacon de solvant contient 6 ml d'une solution à 13% m/m d'une solution d'éthanol à 95% dans de l'eau pour préparations injectables (volume de remplissage : 7,33 ml). L'ajout de la totalité du contenu du flacon du solvant au flacon du Docétaxel Winthrop 80 mg, solution à diluer pour perfusion assure au prémélange une concentration de 10 mg/ml en docétaxel.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Docétaxel Winthrop est un agent antinéoplasique et, comme tous les autres composés potentiellement toxiques, doit être manipulé et préparé avec précautions. L'emploi de gants est recommandé.

En cas de contact cutané avec la préparation à diluer, le prémélange ou la solution à perfuser, il convient de rincer immédiatement et soigneusement la peau à l'eau et au savon. En cas de contact d'une muqueuse avec la préparation à diluer, le prémélange ou la solution à perfuser, il convient de laver immédiatement la région souillée, à grande eau.

Préparation pour l'administration intraveineuse

a) Préparation du prémélange de Docétaxel Winthrop (10 mg de docétaxel/ml)

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

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

Injecter la totalité du contenu de la seringue dans le flacon de Docétaxel Winthrop correspondant.

Sortir l'aiguille et la seringue et mélanger manuellement par renversements répétés pendant au moins 45 secondes. Ne pas agiter.

Laisser reposer le flacon de solution de prémélange pendant 5 minutes à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) et vérifier ensuite que la solution est claire et limpide. (La formation de mousse est normale même après 5 minutes en raison de la présence de polysorbate 80 dans la composition du médicament).

La solution de prémélange contient 10 mg/ml de docétaxel et doit être utilisée immédiatement après reconstitution ; cependant la stabilité physico-chimique de cette solution de pré-mélange conservée entre +2°C et +8°C ou à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) a été démontrée sur une période de 8 heures.

b) Préparation de la solution à perfuser

Plus d'un flacon de prémélange peut être nécessaire pour obtenir la dose prescrite à un patient. En tenant compte de la posologie requise pour le patient exprimée en mg, extraire de façon aseptique, le volume correspondant de solution de prémélange contenant 10 mg/ml de docétaxel du nombre approprié de flacons de solution de prémélange à l'aide d'une seringue graduée munie d'une aiguille. Par exemple une posologie de 140 mg en docétaxel demandera 14 ml de solution de prémélange.

Injecter la quantité de volume de la solution de prémélange dans une poche ou un flacon pour perfusion de 250 ml contenant soit une solution glucosée à 5% soit une solution de chlorure de sodium à 0,9%.

Si une dose supérieure à 200 mg en docétaxel est nécessaire, utiliser une quantité plus importante de vecteur de perfusion de sorte qu'une concentration en docétaxel de 0,74 mg/ml ne soit pas dépassée.

Mélanger manuellement la poche ou le flacon de perfusion par rotation manuelle.

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

Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, la solution de prémélange et la solution à perfuser de Docétaxel Winthrop doivent être contrôlées visuellement avant toute utilisation et les solutions contenant un précipité doivent être éliminées.

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

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

Aventis Pharma S.A., 20 avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, France

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/384/002

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

Date de première autorisation : 20 avril 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Docetaxel Winthrop 20 mg/1 ml, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution à diluer contient 20 mg de docétaxel sous forme trihydratée.

Un flacon de 1 ml de solution à diluer contient 20 mg de docétaxel.

Excipient : chaque flacon de solution à diluer contient 0,5 ml d'éthanol anhydre (395 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.
La solution à diluer se présente sous forme d'une solution jaune pâle à jaune marron.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer du sein

Docétaxel Winthrop en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire.

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

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

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

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

Cancer du poumon non à petites cellules

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

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

Cancer de la prostate

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

Cancer gastrique

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

Cancer des voies aéro-digestives supérieures

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie recommandée :

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

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

Cancer du sein :
Dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable présentant un envahissement ganglionnaire, la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m^2 administrée 1 heure après 50 mg/m^2 de doxorubicine et 500 mg/m^2 de cyclophosphamide, toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (cf. Ajustement posologique).
Pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, la posologie recommandée du docétaxel en monothérapie est de 100 mg/m^2. En première ligne, le docétaxel à la dose recommandée de 75 mg/m² est associé à la doxorubicine (50 mg/m²).

En association au trastuzumab, la posologie recommandée de docétaxel est de 100 mg/m^2 toutes les 3 semaines, associé au trastuzumab administré toutes les semaines. Dans l'étude pivotale, la première perfusion de docétaxel a été effectuée le lendemain de la première administration de trastuzumab. Les cures suivantes de docétaxel ont été administrées immédiatement après la fin de la perfusion du trastuzumab si la dose précédente de trastuzumab avait été bien tolérée. Pour la posologie et le mode d'administration du trastuzumab, voir le résumé des caractéristiques du produit.

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

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

Cancer de la prostate :
La posologie recommandée du docétaxel est de 75 mg/m^2. La prednisone ou la prednisolone orale est administrée en continu, à raison de 5 mg deux fois par jour (cf. paragraphe 5.1).

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

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

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX323)

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

- Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX324)

Dans le traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des voies aéro-digestives supérieures (VADS) (non résécable techniquement, faible probabilité de curabilité chirurgicale ou préservation d'organe), la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m^2 en perfusion intraveineuse de 1 heure à J1, suivi de cisplatine à la posologie de 100 mg/m^2 en perfusion de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile 1000 mg/m^2/jour en perfusion continue de J1 à J4. Ce schéma est administré toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Après la chimiothérapie, les patients doivent être traités par chimioradiothérapie.

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

Ajustement posologique :

Généralités
Le docétaxel ne doit pas être administré tant que le nombre de neutrophiles est inférieur à 1500/mm^3. Chez les patientes ayant présenté, pendant le traitement par le docétaxel, une neutropénie fébrile, un nombre de polynucléaires neutrophiles <500/mm^3 pendant plus d'une semaine, des réactions cutanées sévères ou répétées ou une neuropathie périphérique sévère, la dose de docétaxel doit être réduite de 100 mg/m^2 à 75 mg/m^2 et/ou de 75 à 60 mg/m^2. Si ces réactions persistent à 60 mg/m², le traitement doit être interrompu.

Traitement adjuvant du cancer du sein

Dans l'étude pivotale, chez les patientes qui ont reçu un traitement adjuvant pour leur cancer du sein et qui ont présenté une neutropénie compliquée (incluant une neutropénie prolongée, une neutropénie fébrile ou une infection), il a été recommandé d'utiliser le G-CSF à titre prophylactique (ex : du 4ème au 11ème jour) pour tous les cycles suivants. Les patientes qui ont continué à présenter cet effet devaient rester sous G-CSF et la dose de docétaxel devait être diminuée à 60 mg/m^2.
Toutefois, en pratique clinique, une neutropénie peut survenir plus tôt. De ce fait, l'utilisation de G CSF devrait donc être considérée en fonction du risque neutropénique de la patiente et des recommandations en vigueur.
Pour les patientes présentant une stomatite de grade 3 ou 4, la dose de docétaxel devrait être diminuée à 60 mg/m^2.

En association avec le cisplatine
Chez les patients ayant reçu une dose initiale de docétaxel à 75 mg/m² en association au cisplatine, pour lesquels le nadir du nombre des plaquettes lors de la cure précédente était <25000/mm^3, ou présentant une neutropénie fébrile, ou des toxicités sévères non hématologiques, la dose de docétaxel doit être réduite à 65 mg/m² lors des cycles suivants. Pour l'ajustement posologique du cisplatine, se reporter au résumé des caractéristiques du produit correspondant.

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

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

En association avec le cisplatine et le 5 fluorouracile
Si un épisode de neutropénie compliquée (fébrile, prolongée ou infection neutropénique) survient malgré l'utilisation de G-CSF, la posologie de docétaxel devra être réduite de 75 à 60 mg/m².
Si d'autres épisodes de neutropénie compliquée surviennent, la posologie de docétaxel devra être réduite de 60 à 45 mg/m².
En cas de thrombopénie de Grade 4, la posologie de docétaxel devra être réduite de 75 à 60 mg/m².
Les administrations suivantes de docétaxel ne devront reprendre que si le nombre de polynucléaires neutrophiles est >1500/mm^3 et le nombre de plaquettes est >100 000/mm^3. Si ces toxicités hématologiques persistent le traitement devra être arrêté (cf paragraphe 4.4).
En cas de toxicités, les ajustements posologiques des patients recevant du docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (5-FU) sont les suivantes :

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

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

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

Populations à risque **:**

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

Populations pédiatriques :
Docetaxel Winthrop n'est pas recommandé chez les enfants compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et/ou l'efficacité.

Sujets âgés :
Au vu des données de pharmacocinétique de population, aucune précaution particulière n'est à prendre chez le sujet âgé.
En association avec la capécitabine, il est recommandé de réduire à 75% la dose initiale de capécitabine chez les sujets âgés de 60 ans ou plus (se reporter au résumé des caractéristiques du produit de capécitabine).

4.3 Contre-indications

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

Patients dont le nombre initial de neutrophiles est <1500/mm^3.

Femme enceinte ou qui allaite.

Patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf. paragraphes 4. 2 et 4.4).

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Hématologie

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

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

Chez les patients traités par docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (protocole TCF), l'administration de G-CSF en prophylaxie permet de réduire la fréquence des neutropénies fébriles et des infections neutropéniques. Les patients traités selon le protocole TCF devront recevoir du G-CSF en prophylaxie pour diminuer le risque de survenue de neutropénies compliquées (neutropénie fébrile, prolongée ou infection neutropénique).
Les patients traités selon le protocole TCF devront faire l'objet d'une surveillance attentive (cf. paragraphes 4.2 et 4.8).

Réactions d'hypersensibilité

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

Réactions cutanées

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

Rétention hydrique

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

Patients avec insuffisance hépatique

Chez les patients traités par le docétaxel à 100 mg/m^2 en monothérapie et présentant des taux de transaminases (ALAT et/ou ASAT) supérieurs à 1,5 fois la LSN ainsi que des taux sériques de phosphatases alcalines supérieurs à 2,5 fois la LSN, le risque de développer des effets indésirables sévères tels que décès toxiques, incluant septicémies et hémorragies gastro-intestinales qui peuvent être fatales, neutropénie fébrile, infections, trombocytopénies, stomatites et asthénie, est augmenté. En conséquence, la dose recommandée de docétaxel chez les patients ayant un bilan de la fonction hépatique élevé (BFH) est de 75 mg/m^2 et un bilan de la fonction hépatique (BFH) doit être fait en début de traitement et avant chaque cure (cf. paragraphe 4.2).
Chez les patients avec une bilirubinémie >LSN et/ou des ALAT et ASAT 3,5 fois supérieures à la LSN avec des phosphatases alcalines supérieures à 6 fois la LSN, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne devrait pas être administré sauf s'il est strictement indiqué.
Dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique en association avec le cisplatine et le 5 fluorouracile, l'étude pivotale a exclu les patients présentant un taux de transaminases (ASAT et/ou ALAT) >1,5 fois la LSN associé à des phosphatases alcalines >2,5 fois la LSN et un taux de bilirubine > 1 fois la LSN : en conséquence pour ces patients, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne devrait pas être administré sauf si il est strictement indiqué.
On ne dispose d'aucune donnée sur les insuffisants hépatiques traités par le docétaxel en association dans les autres indications.

Patients avec insuffisance rénale

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

Système nerveux

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

Toxicité cardiaque

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

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

Divers

Des mesures contraceptives doivent être prises en cours de traitement et poursuivies au moins trois mois après la fin de la cure.

Précautions particulières pour l'utilisation en traitement adjuvant du cancer du sein
Neutropénie compliquée
Chez les patientes ayant présenté une neutropénie compliquée (une neutropénie prolongée, une neutropénie fébrile ou une infection), l'utilisation de G-CSF et une réduction de dose devraient être envisagées (cf. paragraphe 4.2).
Effets gastro-intestinaux
Des symptômes tels que douleurs et sensibilité abdominales précoces, fièvre, diarrhée, avec ou sans neutropénie, peuvent être des manifestations précoces d'une toxicité gastro-intestinale sévère et doivent être évalués et traités rapidement.

Insuffisance cardiaque congestive
Les patientes doivent être surveillées pour des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive pendant le traitement et pendant la période de suivi.
Leucémie
Chez les femmes traitées par docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide (TAC), le risque de développer une myelodysplasie secondaire ou une leucémie myeloïde nécessite un suivi hématologique.
Patientes présentant au moins 4 ganglions envahis
Le rapport bénéfice/risque de TAC chez les patientes ayant au moins 4 ganglions envahis n'a pas été complètement déterminé par l'analyse intermédiaire (cf. paragraphe 5.1.)
Sujets âgés
Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation du docétaxel en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide chez des patientes de plus de 70 ans.

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

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

Excipients

Ce médicament contient 50% (en volume) d'éthanol (alcool), c.-à-d. jusqu'à 0,395 g (0,5 ml) par flacon, équivalent à 10 ml de bière ou 4 ml de vin par flacon.
Délétère pour les personnes souffrant d'alcoolisme.
A prendre en compte chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les groupes de patients à haut risque tels que les patients atteints de troubles hépatiques ou d'épilepsie.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut altérer les effets des autres médicaments.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut avoir un effet sur la capacité des patients à conduire ou utiliser des machines.

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Grossesse et allaitement

L'innocuité du docétaxel n'a pas été établie chez la femme enceinte. Le docétaxel s'est révélé embryotoxique et fœtotoxique chez le lapin et le rat, et réduire la fertilité chez le rat. Comme d'autres médicaments cytotoxiques, le docétaxel peut entraîner des dommages fœtaux quand il est administré à la femme enceinte. Par conséquent, le docétaxel ne doit pas être administré chez la femme enceinte. Les femmes en âge de procréer sous docétaxel doivent éviter toute grossesse et informer immédiatement le médecin si elles venaient à être enceintes.

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

- 1312 et 121 patients ayant reçu respectivement 100 mg/m² et 75 mg/m² de docétaxel en monothérapie.
- 258 patients ayant reçu du docétaxel en association avec la doxorubicine.
- 406 patients ayant reçu du docétaxel en association avec le cisplatine.
- 92 patientes ayant reçu du docétaxel en association avec le trastuzumab.
- 255 patients ayant reçu du docétaxel en association avec la capecitabine.
- 332 patients ayant reçu du docétaxel en association avec la prednisone ou la prednisolone (les effets indésirables cliniquement important et reliés au traitement sont présentés).
- 744 patientes ayant reçu du docétaxel en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés ci-dessous).

- 300 patients présentant un adénocarcinome gastrique (221 patients en phase III et 79 patients en phase II) ayant reçu du docétaxel en association avec le cisplatine et le 5 fluorouracile (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés ci-dessous).
- 174 et 251 patients présentant un cancer des voies aéro-digestives supérieures et traités par docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés ci-dessous).

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

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.
Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de l'utilisation du docétaxel en monothérapie sont : neutropénie (réversible et non cumulative ; la médiane d'apparition du nadir ainsi que la durée médiane de neutropénie sévère (<500/mm^3) ont été de 7 jours), anémie, alopécie, nausées, vomissements, stomatites, diarrhées et asthénie.
La sévérité des effets indésirables du docétaxel peut être majorée lors de l'association avec d'autres cytotoxiques.

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

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

Les effets indésirables suivants ont été fréquemment observés avec docétaxel :

Affections du système immunitaire :

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

Affections du système nerveux :

L'apparition d'une neurotoxicité périphérique sévère nécessite une réduction de dose (cf. paragraphes 4.2 et 4.4).
Les signes neurosensoriels légers à modérés sont caractérisés par des paresthésies, des dysesthésies ou des sensations douloureuses à type de brûlure. Les manifestations neuromotrices sont principalement caractérisées par une faiblesse.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Des réactions cutanées réversibles ont été observées et étaient généralement considérées comme légères à modérées. Les réactions ont été caractérisées par un rash avec des éruptions localisées principalement au niveau des pieds et des mains (incluant des syndromes mains-pieds sévères) mais également au niveau des bras, du visage ou du thorax, et fréquemment associées à un prurit. Ces

éruptions sont généralement survenues dans la semaine suivant la perfusion du docétaxel. Des symptômes sévères tels que des éruptions suivies d'une desquamation, conduisant rarement à l'interruption provisoire ou définitive du traitement par le docétaxel, ont été moins fréquemment rapportés (cf. paragraphes 4.2 et 4.4). Des troubles unguéaux sévères sont caractérisés par une hypo ou une hyperpigmentation des ongles et parfois une douleur et une onycholyse.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Les réactions au site d'injection étaient généralement mineures et se manifestaient par une hyperpigmentation, une inflammation, une rougeur ou une sécheresse de la peau, une phlébite ou une extravasation et une tuméfaction de la veine.
La rétention hydrique peut se traduire par un œdème périphérique et, moins fréquemment, un épanchement pleural, un épanchement péricardique, une ascite et une prise de poids. L'œdème périphérique débute généralement au niveau des membres inférieurs et peut se généraliser avec une prise de poids de 3 kg ou plus. La rétention hydrique est cumulative en incidence et en sévérité (cf. paragraphe 4.4).

Docetaxel Winthrop 100 mg/m² en monothérapie

Base de données MeDRA des classes de systèmes d'organe	**Très fréquent**	**Fréquent**	**Peu fréquent**
Infections et infestations	Infections (G3/4: 5,7%; incluant septicémie et pneumonie, d'évolution fatale dans 1,7% des cas)	Infection associée à une neutropénie de grade 4 (G3/4: 4,6%)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4: 76,4%); Anémie (G3/4: 8,9%); Neutropénie fébrile	Thrombopénie (G4: 0,2%)	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4: 5,3%)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie		
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3: 4,1%); Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 4%) ; Dysgueusie (sévère 0,07%)		
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 0,7%)	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires		Hypotension; Hypertension; Hémorragie	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée (sévère : 2,7%)		
Affections gastro-intestinales	Stomatite (G3/4: 5,3%); Diarrhée (G3/4: 4%);	Constipation (sévère: 0,2%); Douleur	Œsophagite (sévère: 0,4%)

Base de données MeDRA des classes de systèmes d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
	Nausées (G3/4: 4%); Vomissements (G3/4: 3%)	abdominale (sévère: 1%); Hémorragies gastro-intestinales (sévère: 0,3%)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Réactions cutanées (G3/4: 5,9%); Altération des ongles (sévère : 2,6%)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (sévère : 1,4%)	Arthralgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique (sévère: 6,5%); Asthénie (sévère: 11,2%); Douleurs	Réaction au site d'injection; Douleur thoracique d'origine non cardiaque (sévère: 0,4%)	
Investigations		Elévation de la bilirubine (G3/4 <5%); Elévation des phosphatases alcalines (G3/4 <4%); Elévation des ASAT (G3/4 <3%); Elévation des ALAT (G3/4 <2%)	

Affections hématologiques et du système lymphatique :
Rare : épisodes hémorragiques associés à des thrombopénies de grade 3/4.

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Très rare : 1 cas d'alopécie non réversible à la fin de l'étude. 73% des réactions cutanées ont été réversibles dans les 21 jours.

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

Docetaxel Winthrop 75 mg/m² en monothérapie

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

DOCÉTAXEL WINTHROP 75 mg/m² en association avec la doxorubicine

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

DOCÉTAXEL WINTHROP 75 mg/m² en association avec le cisplatine

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	**Très fréquent**	**Fréquent**	**Peu fréquent**
Infections et infestations	Infection (G3/4: 5,7%)		

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

DOCÉTAXEL WINTHROP 100 mg/m² en association avec le trastuzumab

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

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

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

DOCÉTAXEL WINTHROP 75 mg/m² en association avec la capécitabine

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

DOCÉTAXEL WINTHROP 75 mg/m² en association avec la prednisone ou la prednisolone

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

DOCÉTAXEL WINTHROP 75 mg/m² en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	**Très fréquent**	**Fréquent**	**Peu fréquent**
Infections et infestations	Infection (G3/4: 3,2%); Infection neutropénique. Il n'y a pas eu de décès septique.		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie (G3/4: 4,3%); Neutropénie (G3/4: 65,5%); Thrombopénie (G3/4: 2,0%); Neutropénie fébrile		
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4: 1,1%)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 2,2%)		
Affections du système nerveux	Dysgueusie (G3/4: 0.7%); Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: 0%)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 0%); Troubles neurocorticaux (G3/4: 0,3%); Troubles neurocerebelleux (G3/4: 0,1%)	Syncope (G3/4: 0%)
Affections oculaires		Larmoiement (G3/4: 0,1%); Conjonctivite (G3/4: 0,3%)	
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 0,1%); Insuffisance cardiaque congestive	
Affections vasculaires	Vasodilatation (G3/4: 0.9%);	Hypotension (G3/4: 0%)	Phlébite (G3/4: 0%); Lymphoedème (G3/4: 0%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux (G3/4: 0%)	
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 5,1%); Stomatite (G3/4: 7,1%); Vomissements (G3/4: 4,3%); Diarrhées (G3/4: 3,2%); Constipation (G3/4: 0,4%)	Douleurs abdominales (G3/4: 0,5%)	Colite/entérite/ perforation intestinale étendue
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Toxicité cutanée (G3/4: 0,7%); Altération des ongles (G3/4: 0,4%)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (G3/4: 0,8%); Arthralgie (G3/4: 0,4%)		

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein	Aménorrhée		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (G3/4: 11%); Fièvre (G3/4: 1,2%); Œdème périphérique (G3/4: 0,4%)		
Investigations	Perte ou prise de poids (G3/4: 0,3%)		

Affections du système nerveux :
Sur 73 patientes ayant présenté une neuropathie sensitive périphérique à la fin de la chimiothérapie, les troubles neurosensoriels persistaient encore chez 9 patientes après un suivi médian de 55 mois.

Affections cardiaques :
Une insuffisance cardiaque congestive (2,3% avec un suivi médian de 70 mois) a également été rapportée. Une patiente dans chaque bras est décédée d'une insuffisance cardiaque.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Sur les 687 patientes ayant présenté une alopécie à la fin de la chimiothérapie, l'alopécie persistait encore chez 22 patientes après un suivi médian de 55 mois.

Affections des organes de reproduction et du sein :
Sur les 233 patientes ayant présenté une aménorrhée à la fin de la chimiothérapie, l'aménorrhée persistait encore chez 133 patientes après un suivi médian de 55 mois.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Sur les 112 patientes ayant présenté un œdème périphérique à la fin de la chimiothérapie, l'œdème périphérique persistait encore chez 18 patientes après un suivi médian de 55 mois.

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

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	**Très fréquent**	**Fréquent**
Infections et infestations	Infection neutropénique; Infection (G3/4: 11,7%)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie (G3/4: 20,9%); Neutropénie (G3/4: 83,2%); Thrombopénie (G3/4: 8,8%); Neutropénie fébrile	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4: 1,7%)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 11,7%)	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: 8,7%)	Vertiges (G3/4: 2,3%); Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 1,3%)
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement (G3/4: 0%)
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Troubles de l'audition (G3/4: 0%)
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 1,0%)
Affections gastro-intestinales	Diarrhée (G3/4: 19,7%); Nausées (G3/4: 16%); Stomatite (G3/4: 23,7%); Vomissements (G3/4: 14,3%)	Constipation (G3/4: 1.0 %); Douleurs gastro-intestinales (G3/4: 1,0%); Œsophagite/dysphagie/ odynophagie (G3/4: 0,7%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (G3/4: 4,0%)	Rash, démangeaison (G3/4: 0,7%); Altération des ongles (G3/4: 0,7%); Desquamation (G3/4: 0%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Léthargie (G3/4: 19,0%); Fièvre (G3/4: 2,3%); Rétention hydrique (sévère/menaçant le pronostic vital: 1%)	

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

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

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX323)

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

Investigations		Augmentation du poids	

- Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX324)

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

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

Autres effets indésirables observés après la mise sur le marché :

Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes) :
De très rares cas de leucémies myéloïdes aigües et de syndromes myélodysplasiques ont été rapportés avec le docétaxel en association avec d'autres antinéoplasiques et/ou une radiothérapie.

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

Affections du système immunitaire :
Quelques cas de chocs anaphylactiques parfois fatals ont été rapportés.

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

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

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

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

Affections vasculaires :
Des effets thrombo-emboliques veineux ont rarement été rapportés.

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

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

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

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

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

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés Pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Taxanes - Code ATC : L01CD02

Données précliniques

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

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

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

Données cliniques

Cancer du sein

Docétaxel Winthrop en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide : traitement adjuvant

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

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

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

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

Docétaxel Winthrop en monothérapie

Deux études comparatives randomisées de phase III ont été conduites chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique. Elles ont été réalisées respectivement chez 326 patientes en échec d'un agent alkylant et chez 392 patientes en échec d'une anthracycline. Dans ces études cliniques, le

docétaxel a été administré selon le schéma posologique recommandé de 100 mg/m² toutes les 3 semaines.

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

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

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

Une étude ouverte multicentrique randomisée de phase III a été réalisée pour comparer docétaxel en monothérapie au paclitaxel dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patients ayant reçu préalablement une chimiothérapie à base d'anthracycline. Un total de 449 patients ont été randomisés pour recevoir, soit 100 mg/m² de docétaxel en monothérapie en perfusion d'une heure, soit 175 mg/m² de paclitaxel en perfusion de 3 heures. Les deux traitements ont été administrés toutes les trois semaines.
Sans modifier l'objectif primaire (taux de réponse global : 32% vs 25%, p = 0,10), le docétaxel a prolongé le temps médian jusqu'à progression (24,6 vs 15,6 semaines ; p <0,01) et la survie médiane (15,3 vs 12,7 mois ; p = 0,03),
Plus d'effets indésirables de grade 3/4 ont été observés dans le bras docétaxel en monothérapie (55,4%) par rapport au bras paclitaxel (23,0%).

Docétaxel Winthrop en association à la doxorubicine

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

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

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

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

Docétaxel Winthrop en association avec le trastuzumab

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

Paramètres	docétaxel plus trastuzumab[1] n = 92	docétaxel n = 94
Taux de réponse (IC 95%)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durée médiane de la réponse (mois) (IC 95%)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Temps médian jusqu'à progression (mois) (IC 95%)	10.6 (7,6-12,9)	5.7 (5,0-6,5)
Durée médiane de survie (mois) (IC 95%)	30,5[2] (26,8-na)	22,1[2] (17,6-28,9)

"na" indique qu'il n'a pas pu être estimé ou qu'il n'a pas encore été atteint.
[1] Analyse de toute la population (en intention de traiter)
[2] Médiane de survie estimée

Docétaxel Winthrop en association avec la capécitabine

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

<u>*Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules*</u>

Patients ayant reçu une chimiothérapie antérieure avec ou sans radiothérapie

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

était également significativement supérieure avec le docétaxel (40%) comparés aux meilleurs traitements palliatifs (16%).
L'utilisation d'analgésiques morphiniques ($p < 0,01$), d'analgésiques non morphiniques ($p < 0,01$), d'autres traitements liés aux pathologies ($p = 0,06$) et de radiothérapie ($p < 0,01$) étaient moindre chez les patients traités par docétaxel à la dose de 75 mg/m² comparé à ceux traités par les meilleurs traitements palliatifs.
Le taux de réponse global était de 6,8% chez les patients évaluables, et la durée médiane des réponses était de 26,1 semaines.

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

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

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

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

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

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

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

Cancer de la prostate

La tolérance et l'efficacité de docétaxel en association avec la prednisone ou la prednisolone chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-résistant ont été évaluées lors d'une étude de Phase III randomisée multicentrique. Un total de 1006 patients avec un score de

Karnofsky ≥60 ont été randomisés dans les groupes de traitements suivants :

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

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

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

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

† test log rank stratifié
**Seuil de signification statistique = 0,0175*
***PSA: antigène spécifique de la prostate*

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

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

Adénocarcinome gastrique

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

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

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

- cisplatine (C) 100 mg/m² à J1 et 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m² par jour pendant 5 jours.

La durée d'un cycle de traitement était de 3 semaines pour le bras TCF et 4 semaines pour le bras CF. Le nombre médian de cycles administrés par patient était de 6 (intervalle : 1-16) pour le bras TCF comparé à 4 (intervalle : 1-12) pour le bras CF.
Le critère principal de cette étude était le temps jusqu'à progression. La réduction du risque de progression était de 32,1% et était associé à un temps jusqu'à progression significativement plus long (p = 0,0004) en faveur du bras TCF.

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

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

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

* test log rank stratifié

Des analyses en sous groupe en fonction de l'âge, du sexe et de la race ethnique étaient en faveur du bras TCF par rapport au bras CF.
Une analyse actualisée de la survie réalisée avec un suivi médian de 41,6 mois a montré que la différence en faveur du bras TCF n'est alors plus statistiquement significative et que le bénéfice du bras TCF sur le bras CF se situe nettement entre le 18ème et le 30ème mois de suivi.
Globalement, la qualité de vie et le bénéfice clinique étaient en faveur d'une amélioration pour le bras TCF.
Le temps écoulé jusqu'à détérioration définitive de 5% de l'état de santé global déterminé par le questionnaire de qualité de vie (QLQ C30) (p = 0,0121) ainsi que le temps écoulé jusqu'à l'aggravation définitive de l'indice de performance de Karnofsky (p = 0,0088) étaient plus long dans le bras TCF par rapport bras CF.

Cancers des Voies Aéro-digestives supérieures

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX323)

L'efficacité et la tolérance du docétaxel en traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures (VADS) ont été évaluées au cours d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert (TAX 323). Dans cette étude, 358 patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS, localement avancé et inopérable, et un état général (échelle OMS) de 0 ou 1, étaient randomisés dans l'un des deux bras de traitement. Les patients du bras docétaxel ont reçu du docétaxel (T) 75 mg/m^2 suivi de cisplatine (P) 75 mg/m^2 suivi de 5-fluorouracile (F) 750 mg/m^2/jour en perfusion continue pendant 5 jours. Ce schéma était administré toutes les 3 semaines à raison de 4 cycles sous réserve qu'une réponse au moins mineure (≥ 25% de réduction de

la taille bidimensionnelle de la tumeur) ait été observée après 2 cycles. Les patients dont la tumeur n'a pas progressé à la fin de la chimiothérapie ont débuté entre 4 et 7 semaines après celle-ci une radiothérapie (RT) d'une durée de 7 semaines, conformément aux recommandations en vigueur dans les centres participants (TPF/RT). Les patients du bras comparateur ont reçu du cisplatine (P) 100 mg/m^2 suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m^2/jour en perfusion continue pendant 5 jours. Ce schéma était administré toutes les 3 semaines à raison de 4 cycles sous réserve qu'une réponse au moins mineure (≥ 25 % de réduction de la taille bidimensionnelle de la tumeur) ait été observée après 2 cycles.
Les patients dont la tumeur n'a pas progressée à la fin de la chimiothérapie, ont débuté entre 4 et 7 semaines après celle-ci, une radiothérapie (RT) d'une durée de 7 semaines, conformément aux recommandations en vigueur dans les centres participants (PF/RT). La radiothérapie locorégionale est réalisée soit par radiothérapie conventionnelle (1,8 Gy–2,0 Gy par jour, 5 jours par semaine, pour une dose totale de 66 à 70 G), soit par radiothérapie accélérée/hyperfractionnée (2 fois par jour, avec un minimum de 6 heures entre 2 séances, 5 jours par semaine). Un total de 70 Gy était recommandé pour la radiothérapie accélérée et 74 Gy pour la radiothérapie hyperfractionnée.
Une chirurgie était autorisée après la chimiothérapie, avant ou après la radiothérapie.
Les patients dans le bras TPF ont reçu une prophylaxie antibiotique par ciprofloxacine 500 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 10 jours, en commençant le 5ème jour de chaque cycle ou équivalent.
La survie sans progression (SSP), critère principal de cette étude, a été significativement plus longue dans le bras TPF par rapport au bras PF, p = 0,0042 (médiane : 11,4 mois versus 8,3 mois respectivement) avec un suivi global médian de 33,7 mois.
La survie globale médiane a été également significativement plus longue dans le bras TPF par rapport au bras PF (18,6 mois versus 14,5 mois respectivement) avec une réduction relative du risque de mortalité de 28%, p = 0,0128. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau ci-dessous.

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

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

Risque relatif	0,72
(95% IC)	(0,52-0,99)
**valeur de p	0,0457

Un risque relatif inférieur à 1 est en faveur de docétaxel+cisplatine+5-FU
* Modèle de Cox (Ajustement sur le Performance Status (échelle OMS), la localisation de la tumeur primitive et le stade clinique T et N)
** Test Logrank
*** Test du Chi²

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

Paramètres de bénéfices cliniques
Les paramètres de bénéfices cliniques de l'échelle d'évaluation de l'état physique PSS HN, spécifique des cancers des voies aéro-digestives supérieures et mesurant l'intelligibilité de la voix, la capacité de manger en public et à s'alimenter normalement, étaient significativement en faveur du bras TPF par rapport au bras PF.
Le temps médian avant détérioration de l'état général (échelle OMS) était significativement plus long dans le bras TPF par rapport au bras PF. Le score d'intensité de la douleur était amélioré dans les deux bras, ce qui montre une prise en charge adéquate de la douleur.

- Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX324)

L'efficacité et la tolérance du docétaxel en traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des voies aérodigestives supérieures (VADS) ont été évaluées au cours d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert (TAX324). Dans cette étude, 501 patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des VADS et un état général (échelle OMS) de 0 ou 1, étaient randomisés dans l'un des deux bras de traitement. La population de l'étude incluait des patients dont la tumeur était techniquement non résécable, des patients avec une faible probabilité de curabilité chirurgicale et des patients destinés à une préservation d'organe. L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance s'est intéressée exclusivement aux critères de survie ; le succès d'une préservation d'organe n'a pas été formellement évalué. Les patients du bras docétaxel ont reçu du docétaxel (T) 75 mg/m^2 en perfusion intraveineuse à J1 suivi de cisplatine (P) 100 mg/m^2 administré en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m^2/jour en perfusion intraveineuse continue de J1 à J4. Les cycles étaient répétés toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Tous les patients n'ayant pas présenté de progression de la maladie devaient recevoir une chimioradiothérapie (CRT) conformément au protocole (TPF/CRT). Les patients du bras comparateur ont reçu du cisplatine (P) 100 mg/m^2 à J1 en perfusion intraveineuse de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m^2/jour en perfusion intraveineuse continue de J1 à J5. Les cycles étaient répétés toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Tous les patients n'ayant pas présenté de progression de la maladie devaient recevoir une chimioradiothérapie (CRT) conformément au protocole (PF/CRT).
Les patients des deux bras de traitement devaient recevoir 7 semaines de CRT à l'issue de la chimiothérapie d'induction, avec un intervalle minimum de 3 semaines et pas plus de 8 semaines après le début du dernier cycle (de J22 à J56 du dernier cycle). Durant la radiothérapie, du carboplatine (AUC 1,5) était administré de façon hebdomadaire en perfusion intraveineuse d'une heure pour un maximum de 7 doses. L'irradiation était délivrée au moyen d'un équipement à mégavoltage utilisant un fractionnement conventionnel (2 Gy par jour, 5 jours par semaine pendant 7 semaines et pour une dose totale 70-72 Gy). La chirurgie du site primitif de la tumeur et/ou du cou pouvait être envisagée à tout moment à l'issue de la CRT. Tous les patients du bras docétaxel de l'étude ont reçu une prophylaxie antibiotique. La survie globale (SG), critère d'évaluation principal de cette étude, était significativement plus longue (test du log-rank, p = 0,0058) dans le bras contenant le docétaxel que dans le bras PF (SG médiane : 70,6 mois versus 30,1 mois respectivement), avec une réduction de 30% du risque de mortalité comparé au bras PF (risque relatif (RR) = 0,70, intervalle de confiance à 95% (95% IC) = 0,54-0,90) et un suivi global médian de 41,9 mois. La survie sans progression (SSP), critère d'évaluation secondaire, a montré une réduction de 29% du risque de progression ou de décès et une amélioration de 22 mois de la SSP médiane (35,5 mois pour TPF et 13,1 mois pour PF). La

significativité statistique était atteinte avec un RR = 0,71 ; 95%IC 0,56-0,90 ; log-rank test, p = 0,004. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau ci-dessous.

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

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

Un risque relatif inférieur à 1 est en faveur de docétaxel +cisplatine+5-fluorouracile
* test du log-rank non ajusté
** test Log-rank non ajusté, non ajusté pour les comparaisons multiples
*** test du Chi², non ajusté pour les comparaisons multiples
NA Non atteint

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel ont été évalués chez des patients cancéreux après administration d'une dose de 20 à 115 mg/m^2, dans des essais de phase I. La cinétique du docétaxel est indépendante de la dose et correspond à un modèle à trois compartiments, avec des demi-vies de 4 mn, 36 mn et 11,1 heures pour les phases α, ß et γ, respectivement. La phase tardive est due en partie à une sortie relativement lente du docétaxel du compartiment périphérique. Après administration d'une dose de 100 mg/m^2, sous forme d'une perfusion d'une heure, la concentration plasmatique moyenne atteint 3,7 µg/ml, avec une aire sous la courbe (AUC) de 4,6 h.µg/ml. Les valeurs moyennes de la clairance totale et du volume de distribution à l'équilibre étaient respectivement égales à 21 l/h/m^2 et 113 l. Les variations interindividuelles de la clairance totale étaient approximativement de 50%. Le docétaxel se lie à plus de 95% aux protéines plasmatiques.

Une étude portant sur le docétaxel marqué au C^{14} a été menée chez trois sujets cancéreux. Le docétaxel a été éliminé en sept jours dans l'urine et les fèces, après un processus de métabolisme oxydatif lié au cytochrome P-450 du groupement ester tert-butylique. L'excrétion urinaire et fécale correspondait respectivement à 6 et 75% de la radioactivité administrée. Environ 80% de la radioactivité retrouvée dans les fèces est excrétée au cours des 48 premières heures sous forme de métabolites inactifs (un métabolite principal et trois métabolites secondaires) et de très faibles quantités de produit inchangé.

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

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

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

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

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Le docétaxel s'est révélé mutagène dans les tests du micronoyau et d'aberration chromosomique *in vitro* sur des cellules CHO K_1 ainsi que dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris. Ni le test d'Ames ni l'essai de mutation génique CHO/HGPRT n'ont mis en évidence un effet mutagène du produit. Ces résultats concordent avec l'activité pharmacologique du docétaxel.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polysorbate 80

Ethanol anhydre
Acide citrique

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacon
2 ans

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

Après addition dans la poche de perfusion
D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 4 heures à une température inférieure à 25°C incluant l'heure de perfusion au patient.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.
Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre (type I) incolore de 7 ml recouvert d'une capsule verte en aluminium et d'une sur-capsule verte en plastique de type flip-off contenant 1 ml de solution à diluer.

Chaque boite contient un flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Docétaxel Winthrop est un agent antinéoplasique et, comme tous les autres composés potentiellement toxiques, doit être manipulé et préparé avec précautions. L'usage de gants est recommandé.

En cas de contact cutané avec la solution à diluer ou la solution pour perfusion de Docétaxel Winthrop, il convient de rincer immédiatement et soigneusement la peau à l'eau et au savon. En cas de contact d'une muqueuse avec la solution à diluer ou la solution pour perfusion de Docétaxel Winthrop, il convient de laver immédiatement la région souillée, à grande eau.

Préparation pour l'administration intraveineuse

Préparation de la solution pour perfusion

NE PAS utiliser d'autres médicaments contenant du docétaxel se présentant sous 2 flacons (solution à diluer et solvant) avec ce médicament (Docétaxel Winthrop 20 mg/1 ml solution à diluer pour perfusion, qui contient seulement 1 flacon).

Docétaxel Winthrop 20 mg/1 ml solution à diluer pour perfusion ne requiert PAS de dilution préalable avec un solvant et est prêt à être ajouté à la solution pour perfusion.

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

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

Plus d'un flacon de Docétaxel Winthrop solution à diluer pour perfusion peuvent être nécessaire pour obtenir la dose prescrite à un patient. Extraire de façon aseptique la quantité requise de Docétaxel Winthrop solution à diluer pour perfusion à l'aide d'une seringue graduée adaptée.

Dans un flacon de Docétaxel Winthrop 20 mg/1 ml, la concentration de docétaxel est de 20 mg/ml. Le volume requis de Docétaxel Winthrop solution à diluer pour perfusion doit être injecté dans une poche ou un flacon de perfusion de 250 ml contenant soit une solution de glucose à 5% soit une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour injection.

Si une dose supérieure à 200 mg de docétaxel est requise, utiliser un volume plus important de vecteur de perfusion de sorte que la concentration en docétaxel de 0,74 mg/ml ne soit pas dépassée.

Mélanger manuellement la poche ou le flacon de perfusion par rotation manuelle.

La poche de solution pour perfusion doit être utilisée dans les 4 heures à une température ne dépassant pas 25°C incluant l'heure de perfusion au patient.

Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, la solution pour perfusion de Docétaxel Winthrop doit être contrôlée visuellement avant toute utilisation ; les solutions contenant un précipité doivent être éliminées.

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

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

Aventis Pharma S.A., 20 avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, France

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Docétaxel Winthrop 80 mg/4 ml, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution à diluer contient 20 mg de docétaxel sous forme trihydratée.

Un flacon de 4 ml de solution à diluer contient 80 mg de docétaxel.

Excipient : chaque flacon de solution à diluer contient 2 ml d'éthanol anhydre (1,58 g).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.
La solution à diluer se présente sous forme d'une solution jaune pâle à jaune marron.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer du sein

Docétaxel Winthrop en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire.

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

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

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

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

Cancer du poumon non à petites cellules

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

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

Cancer de la prostate

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

Cancer gastrique

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

Cancer des voies aéro-digestives supérieures

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie recommandée :

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

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

Cancer du sein :
Dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable présentant un envahissement ganglionnaire, la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m^2 administrée 1 heure après 50 mg/m^2 de doxorubicine et 500 mg/m^2 de cyclophosphamide, toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (cf. Ajustement posologique).
Pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, la posologie recommandée du docétaxel en monothérapie est de 100 mg/m^2. En première ligne, le docétaxel à la dose recommandée de 75 mg/m² est associé à la doxorubicine (50 mg/m²).

En association au trastuzumab, la posologie recommandée de docétaxel est de 100 mg/m^2 toutes les 3 semaines, associé au trastuzumab administré toutes les semaines. Dans l'étude pivotale, la première perfusion de docétaxel a été effectuée le lendemain de la première administration de trastuzumab. Les cures suivantes de docétaxel ont été administrées immédiatement après la fin de la perfusion du trastuzumab si la dose précédente de trastuzumab avait été bien tolérée. Pour la posologie et le mode d'administration du trastuzumab, voir le résumé des caractéristiques du produit.

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

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

Cancer de la prostate :
La posologie recommandée du docétaxel est de 75 mg/m^2. La prednisone ou la prednisolone orale est administrée en continu, à raison de 5 mg deux fois par jour (cf. paragraphe 5.1).

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

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

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX323)

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

- Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX324)

Dans le traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des voies aéro-digestives supérieures (VADS) (non résécable techniquement, faible probabilité de curabilité chirurgicale ou préservation d'organe), la posologie recommandée de docétaxel est de 75 mg/m^2 en perfusion intraveineuse de 1 heure à J1, suivi de cisplatine à la posologie de 100 mg/m^2 en perfusion de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile 1000 mg/m^2/jour en perfusion continue de J1 à J4. Ce schéma est administré toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Après la chimiothérapie, les patients doivent être traités par chimioradiothérapie.

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

Ajustement posologique :

Généralités
Le docétaxel ne doit pas être administré tant que le nombre de neutrophiles est inférieur à 1500/mm^3. Chez les patientes ayant présenté, pendant le traitement par le docétaxel, une neutropénie fébrile, un nombre de polynucléaires neutrophiles <500/mm^3 pendant plus d'une semaine, des réactions cutanées sévères ou répétées ou une neuropathie périphérique sévère, la dose de docétaxel doit être réduite de 100 mg/m^2 à 75 mg/m^2 et/ou de 75 à 60 mg/m^2. Si ces réactions persistent à 60 mg/m², le traitement doit être interrompu.

Traitement adjuvant du cancer du sein

Dans l'étude pivotale, chez les patientes qui ont reçu un traitement adjuvant pour leur cancer du sein et qui ont présenté une neutropénie compliquée (incluant une neutropénie prolongée, une neutropénie fébrile ou une infection), il a été recommandé d'utiliser le G-CSF à titre prophylactique (ex : du 4ème au 11ème jour) pour tous les cycles suivants. Les patientes qui ont continué à présenter cet effet devaient rester sous G-CSF et la dose de docétaxel devait être diminuée à 60 mg/m^2.
Toutefois, en pratique clinique, une neutropénie peut survenir plus tôt. De ce fait, l'utilisation de G CSF devrait donc être considérée en fonction du risque neutropénique de la patiente et des recommandations en vigueur.
Pour les patientes présentant une stomatite de grade 3 ou 4, la dose de docétaxel devrait être diminuée à 60 mg/m^2.

En association avec le cisplatine
Chez les patients ayant reçu une dose initiale de docétaxel à 75 mg/m² en association au cisplatine, pour lesquels le nadir du nombre des plaquettes lors de la cure précédente était <25000/mm^3, ou présentant une neutropénie fébrile, ou des toxicités sévères non hématologiques, la dose de docétaxel doit être réduite à 65 mg/m² lors des cycles suivants. Pour l'ajustement posologique du cisplatine, se reporter au résumé des caractéristiques du produit correspondant.

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

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

En association avec le cisplatine et le 5 fluorouracile
Si un épisode de neutropénie compliquée (fébrile, prolongée ou infection neutropénique) survient malgré l'utilisation de G-CSF, la posologie de docétaxel devra être réduite de 75 à 60 mg/m².
Si d'autres épisodes de neutropénie compliquée surviennent, la posologie de docétaxel devra être réduite de 60 à 45 mg/m².
En cas de thrombopénie de Grade 4, la posologie de docétaxel devra être réduite de 75 à 60 mg/m².
Les administrations suivantes de docétaxel ne devront reprendre que si le nombre de polynucléaires neutrophiles est >1500/mm^3 et le nombre de plaquettes est >100 000/mm^3. Si ces toxicités hématologiques persistent le traitement devra être arrêté (cf paragraphe 4.4).
En cas de toxicités, les ajustements posologiques des patients recevant du docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (5-FU) sont les suivantes :

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

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

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

Populations à risque **:**

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

Populations pédiatriques :
Docétaxel Winthrop n'est pas recommandé chez les enfants compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et/ou l'efficacité.

Sujets âgés :
Au vu des données de pharmacocinétique de population, aucune précaution particulière n'est à prendre chez le sujet âgé.
En association avec la capécitabine, il est recommandé de réduire à 75% la dose initiale de capécitabine chez les sujets âgés de 60 ans ou plus (se reporter au résumé des caractéristiques du produit de capécitabine).

4.3 Contre-indications

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

Patients dont le nombre initial de neutrophiles est <1500/mm^3.

Femme enceinte ou qui allaite.

Patients présentant une insuffisance hépatique sévère (cf. paragraphes 4. 2 et 4.4).

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Hématologie

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

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

Chez les patients traités par docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (protocole TCF), l'administration de G-CSF en prophylaxie permet de réduire la fréquence des neutropénies fébriles et des infections neutropéniques. Les patients traités selon le protocole TCF devront recevoir du G-CSF en prophylaxie pour diminuer le risque de survenue de neutropénies compliquées (neutropénie fébrile, prolongée ou infection neutropénique).
Les patients traités selon le protocole TCF devront faire l'objet d'une surveillance attentive (cf. paragraphes 4.2 et 4.8).

Réactions d'hypersensibilité

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

Réactions cutanées

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

Rétention hydrique

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

Patients avec insuffisance hépatique

Chez les patients traités par le docétaxel à 100 mg/m^2 en monothérapie et présentant des taux de transaminases (ALAT et/ou ASAT) supérieurs à 1,5 fois la LSN ainsi que des taux sériques de phosphatases alcalines supérieurs à 2,5 fois la LSN, le risque de développer des effets indésirables sévères tels que décès toxiques, incluant septicémies et hémorragies gastro-intestinales qui peuvent être fatales, neutropénie fébrile, infections, thrombocytopénies, stomatites et asthénie, est augmenté. En conséquence, la dose recommandée de docétaxel chez les patients ayant un bilan de la fonction hépatique élevé (BFH) est de 75 mg/m^2 et un bilan de la fonction hépatique (BFH) doit être fait en début de traitement et avant chaque cure (cf. paragraphe 4.2).
Chez les patients avec une bilirubinémie >LSN et/ou des ALAT et ASAT 3,5 fois supérieures à la LSN avec des phosphatases alcalines supérieures à 6 fois la LSN, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne devrait pas être administré sauf s'il est strictement indiqué.
Dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique en association avec le cisplatine et le 5 fluorouracile, l'étude pivotale a exclu les patients présentant un taux de transaminases (ASAT et/ou ALAT) >1,5 fois la LSN associé à des phosphatases alcalines >2,5 fois la LSN et un taux de bilirubine > 1 fois la LSN : en conséquence pour ces patients, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne devrait pas être administré sauf si il est strictement indiqué.
On ne dispose d'aucune donnée sur les insuffisants hépatiques traités par le docétaxel en association dans les autres indications.

Patients avec insuffisance rénale

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

Système nerveux

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

Toxicité cardiaque

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

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

Divers

Des mesures contraceptives doivent être prises en cours de traitement et poursuivies au moins trois mois après la fin de la cure.

Précautions particulières pour l'utilisation en traitement adjuvant du cancer du sein
Neutropénie compliquée
Chez les patientes ayant présenté une neutropénie compliquée (une neutropénie prolongée, une neutropénie fébrile ou une infection), l'utilisation de G-CSF et une réduction de dose devraient être envisagées (cf. paragraphe 4.2).
Effets gastro-intestinaux
Des symptômes tels que douleurs et sensibilité abdominales précoces, fièvre, diarrhée, avec ou sans neutropénie, peuvent être des manifestations précoces d'une toxicité gastro-intestinale sévère et doivent être évalués et traités rapidement.

Insuffisance cardiaque congestive
Les patientes doivent être surveillées pour des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive pendant le traitement et pendant la période de suivi.
Leucémie
Chez les femmes traitées par docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide (TAC), le risque de développer une myelodysplasie secondaire ou une leucémie myeloïde nécessite un suivi hématologique.
Patientes présentant au moins 4 ganglions envahis
Le rapport bénéfice/risque de TAC chez les patientes ayant au moins 4 ganglions envahis n'a pas été complètement déterminé par l'analyse intermédiaire (cf. paragraphe 5.1.)
Sujets âgés
Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation du docétaxel en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide chez des patientes de plus de 70 ans.

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

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

Excipients

Ce médicament contient 50% (en volume) d'éthanol (alcool), c.-à-d. jusqu'à 1,58 g (2 ml) par flacon, équivalent à 40 ml de bière ou 17 ml de vin par flacon.
Délétère pour les personnes souffrant d'alcoolisme.
A prendre en compte chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les groupes de patients à haut risque tels que les patients atteints de troubles hépatiques ou d'épilepsie.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut altérer les effets des autres médicaments.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut avoir un effet sur la capacité des patients à conduire ou utiliser des machines.

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Grossesse et allaitement

L'innocuité du docétaxel n'a pas été établie chez la femme enceinte. Le docétaxel s'est révélé embryotoxique et fœtotoxique chez le lapin et le rat, et réduire la fertilité chez le rat. Comme d'autres médicaments cytotoxiques, le docétaxel peut entraîner des dommages fœtaux quand il est administré à la femme enceinte. Par conséquent, le docétaxel ne doit pas être administré chez la femme enceinte. Les femmes en âge de procréer sous docétaxel doivent éviter toute grossesse et informer immédiatement le médecin si elles venaient à être enceintes.

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

- 1312 et 121 patients ayant reçu respectivement 100 mg/m² et 75 mg/m² de docétaxel en monothérapie.
- 258 patients ayant reçu du docétaxel en association avec la doxorubicine.
- 406 patients ayant reçu du docétaxel en association avec le cisplatine.
- 92 patientes ayant reçu du docétaxel en association avec le trastuzumab.
- 255 patients ayant reçu du docétaxel en association avec la capecitabine.
- 332 patients ayant reçu du docétaxel en association avec la prednisone ou la prednisolone (les effets indésirables cliniquement important et reliés au traitement sont présentés).
- 744 patientes ayant reçu du docétaxel en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés ci-dessous).

- 300 patients présentant un adénocarcinome gastrique (221 patients en phase III et 79 patients en phase II) ayant reçu du docétaxel en association avec le cisplatine et le 5 fluorouracile (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés ci-dessous).
- 174 et 251 patients présentant un cancer des voies aéro-digestives supérieures et traités par docétaxel en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile (les effets indésirables cliniquement importants et reliés au traitement sont présentés ci-dessous).

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

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.
Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de l'utilisation du docétaxel en monothérapie sont : neutropénie (réversible et non cumulative ; la médiane d'apparition du nadir ainsi que la durée médiane de neutropénie sévère (<500/mm^3) ont été de 7 jours), anémie, alopécie, nausées, vomissements, stomatites, diarrhées et asthénie.
La sévérité des effets indésirables du docétaxel peut être majorée lors de l'association avec d'autres cytotoxiques.

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

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

Les effets indésirables suivants ont été fréquemment observés avec docétaxel :

Affections du système immunitaire :

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

Affections du système nerveux :

L'apparition d'une neurotoxicité périphérique sévère nécessite une réduction de dose (cf. paragraphes 4.2 et 4.4).
Les signes neurosensoriels légers à modérés sont caractérisés par des paresthésies, des dysesthésies ou des sensations douloureuses à type de brûlure. Les manifestations neuromotrices sont principalement caractérisées par une faiblesse.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Des réactions cutanées réversibles ont été observées et étaient généralement considérées comme légères à modérées. Les réactions ont été caractérisées par un rash avec des éruptions localisées principalement au niveau des pieds et des mains (incluant des syndromes mains-pieds sévères) mais également au niveau des bras, du visage ou du thorax, et fréquemment associées à un prurit. Ces

éruptions sont généralement survenues dans la semaine suivant la perfusion du docétaxel. Des symptômes sévères tels que des éruptions suivies d'une desquamation, conduisant rarement à l'interruption provisoire ou définitive du traitement par le docétaxel, ont été moins fréquemment rapportés (cf. paragraphes 4.2 et 4.4). Des troubles unguéaux sévères sont caractérisés par une hypo ou une hyperpigmentation des ongles et parfois une douleur et une onycholyse.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Les réactions au site d'injection étaient généralement mineures et se manifestaient par une hyperpigmentation, une inflammation, une rougeur ou une sécheresse de la peau, une phlébite ou une extravasation et une tuméfaction de la veine.
La rétention hydrique peut se traduire par un œdème périphérique et, moins fréquemment, un épanchement pleural, un épanchement péricardique, une ascite et une prise de poids. L'œdème périphérique débute généralement au niveau des membres inférieurs et peut se généraliser avec une prise de poids de 3 kg ou plus. La rétention hydrique est cumulative en incidence et en sévérité (cf. paragraphe 4.4).

Docétaxel Winthrop 100 mg/m² en monothérapie

Base de données MeDRA des classes de systèmes d'organe	**Très fréquent**	**Fréquent**	**Peu fréquent**
Infections et infestations	Infections (G3/4: 5,7%; incluant septicémie et pneumonie, d'évolution fatale dans 1,7% des cas)	Infection associée à une neutropénie de grade 4 (G3/4: 4,6%)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (G4: 76,4%); Anémie (G3/4: 8,9%); Neutropénie fébrile	Thrombopénie (G4: 0,2%)	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4: 5,3%)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie		
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3: 4,1%); Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 4%) ; Dysgueusie (sévère 0,07%)		
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 0,7%)	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires		Hypotension; Hypertension; Hémorragie	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée (sévère : 2,7%)		
Affections gastro-intestinales	Stomatite (G3/4: 5,3%); Diarrhée (G3/4: 4%);	Constipation (sévère: 0,2%); Douleur	Œsophagite (sévère: 0,4%)

Base de données MeDRA des classes de systèmes d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
	Nausées (G3/4: 4%); Vomissements (G3/4: 3%)	abdominale (sévère: 1%); Hémorragies gastro-intestinales (sévère: 0,3%)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Réactions cutanées (G3/4: 5,9%); Altération des ongles (sévère : 2,6%)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (sévère : 1,4%)	Arthralgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique (sévère: 6,5%); Asthénie (sévère: 11,2%); Douleurs	Réaction au site d'injection; Douleur thoracique d'origine non cardiaque (sévère: 0,4%)	
Investigations		Elévation de la bilirubine (G3/4 <5%); Elévation des phosphatases alcalines (G3/4 <4%); Elévation des ASAT (G3/4 <3%); Elévation des ALAT (G3/4 <2%)	

Affections hématologiques et du système lymphatique :
Rare : épisodes hémorragiques associés à des thrombopénies de grade 3/4.

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Très rare : 1 cas d'alopécie non réversible à la fin de l'étude. 73% des réactions cutanées ont été réversibles dans les 21 jours.

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

Docétaxel Winthrop 75 mg/m² en monothérapie

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

Docétaxel Winthrop 75 mg/m² en association avec la doxorubicine

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

Docétaxel Winthrop 75 mg/m² en association avec le cisplatine

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	**Très fréquent**	**Fréquent**	**Peu fréquent**
Infections et infestations	Infection (G3/4: 5,7%)		

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

Docétaxel Winthrop 100 mg/m² en association avec le trastuzumab

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

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

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

Docétaxel Winthrop 75 mg/m² en association avec la capécitabine

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

Docétaxel Winthrop 75 mg/m² en association avec la prednisone ou la prednisolone

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

Docétaxel Winthrop 75 mg/m² en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	**Très fréquent**	**Fréquent**	**Peu fréquent**
Infections et infestations	Infection (G3/4: 3,2%); Infection neutropénique. Il n'y a pas eu de décès septique.		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie (G3/4: 4,3%); Neutropénie (G3/4: 65,5%); Thrombopénie (G3/4: 2,0%); Neutropénie fébrile		
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4: 1,1%)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 2,2%)		
Affections du système nerveux	Dysgueusie (G3/4: 0.7%); Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: 0%)	Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 0%); Troubles neurocorticaux (G3/4: 0,3%); Troubles neurocerebelleux (G3/4: 0,1%)	Syncope (G3/4: 0%)
Affections oculaires		Larmoiement (G3/4: 0,1%); Conjonctivite (G3/4: 0,3%)	
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 0,1%); Insuffisance cardiaque congestive	
Affections vasculaires	Vasodilatation (G3/4: 0.9%);	Hypotension (G3/4: 0%)	Phlébite (G3/4: 0%); Lymphoedème (G3/4: 0%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux (G3/4: 0%)	
Affections gastro-intestinales	Nausées (G3/4: 5,1%); Stomatite (G3/4: 7,1%); Vomissements (G3/4: 4,3%); Diarrhées (G3/4: 3,2%); Constipation (G3/4: 0,4%)	Douleurs abdominales (G3/4: 0,5%)	Colite/entérite/ perforation intestinale étendue
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie; Toxicité cutanée (G3/4: 0,7%); Altération des ongles (G3/4: 0,4%)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie (G3/4: 0,8%); Arthralgie (G3/4: 0,4%)		

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein	Aménorrhée		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (G3/4: 11%); Fièvre (G3/4: 1,2%); Œdème périphérique (G3/4: 0,4%)		
Investigations	Perte ou prise de poids (G3/4: 0,3%)		

Affections du système nerveux :
Sur 73 patientes ayant présenté une neuropathie sensitive périphérique à la fin de la chimiothérapie, les troubles neurosensoriels persistaient encore chez 9 patientes après un suivi médian de 55 mois.

Affections cardiaques :
Une insuffisance cardiaque congestive (2,3% avec un suivi médian de 70 mois) a également été rapportée. Une patiente dans chaque bras est décédée d'une insuffisance cardiaque.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Sur les 687 patientes ayant présenté une alopécie à la fin de la chimiothérapie, l'alopécie persistait encore chez 22 patientes après un suivi médian de 55 mois.

Affections des organes de reproduction et du sein :
Sur les 233 patientes ayant présenté une aménorrhée à la fin de la chimiothérapie, l'aménorrhée persistait encore chez 133 patientes après un suivi médian de 55 mois.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Sur les 112 patientes ayant présenté un œdème périphérique à la fin de la chimiothérapie, l'œdème périphérique persistait encore chez 18 patientes après un suivi médian de 55 mois.

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

Base de données MeDRA des classes de système d'organe	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations	Infection neutropénique; Infection (G3/4: 11,7%)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie (G3/4: 20,9%); Neutropénie (G3/4: 83,2%); Thrombopénie (G3/4: 8,8%); Neutropénie fébrile	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (G3/4: 1,7%)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie (G3/4: 11,7%)	
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique (G3/4: 8,7%)	Vertiges (G3/4: 2,3%); Neuropathie motrice périphérique (G3/4: 1,3%)
Affections oculaires		Augmentation du larmoiement (G3/4: 0%)
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Troubles de l'audition (G3/4: 0%)
Affections cardiaques		Arythmie (G3/4: 1,0%)
Affections gastro-intestinales	Diarrhée (G3/4: 19,7%); Nausées (G3/4: 16%); Stomatite (G3/4: 23,7%); Vomissements (G3/4: 14,3%)	Constipation (G3/4: 1.0 %); Douleurs gastro-intestinales (G3/4: 1,0%); Œsophagite/dysphagie/ odynophagie (G3/4: 0,7%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (G3/4: 4,0%)	Rash, démangeaison (G3/4: 0,7%); Altération des ongles (G3/4: 0,7%); Desquamation (G3/4: 0%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Léthargie (G3/4: 19,0%); Fièvre (G3/4: 2,3%); Rétention hydrique (sévère/menaçant le pronostic vital: 1%)	

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

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

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX323)

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

Investigations		Augmentation du poids	

- Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX324)

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

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

Autres effets indésirables observés après la mise sur le marché :

Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes) :
De très rares cas de leucémies myéloïdes aigües et de syndromes myélodysplasiques ont été rapportés avec le docétaxel en association avec d'autres antinéoplasiques et/ou une radiothérapie.

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

Affections du système immunitaire :
Quelques cas de chocs anaphylactiques parfois fatals ont été rapportés.

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

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

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

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

Affections vasculaires :
Des effets thrombo-emboliques veineux ont rarement été rapportés.

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

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

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

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

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

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés Pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Taxanes - Code ATC : L01CD02

Données précliniques

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

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

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

Données cliniques

Cancer du sein

Docétaxel Winthrop en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide : traitement adjuvant

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

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

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

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

Docétaxel Winthrop en monothérapie

Deux études comparatives randomisées de phase III ont été conduites chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique. Elles ont été réalisées respectivement chez 326 patientes en échec d'un agent alkylant et chez 392 patientes en échec d'une anthracycline. Dans ces études cliniques, le

docétaxel a été administré selon le schéma posologique recommandé de 100 mg/m² toutes les 3 semaines.

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

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

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

Une étude ouverte multicentrique randomisée de phase III a été réalisée pour comparer docétaxel en monothérapie au paclitaxel dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patients ayant reçu préalablement une chimiothérapie à base d'anthracycline. Un total de 449 patients ont été randomisés pour recevoir, soit 100 mg/m² de docétaxel en monothérapie en perfusion d'une heure, soit 175 mg/m² de paclitaxel en perfusion de 3 heures. Les deux traitements ont été administrés toutes les trois semaines.
Sans modifier l'objectif primaire (taux de réponse global : 32% vs 25%, p = 0,10), le docétaxel a prolongé le temps médian jusqu'à progression (24,6 vs 15,6 semaines ; p <0,01) et la survie médiane (15,3 vs 12,7 mois ; p = 0,03),
Plus d'effets indésirables de grade 3/4 ont été observés dans le bras docétaxel en monothérapie (55,4%) par rapport au bras paclitaxel (23,0%).

Docétaxel Winthrop en association à la doxorubicine

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

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

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

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

Docétaxel Winthrop en association avec le trastuzumab

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

Paramètres	docétaxel plus trastuzumab[1] n = 92	docétaxel n = 94
Taux de réponse (IC 95%)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durée médiane de la réponse (mois) (IC 95%)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Temps médian jusqu'à progression (mois) (IC 95%)	10.6 (7,6-12,9)	5.7 (5,0-6,5)
Durée médiane de survie (mois) (IC 95%)	30,5[2] (26,8-na)	22,1[2] (17,6-28,9)

"na" indique qu'il n'a pas pu être estimé ou qu'il n'a pas encore été atteint.
[1] Analyse de toute la population (en intention de traiter)
[2] Médiane de survie estimée

Docétaxel Winthrop en association avec la capécitabine

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

Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules

Patients ayant reçu une chimiothérapie antérieure avec ou sans radiothérapie

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

était également significativement supérieure avec le docétaxel (40%) comparés aux meilleurs traitements palliatifs (16%).
L'utilisation d'analgésiques morphiniques ($p < 0,01$), d'analgésiques non morphiniques ($p < 0,01$), d'autres traitements liés aux pathologies ($p = 0,06$) et de radiothérapie ($p < 0,01$) étaient moindre chez les patients traités par docétaxel à la dose de 75 mg/m² comparé à ceux traités par les meilleurs traitements palliatifs.
Le taux de réponse global était de 6,8% chez les patients évaluables, et la durée médiane des réponses était de 26,1 semaines.

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

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

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

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

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

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

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

Cancer de la prostate

La tolérance et l'efficacité de docétaxel en association avec la prednisone ou la prednisolone chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-résistant ont été évaluées lors d'une étude de Phase III randomisée multicentrique. Un total de 1006 patients avec un score de

Karnofsky ≥60 ont été randomisés dans les groupes de traitements suivants :

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

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

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

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

† test log rank stratifié
**Seuil de signification statistique = 0,0175*
***PSA: antigène spécifique de la prostate*

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

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

Adénocarcinome gastrique

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

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

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

- cisplatine (C) 100 mg/m² à J1 et 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m² par jour pendant 5 jours.

La durée d'un cycle de traitement était de 3 semaines pour le bras TCF et 4 semaines pour le bras CF. Le nombre médian de cycles administrés par patient était de 6 (intervalle : 1-16) pour le bras TCF comparé à 4 (intervalle : 1-12) pour le bras CF.
Le critère principal de cette étude était le temps jusqu'à progression. La réduction du risque de progression était de 32,1% et était associé à un temps jusqu'à progression significativement plus long (p = 0,0004) en faveur du bras TCF.

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

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

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

* test log rank stratifié

Des analyses en sous groupe en fonction de l'âge, du sexe et de la race ethnique étaient en faveur du bras TCF par rapport au bras CF.
Une analyse actualisée de la survie réalisée avec un suivi médian de 41,6 mois a montré que la différence en faveur du bras TCF n'est alors plus statistiquement significative et que le bénéfice du bras TCF sur le bras CF se situe nettement entre le 18ème et le 30ème mois de suivi.
Globalement, la qualité de vie et le bénéfice clinique étaient en faveur d'une amélioration pour le bras TCF.
Le temps écoulé jusqu'à détérioration définitive de 5% de l'état de santé global déterminé par le questionnaire de qualité de vie (QLQ C30) (p = 0,0121) ainsi que le temps écoulé jusqu'à l'aggravation définitive de l'indice de performance de Karnofsky (p = 0,0088) étaient plus long dans le bras TCF par rapport bras CF.

Cancers des Voies Aéro-digestives supérieures

- Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie (TAX323)

L'efficacité et la tolérance du docétaxel en traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures (VADS) ont été évaluées au cours d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert (TAX 323). Dans cette étude, 358 patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS, localement avancé et inopérable, et un état général (échelle OMS) de 0 ou 1, étaient randomisés dans l'un des deux bras de traitement. Les patients du bras docétaxel ont reçu du docétaxel (T) 75 mg/m^2 suivi de cisplatine (P) 75 mg/m^2 suivi de 5-fluorouracile (F) 750 mg/m^2/jour en perfusion continue pendant 5 jours. Ce schéma était administré toutes les 3 semaines à raison de 4 cycles sous réserve qu'une réponse au moins mineure (≥ 25% de réduction de

la taille bidimensionnelle de la tumeur) ait été observée après 2 cycles. Les patients dont la tumeur n'a pas progressé à la fin de la chimiothérapie ont débuté entre 4 et 7 semaines après celle-ci une radiothérapie (RT) d'une durée de 7 semaines, conformément aux recommandations en vigueur dans les centres participants (TPF/RT). Les patients du bras comparateur ont reçu du cisplatine (P) 100 mg/m^2 suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m^2/jour en perfusion continue pendant 5 jours. Ce schéma était administré toutes les 3 semaines à raison de 4 cycles sous réserve qu'une réponse au moins mineure (≥ 25 % de réduction de la taille bidimensionnelle de la tumeur) ait été observée après 2 cycles.
Les patients dont la tumeur n'a pas progressée à la fin de la chimiothérapie, ont débuté entre 4 et 7 semaines après celle-ci, une radiothérapie (RT) d'une durée de 7 semaines, conformément aux recommandations en vigueur dans les centres participants (PF/RT). La radiothérapie locorégionale est réalisée soit par radiothérapie conventionnelle (1,8 Gy–2,0 Gy par jour, 5 jours par semaine, pour une dose totale de 66 à 70 G), soit par radiothérapie accélérée/hyperfractionnée (2 fois par jour, avec un minimum de 6 heures entre 2 séances, 5 jours par semaine). Un total de 70 Gy était recommandé pour la radiothérapie accélérée et 74 Gy pour la radiothérapie hyperfractionnée.
Une chirurgie était autorisée après la chimiothérapie, avant ou après la radiothérapie.
Les patients dans le bras TPF ont reçu une prophylaxie antibiotique par ciprofloxacine 500 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 10 jours, en commençant le 5ème jour de chaque cycle ou équivalent.
La survie sans progression (SSP), critère principal de cette étude, a été significativement plus longue dans le bras TPF par rapport au bras PF, p = 0,0042 (médiane : 11,4 mois versus 8,3 mois respectivement) avec un suivi global médian de 33,7 mois.
La survie globale médiane a été également significativement plus longue dans le bras TPF par rapport au bras PF (18,6 mois versus 14,5 mois respectivement) avec une réduction relative du risque de mortalité de 28%, p = 0,0128. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau ci-dessous.

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

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

Risque relatif	0,72
(95% IC)	(0,52-0,99)
**valeur de p	0,0457

Un risque relatif inférieur à 1 est en faveur de docétaxel+cisplatine+5-FU
* Modèle de Cox (Ajustement sur le Performance Status (échelle OMS), la localisation de la tumeur primitive et le stade clinique T et N)
** Test Logrank
*** Test du Chi²

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

Paramètres de bénéfices cliniques
Les paramètres de bénéfices cliniques de l'échelle d'évaluation de l'état physique PSS HN, spécifique des cancers des voies aéro-digestives supérieures et mesurant l'intelligibilité de la voix, la capacité de manger en public et à s'alimenter normalement, étaient significativement en faveur du bras TPF par rapport au bras PF.
Le temps médian avant détérioration de l'état général (échelle OMS) était significativement plus long dans le bras TPF par rapport au bras PF. Le score d'intensité de la douleur était amélioré dans les deux bras, ce qui montre une prise en charge adéquate de la douleur.

- Chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie (TAX324)

L'efficacité et la tolérance du docétaxel en traitement d'induction des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des voies aérodigestives supérieures (VADS) ont été évaluées au cours d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert (TAX324). Dans cette étude, 501 patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé des VADS et un état général (échelle OMS) de 0 ou 1, étaient randomisés dans l'un des deux bras de traitement. La population de l'étude incluait des patients dont la tumeur était techniquement non résécable, des patients avec une faible probabilité de curabilité chirurgicale et des patients destinés à une préservation d'organe. L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance s'est intéressée exclusivement aux critères de survie ; le succès d'une préservation d'organe n'a pas été formellement évalué. Les patients du bras docétaxel ont reçu du docétaxel (T) 75 mg/m^2 en perfusion intraveineuse à J1 suivi de cisplatine (P) 100 mg/m^2 administré en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m^2/jour en perfusion intraveineuse continue de J1 à J4. Les cycles étaient répétés toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Tous les patients n'ayant pas présenté de progression de la maladie devaient recevoir une chimioradiothérapie (CRT) conformément au protocole (TPF/CRT). Les patients du bras comparateur ont reçu du cisplatine (P) 100 mg/m^2 à J1 en perfusion intraveineuse de 30 minutes à 3 heures, suivi de 5-fluorouracile (F) 1000 mg/m^2/jour en perfusion intraveineuse continue de J1 à J5. Les cycles étaient répétés toutes les 3 semaines à raison de 3 cycles. Tous les patients n'ayant pas présenté de progression de la maladie devaient recevoir une chimioradiothérapie (CRT) conformément au protocole (PF/CRT).
Les patients des deux bras de traitement devaient recevoir 7 semaines de CRT à l'issue de la chimiothérapie d'induction, avec un intervalle minimum de 3 semaines et pas plus de 8 semaines après le début du dernier cycle (de J22 à J56 du dernier cycle). Durant la radiothérapie, du carboplatine (AUC 1,5) était administré de façon hebdomadaire en perfusion intraveineuse d'une heure pour un maximum de 7 doses. L'irradiation était délivrée au moyen d'un équipement à mégavoltage utilisant un fractionnement conventionnel (2 Gy par jour, 5 jours par semaine pendant 7 semaines et pour une dose totale 70-72 Gy). La chirurgie du site primitif de la tumeur et/ou du cou pouvait être envisagée à tout moment à l'issue de la CRT. Tous les patients du bras docétaxel de l'étude ont reçu une prophylaxie antibiotique. La survie globale (SG), critère d'évaluation principal de cette étude, était significativement plus longue (test du log-rank, p = 0,0058) dans le bras contenant le docétaxel que dans le bras PF (SG médiane : 70,6 mois versus 30,1 mois respectivement), avec une réduction de 30% du risque de mortalité comparé au bras PF (risque relatif (RR) = 0,70, intervalle de confiance à 95% (95% IC) = 0,54-0,90) et un suivi global médian de 41,9 mois. La survie sans progression (SSP), critère d'évaluation secondaire, a montré une réduction de 29% du risque de progression ou de décès et une amélioration de 22 mois de la SSP médiane (35,5 mois pour TPF et 13,1 mois pour PF). La

significativité statistique était atteinte avec un RR = 0,71 ; 95%IC 0,56-0,90 ; log-rank test, p = 0,004. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau ci-dessous.

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

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

Un risque relatif inférieur à 1 est en faveur de docétaxel +cisplatine+5-fluorouracile
* test du log-rank non ajusté
** test Log-rank non ajusté, non ajusté pour les comparaisons multiples
*** test du Chi², non ajusté pour les comparaisons multiples
NA Non atteint

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel ont été évalués chez des patients cancéreux après administration d'une dose de 20 à 115 mg/m^2, dans des essais de phase I. La cinétique du docétaxel est indépendante de la dose et correspond à un modèle à trois compartiments, avec des demi-vies de 4 mn, 36 mn et 11,1 heures pour les phases α, ß et γ, respectivement. La phase tardive est due en partie à une sortie relativement lente du docétaxel du compartiment périphérique. Après administration d'une dose de 100 mg/m^2, sous forme d'une perfusion d'une heure, la concentration plasmatique moyenne atteint 3,7 µg/ml, avec une aire sous la courbe (AUC) de 4,6 h.µg/ml. Les valeurs moyennes de la clairance totale et du volume de distribution à l'équilibre étaient respectivement égales à 21 l/h/m^2 et 113 l. Les variations interindividuelles de la clairance totale étaient approximativement de 50%. Le docétaxel se lie à plus de 95% aux protéines plasmatiques.

Une étude portant sur le docétaxel marqué au C^{14} a été menée chez trois sujets cancéreux. Le docétaxel a été éliminé en sept jours dans l'urine et les fèces, après un processus de métabolisme oxydatif lié au cytochrome P-450 du groupement ester tert-butylique. L'excrétion urinaire et fécale correspondait respectivement à 6 et 75% de la radioactivité administrée. Environ 80% de la radioactivité retrouvée dans les fèces est excrétée au cours des 48 premières heures sous forme de métabolites inactifs (un métabolite principal et trois métabolites secondaires) et de très faibles quantités de produit inchangé.

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

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

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

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

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Le docétaxel s'est révélé mutagène dans les tests du micronoyau et d'aberration chromosomique *in vitro* sur des cellules CHO K_1 ainsi que dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris. Ni le test d'Ames ni l'essai de mutation génique CHO/HGPRT n'ont mis en évidence un effet mutagène du produit. Ces résultats concordent avec l'activité pharmacologique du docétaxel.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polysorbate 80

Ethanol anhydre
Acide citrique

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacon
2 ans

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

Après addition dans la poche de perfusion
D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 4 heures à une température inférieure à 25°C incluant l'heure de perfusion au patient.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.
Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre (type I) incolore de 7 ml recouvert d'une capsule rouge en aluminium et d'une sur-capsule magenta en plastique de type flip-off contenant 4 ml de solution à diluer.

Chaque boite contient un flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Docétaxel Winthrop est un agent antinéoplasique et, comme tous les autres composés potentiellement toxiques, doit être manipulé et préparé avec précautions. L'usage de gants est recommandé.

En cas de contact cutané avec la solution à diluer ou la solution pour perfusion de Docétaxel Winthrop, il convient de rincer immédiatement et soigneusement la peau à l'eau et au savon. En cas de contact d'une muqueuse avec la solution à diluer ou la solution pour perfusion de Docétaxel Winthrop, il convient de laver immédiatement la région souillée, à grande eau.

Préparation pour l'administration intraveineuse

Préparation de la solution pour perfusion

NE PAS utiliser d'autres médicaments contenant du docétaxel se présentant sous 2 flacons (solution à diluer et solvant) avec ce médicament (Docétaxel Winthrop 80 mg/4 ml solution à diluer pour perfusion, qui contient seulement 1 flacon).

Docétaxel Winthrop 80 mg/4 ml solution à diluer pour perfusion ne requiert PAS de dilution préalable avec un solvant et est prêt à être ajouté à la solution pour perfusion.

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

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

Plus d'un flacon de Docétaxel Winthrop solution à diluer pour perfusion peuvent être nécessaire pour obtenir la dose prescrite à un patient. Extraire de façon aseptique la quantité requise de Docétaxel Winthrop solution à diluer pour perfusion à l'aide d'une seringue graduée adaptée.

Dans un flacon de Docétaxel Winthrop 80 mg/4 ml, la concentration de docétaxel est de 20 mg/ml. Le volume requis de Docétaxel Winthrop solution à diluer pour perfusion doit être injecté dans une poche ou un flacon de perfusion de 250 ml contenant soit une solution de glucose à 5% soit une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour injection.

Si une dose supérieure à 200 mg de docétaxel est requise, utiliser un volume plus important de vecteur de perfusion de sorte que la concentration en docétaxel de 0,74 mg/ml ne soit pas dépassée.

Mélanger manuellement la poche ou le flacon de perfusion par rotation manuelle.

La poche de solution pour perfusion doit être utilisée dans les 4 heures à une température ne dépassant pas 25°C incluant l'heure de perfusion au patient.

Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, la solution pour perfusion de Docétaxel Winthrop doit être contrôlée visuellement avant toute utilisation ; les solutions contenant un précipité doivent être éliminées.

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

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

Aventis Pharma S.A., 20 avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, France

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Aventis Pharma, Dagenham,
Rainham Road South,
Dagenham, Essex RM10 7XS,
Royaume -Uni

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

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

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

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

Sans objet.

- **AUTRES CONDITIONS**

Système de Pharmacovigilance

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, tel que décrit dans la version 2.4 datée du 31 Juillet 2009 présenté dans le Module 1.8.1 de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché, est en place et fonctionne avant et pendant la mise sur le marché du produit.

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE
ETUI/Docétaxel Winthrop 20 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Docétaxel Winthrop 20 mg solution à diluer et solvant pour perfusion

docétaxel

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

1 flacon de Docétaxel Winthrop 20 mg, solution à diluer pour perfusion
20mg de docétaxel dans 0,5 ml de polysorbate 80 (40 mg/ml)
rempli à 24,4 mg/0,61 ml
1 flacon de solvant pour Docétaxel Winthrop
13% (m/m) d'éthanol à 95% dans eau pour préparations injectables
rempli à 1,98 ml

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Flacon de Docétaxel Winthrop: polysorbate 80.
Flacon de solvant : éthanol à 95% dans eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Chaque barquette thermoformée de Docétaxel Winthrop 20 mg solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion contient :
- un flacon unidose de solution à diluer,
- un flacon unidose de solvant.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ATTENTION : la dilution nécessite l'utilisation de la totalité du contenu du flacon de solvant. Se référer au guide de préparation joint.

Voie intraveineuse.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

A administrer sous contrôle d'un spécialiste ayant l'expérience de l'utilisation de cytostatiques.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas conserver à une température dépassant 25°C ou inférieure à 2°C.
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

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

Flacons à usage unique - Eliminer de façon appropriée les produits inutilisés.

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

Aventis Pharma S.A., 20, avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, France

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

EU/1/07/384/001

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES
SOLUTION A DILUER ET SOLVANT Docétaxel Winthrop 20 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Docétaxel Winthrop 20 mg**,** solution à diluer et solvant pour perfusion
docétaxel

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Aventis Pharma S.A.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRES

Docétaxel Winthrop, solution à diluer
SOLVANT pour Docétaxel Winthrop

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON/ Docétaxel Winthrop 20 mg

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

Docétaxel Winthrop 20 mg solution à diluer pour perfusion
docétaxel
Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

0,5 ml (rempli à 0,61 ml).

6. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON/SOLVANT pour Docétaxel Winthrop 20 mg

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

SOLVANT pour Docétaxel Winthrop 20 mg

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

13% (m/m) d'éthanol à 95% dans eau pour préparations injectables.
1,5 ml (rempli à 1,98 ml).

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE
ETUI/ Docétaxel Winthrop 80 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Docétaxel Winthrop 80 mg solution à diluer et solvant pour perfusion

docétaxel

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

1 flacon de Docétaxel Winthrop 80 mg, solution à diluer pour perfusion

80 mg de docétaxel dans 2 ml de polysorbate 80 (40 mg/ml)
rempli à 94,4 mg/2,36 ml

1 flacon de solvant pour Docétaxel Winthrop
13% (m/m) d'éthanol à 95% dans eau pour préparations injectables
rempli à 7,33 ml

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Flacon de Docétaxel Winthrop: polysorbate 80.
Flacon de solvant : éthanol à 95% dans eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Chaque barquette thermoformée de Docétaxel Winthrop 80 mg solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion contient :

- un flacon unidose de solution à diluer,
- un flacon unidose de solvant .

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ATTENTION : la dilution nécessite l'utilisation de la totalité du contenu du flacon de solvant. Se référer au guide de préparation joint.

Voie intraveineuse.

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

A administrer sous contrôle d'un spécialiste ayant l'expérience de l'utilisation de cytostatiques.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas conserver à une température dépassant 25°C ou inférieure à 2°C.
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

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

Flacons à usage unique - Eliminer de façon appropriée les produits inutilisés.

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

Aventis Pharma S.A., 20, avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, France

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

EU/1/07/384/002

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES
SOLUTION A DILUER ET SOLVANT/Docétaxel Winthrop 80 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Docétaxel Winthrop 80 mg, solution à diluer et solvant pour perfusion
docétaxel

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Aventis Pharma S.A.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRES

Docétaxel Winthrop, solution à diluer
SOLVANT pour Docétaxel Winthrop

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON/ Docétaxel Winthrop 80 mg

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

Docétaxel Winthrop 80 mg solution à diluer pour perfusion
Docétaxel
Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

2 ml (rempli à 2,36 ml)

6. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON/SOLVANT pour Docétaxel Winthrop 80 mg

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

SOLVANT pour Docétaxel Winthrop 80 mg

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

13% (m/m) d'éthanol à 95% dans eau pour préparations injectables
2 ml (rempli à 7,33 ml).

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
ETUI/ Docétaxel Winthrop 20 mg/1 ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Docétaxel Winthrop 20 mg/1 ml solution à diluer pour perfusion
docétaxel

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

Chaque ml de solution à diluer contient 20 mg de docétaxel sous forme trihydratée.

Un flacon de 1 ml de solution à diluer contient 20 mg de docétaxel

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : polysorbate 80, éthanol anhydre et acide citrique. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Prêt à être ajouté à la solution pour perfusion.
ATTENTION : Extraire du flacon la quantité requise de cette solution à diluer de docétaxel (20 mg/ml) et l'ajouter directement à la solution pour perfusion. Voir le guide de préparation joint.

Flacon à usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse.

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

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

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

A administrer sous contrôle d'un spécialiste ayant l'expérience de l'utilisation de cytostatiques.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP:

Durée de conservation dans la poche de perfusion : voir la notice.

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

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

Eliminer de façon appropriée les produits inutilisés conformément à la réglementation en vigueur.

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

Aventis Pharma S.A.
20, avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
France

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

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETTE DU FLACON/Docétaxel Winthrop 20 mg/1 ml

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

Docétaxel Winthrop 20 mg/1 ml solution à diluer
docétaxel
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
ETUI/ Docétaxel Winthrop 80 mg/4 ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Docétaxel Winthrop 80 mg/4 ml solution à diluer pour perfusion
docétaxel

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

Chaque ml de solution à diluer contient 20 mg de docétaxel sous forme trihydratée.

Un flacon de 4 ml de solution à diluer contient 80 mg de docétaxel

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : polysorbate 80, éthanol anhydre et acide citrique. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Prêt à être ajouté à la solution pour perfusion.
ATTENTION : Extraire du flacon la quantité requise de cette solution à diluer de docétaxel (20 mg/ml) et l'ajouter directement à la solution pour perfusion. Voir le guide de préparation joint.

Flacon à usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse.

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

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

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

A administrer sous contrôle d'un spécialiste ayant l'expérience de l'utilisation de cytostatiques.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP:

Durée de conservation dans la poche de perfusion : voir la notice.

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

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

Eliminer de façon appropriée les produits inutilisés conformément à la réglementation en vigueur.

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

Aventis Pharma S.A.
20, avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
France

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

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETTE DU FLACON/ Docétaxel Winthrop 80 mg/4 ml

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

Docétaxel Winthrop 80 mg/4 ml solution à diluer
docétaxel
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

6. AUTRES

B. NOTICE

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

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien hospitalier.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien hospitalier.

Dans cette notice:

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

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

Le nom de ce médicament est Docétaxel Winthrop. Sa dénomination commune est docétaxel. Le docétaxel est une substance extraite des aiguilles d'if.
Le docétaxel appartient à la famille des médicaments anti-cancéreux appelés taxoïdes.

Docétaxel Winthrop a été prescrit par votre médecin pour le traitement du cancer du sein, de certaines formes de cancer bronchique (cancer du poumon non à petites cellules), du cancer de la prostate, du cancer gastrique ou du cancer des voies aéro-digestives supérieures:
- Pour le traitement du cancer du sein à un stade avancé, Docétaxel Winthrop peut être administré soit seul, soit en association à la doxorubicine, au trastuzumab ou à la capecitabine.
- Pour le traitement du cancer du sein à un stade précoce avec une atteinte des ganglions lymphatiques, Docétaxel Winthrop peut être administré en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide.
- Pour le traitement du cancer du poumon, Docétaxel Winthrop peut être administré soit seul, soit en association au cisplatine.
- Pour le traitement du cancer de la prostate, Docétaxel Winthrop est administré en association avec la prednisone ou la prednisolone.
- Pour le traitement du cancer gastrique au stade métastatique, Docétaxel Winthrop est administré en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile.
- Pour le traitement du cancer des voies aéro-digestives supérieures, Docétaxel Winthrop est administré en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile.

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

Vous ne devez pas utiliser Docétaxel Winthrop si

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

Faites attention avec Docétaxel Winthrop

Vous aurez avant chaque traitement par Docétaxel Winthrop des examens sanguins pour vérifier que vous avez assez de globules sanguins et une fonction hépatique suffisante pour pouvoir recevoir du Docétaxel Winthrop. En cas de modifications du nombre de vos globules blancs, vous pourrez présenter de la fièvre ou des infections.

Il vous sera demandé de prendre une prémédication orale par un corticostéroïde comme la dexaméthasone, un jour avant l'administration de Docétaxel Winthrop et de continuer 1 ou 2 jours après l'administration afin de minimiser certains effets non souhaités qui peuvent survenir après la perfusion de Docétaxel Winthrop, particulièrement réactions allergiques et rétention hydrique (gonflement des mains, des pieds, des jambes ou prise de poids).

Pendant le traitement, il se peut qu'un traitement vous soit administré pour maintenir le nombre de vos cellules sanguines.

Prise d'autres médicaments

Veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien hospitalier, si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance. En effet, Docétaxel Winthrop ou l'autre médicament pourrait ne pas agir de la même façon et pourrait entraîner plus facilement des effets indésirables.

Grossesse et allaitement

Docétaxel Winthrop NE DOIT PAS vous être administré si vous êtes enceinte ou si vous envisagez de l'être. Vous devez prendre des mesures contraceptives adéquates pendant le traitement et les poursuivre au moins 3 mois après la fin de l'administration de Docétaxel Winthrop. Si vous veniez à être enceinte pendant le traitement, vous devez en informer immédiatement votre médecin.

Vous NE DEVEZ PAS allaiter pendant la durée du traitement par Docétaxel Winthrop.

Si vous envisagez une grossesse ou si vous souhaitez allaiter, parlez-en avec votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il n'y a aucune raison pour que vous ne puissiez pas conduire entre deux cures de Docétaxel Winthrop sauf si vous avez des vertiges ou si vous ne vous sentez pas sûr de vous.

3. COMMENT UTILISER Docétaxel Winthrop

Docétaxel Winthrop vous sera administré par un professionnel de santé.

Posologie recommandée

La dose dépendra de votre poids et de votre état général. Votre médecin calculera votre surface corporelle en mètres carrés (m^2) et déterminera la dose qu'il convient de vous administrer.

Mode et voie d'administration

Docétaxel Winthrop vous sera administré en perfusion dans une de vos veines. La perfusion durera environ 1 heure pendant laquelle vous serez à l'hôpital.

Fréquence d'administration

Vous recevrez habituellement votre perfusion toutes les 3 semaines.

Votre médecin pourra changer la posologie et la fréquence d'administration en fonction des résultats des analyses sanguines, de votre état général et de votre réponse au Docétaxel Winthrop.
Veuillez informer votre médecin notamment en cas de diarrhées, de plaies dans la bouche, de sensation d'engourdissements, de picotements ou de fourmillements, de fièvre et rapportez-lui vos résultats d'analyse sanguine. Ces informations lui permettront de déterminer si une réduction de posologie doit être envisagée.
Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien hospitalier.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les autres médicaments anti-cancéreux, Docétaxel Winthrop peut provoquer des effets indésirables bien que tous n'y soient pas sujets.

Votre médecin vous en parlera et vous expliquera les risques et bénéfices potentiels de votre traitement.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de l'administration du Docétaxel Winthrop utilisé seul, sont: la diminution du nombre des globules rouges ou des globules blancs, la perte de cheveux, les nausées, les vomissements, des plaies dans la bouche, des diarrhées et de la fatigue.

La sévérité des effets indésirables du Docétaxel Winthrop peut être majorée en cas d'association avec d'autres médicaments anticancéreux.

A l'hôpital, pendant la perfusion de Docétaxel Winthrop, les réactions allergiques suivantes peuvent survenir (chez plus d'un patient sur 10):
- bouffées de chaleur, réactions cutanées, démangeaisons,
- oppression thoracique, difficulté respiratoire,
- fièvre ou frissons,
- douleurs dorsales,
- hypotension.

Des réactions plus sévères peuvent survenir.

Vous ferez l'objet d'une surveillance attentive par l'équipe médicale lors de la perfusion. Signalez immédiatement si vous constatez l'un de ces effets indésirables.

Entre les perfusions de Docétaxel Winthrop, les effets suivants peuvent survenir avec une fréquence variable en fonction des autres médicaments anticancéreux associés :

Très fréquent (survenant chez plus d'1 patient sur 10) :
- infections, diminution du nombre de globules rouges (anémie) ou de globules blancs (qui jouent un rôle important contre les infections) et des plaquettes,
- fièvre : en cas de fièvre, vous devez appeler votre médecin immédiatement
- réactions allergiques décrites ci-dessus
- perte de l'appétit (anorexie)
- insomnie
- sensation d'engourdissement ou de picotements ou douleurs des articulations ou des muscles
- maux de tête
- altération du goût
- inflammation des yeux ou augmentation de la production de larmes (larmoiement)
- gonflement par dysfonctionnement du drainage lymphatique
- respiration courte

- écoulement nasal ; inflammation de la gorge et du nez ; toux
- saignement du nez
- plaies de la bouche
- troubles de la digestion, incluant nausées, vomissements et diarrhée, constipation
- douleur abdominale
- indigestion
- perte temporaire des cheveux (dans la plupart des cas, les cheveux repousseront normalement à l'arrêt du traitement)
- rougeur et gonflement des paumes de vos mains ou des plantes de vos pieds (mais également des bras, du visage ou du corps), qui peuvent faire peler votre peau
- changement de la couleur de vos ongles qui ensuite peuvent se décoller
- douleurs musculaires, dorsales et osseuses,
- modification ou absence des règles
- gonflement des mains, pieds et jambes
- fatigue ou syndrome pseudo-grippal
- prise ou perte de poids.

Fréquent (survenant chez plus de 1 patient sur 100 mais moins de 1 patient sur 10) :
- infection buccale à champignons (muguet)
- déshydratation
- vertiges
- troubles de l'audition
- diminution de la pression artérielle, battements du cœur rapides ou irréguliers
- insuffisance cardiaque
- œsophagite
- sécheresse de la bouche
- difficultés à avaler ou douleur à l'ingestion
- hémorragie
- augmentation des enzymes du foie (nécessitant la réalisation de tests sanguins réguliers).

Peu fréquent (survenant chez plus de 1 patient sur 1000 mais moins de 1 patient sur 100):
- évanouissement
- réactions cutanées au site d'injection, phlébite (inflammation de la veine) ou gonflement
- inflammation du colon, de l'intestin grêle, perforation intestinale
- caillots sanguins.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien hospitalier.

5. COMMENT CONSERVER Docétaxel Winthrop

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

Docétaxel Winthrop ne doit pas être utilisé après la date d'expiration marquée sur l'étui, la barquette thermoformée et les flacons.

Ne pas conserver à une température dépassant 25°C ou inférieure à 2°C.
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

La solution de prémélange doit être utilisée immédiatement après reconstitution; cependant la stabilité physico-chimique de cette solution de prémélange conservée entre +2°C et +8°C ou à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) a été démontrée sur une période de 8 heures.

La solution pour perfusion, à température ambiante (ne dépassant pas 25°C), doit être utilisée dans les 4 heures.

6. AUTRE INFORMATION

Que contient Docétaxel Winthrop flacon de solution à diluer
- Le principe actif est le docétaxel. Chaque ml de solution de docétaxel contient 40 mg de docétaxel anhydre. Un flacon contient 20 mg de docétaxel.
- L'autre composant est le polysorbate 80.

Que contient le flacon de solvant
13% (m/m) d'éthanol à 95% dans eau pour préparations injectables.

A quoi ressemble Docétaxel Winthrop et contenu de l'emballage extérieur
Docétaxel Winthrop 20 mg, solution à diluer pour perfusion est une solution visqueuse, limpide, jaune à jaune marron.

Chaque barquette thermoformée contient :
- un flacon unidose de solution à diluer et,
- un flacon unidose de solvant.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché
Aventis Pharma S.A.
20 avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
France.

Fabricant
Aventis Pharma, Dagenham
Rainham Road South
Dagenham
Essex RM10 7XS
Royaume-Uni

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

België /Belgique/Belgien
sanofi-aventis Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Luxembourg/Luxemburg
sanofi-aventis Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

България
sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел: +359 (0)2 970 53 00

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel: +36 1 505 0050

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Malta
sanofi-aventis Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland
sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
sanofi-aventis france
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd.
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
sanofi-aventis S.p.A.
Tel: +39 02 393 91

Κύπρος
sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija
sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Lietuva
UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel: +48 22 541 46 00

Portugal
sanofi-aventis - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 35 89 400

România
sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 103 777

Suomi/Finland
sanofi-aventis Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
sanofi-aventis AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom
sanofi-aventis
Tel: +44 (0) 1483 505 515

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est MM/AAAA

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé.

GUIDE DE PRÉPARATION DE Docétaxel Winthrop 20 MG, SOLUTION À DILUER ET SOLVANT POUR SOLUTION POUR PERFUSION POUR Docétaxel Winthrop

---

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

1. COMPOSITION

Docétaxel Winthrop 20 mg, solution à diluer pour perfusion est une solution visqueuse, limpide, jaune à jaune marron contenant 40 mg/ml de docétaxel (anhydre) dans du polysorbate 80. Le solvant pour Docétaxel Winthrop est une solution à 13% (m/m) d'éthanol à 95%dans de l'eau pour préparations injectables.

2. PRÉSENTATION

Docétaxel Winthrop est disponible en flacon unidose.

Chaque boîte contient un flacon de Docétaxel Winthrop (20 mg) et un flacon correspondant de solvant pour Docétaxel Winthrop dans une barquette thermoformée.

Les flacons de Docétaxel Winthrop doivent être conservés entre +2°C et +25°C et à l'abri de la lumière.
Docétaxel Winthrop ne doit pas être utilisé après la date d'expiration marquée sur, l'étui, la barquette thermoformée et les flacons.

2.1 Flacon de Docétaxel Winthrop 20 mg

- Le flacon de Docétaxel Winthrop 20 mg est un flacon en verre incolore de 7 ml avec un bouchon recouvert d'une capsule verte.

- Le flacon de Docétaxel Winthrop 20 mg contient une solution de docétaxel dans du polysorbate 80 à la concentration de 40 mg/ml.

- Chaque flacon de Docétaxel Winthrop 20 mg contient 0,5 ml d'une solution de docétaxel à 40 mg/ml dans du polysorbate 80 (rempli à 24,4 mg/0,61 ml). Ce volume a été établi au cours du développement du Docétaxel Winthrop pour compenser les pertes lors de la préparation du prémélange (cf. section 4) dues à la formation de mousse, à l'adhésion sur les parois du flacon et aux "volumes morts". Ce surremplissage permet d'assurer qu'après dilution avec la totalité du flacon de solvant accompagnant le flacon de Docétaxel Winthrop que le volume minimal extractible de prémélange de 2 ml contient 10 mg/ml de docétaxel ce qui correspond à la quantité indiquée de 20 mg par flacon.

2.2 Flacon de solvant pour Docétaxel Winthrop 20 mg

- Le flacon de solvant pour Docétaxel Winthrop 20 mg est un flacon en verre incolore de 7 ml avec un bouchon recouvert d'une capsule transparente.

- La composition du solvant de Docétaxel Winthrop est une solution à 13% (m/m) d'éthanol à 95% dans l'eau pour préparations injectables.

- Chaque flacon de solvant pour Docétaxel Winthrop 20 mg contient 1,98 ml de solvant. Ce volume a été établi sur la base du contenu réel des flacons de Docétaxel Winthrop20 mg. L'ajout de la totalité du contenu du flacon de solvant au contenu du flacon de Docétaxel Winthrop 20 mg assure pour le prémélange une concentration de 10 mg/ml en docétaxel.

3. RECOMMANDATIONS POUR UNE MANIPULATION SURE

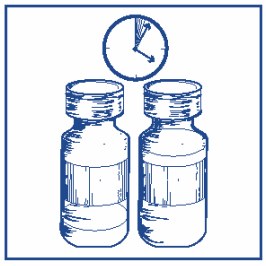
Docétaxel Winthrop est un agent antinéoplasique et comme tous les autres composés potentiellement toxiques, des précautions doivent être prises pendant la manipulation et la préparation de la solution de Docétaxel Winthrop. L'utilisation de gants est recommandée.

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

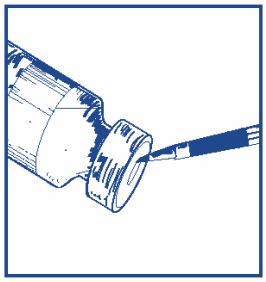
4. PRÉPARATION POUR L'ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE

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

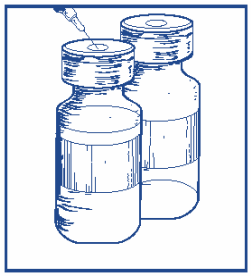
4.1.1 Si les flacons sont conservés au froid, laissez reposer le nombre requis de boîtes de Docétaxel Winthrop à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) pendant 5 minutes.



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

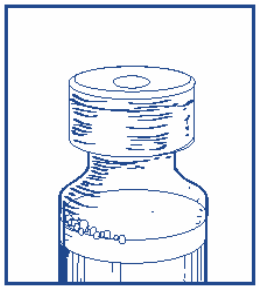


4.1.3 Injecter la totalité du contenu de la seringue dans le flacon de Docétaxel Winthrop correspondant.



4.1.4 Sortir l'aiguille et la seringue et mélanger manuellement par renversements répétés pendant au moins 45 secondes. Ne pas agiter.

4.1.5 Laisser reposer le flacon de prémélange pendant 5 minutes à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) et ensuite vérifier que la solution est homogène et claire (la formation de mousse est normale même après 5 minutes en raison de la présence de polysorbate 80 dans la formule du produit).

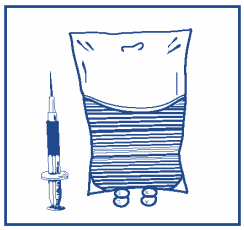


La solution de prémélange contient 10 mg/ml de docétaxel et doit être utilisée immédiatement après reconstitution; cependant la stabilité physico-chimique de cette solution de prémélange conservée entre +2°C et +8°C ou à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) a été démontrée sur une période de 8 heures.

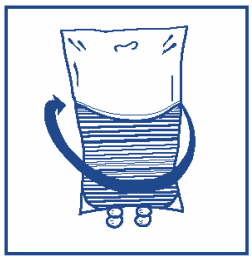
4.2 Préparation de la solution pour perfusion

4.2.1 Plusieurs flacons de prémélange peuvent être nécessaires pour obtenir la dose prescrite à un patient. En tenant compte de la dose prescrite exprimée en mg, prélever, de façon aseptique, à l'aide d'une seringue graduée munie d'une aiguille, le volume correspondant de prémélange contenant 10 mg/ml de docétaxel, à partir du nombre approprié de flacons de prémélange. Par exemple, une dose de 140 mg de docétaxel nécessitera 14 ml de solution de prémélange de docétaxel.

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

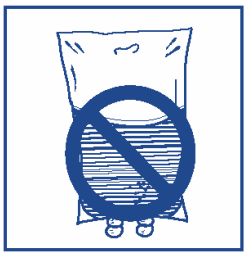


4.2.3 Mélanger la poche ou le flacon de perfusion par rotation manuelle.



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

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



5. ÉLIMINATION DES DÉCHETS

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

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR
Docétaxel Winthrop 80 mg, solution à diluer et solvant pour perfusion
docétaxel

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien hospitalier.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien hospitalier.

Dans cette notice:

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

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

Le nom de ce médicament est Docétaxel Winthrop. Sa dénomination commune est docétaxel. Le docétaxel est une substance extraite des aiguilles d'if.
Le docétaxel appartient à la famille des médicaments anti-cancéreux appelés taxoïdes.

Docétaxel Winthrop a été prescrit par votre médecin pour le traitement du cancer du sein, de certaines formes de cancer bronchique (cancer du poumon non à petites cellules), du cancer de la prostate, du cancer gastrique ou du cancer des voies aéro-digestives supérieures:
- Pour le traitement du cancer du sein à un stade avancé, Docétaxel Winthrop peut être administré soit seul, soit en association à la doxorubicine, au trastuzumab ou à la capecitabine.
- Pour le traitement du cancer du sein à un stade précoce avec une atteinte des ganglions lymphatiques, Docétaxel Winthrop peut être administré en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide.
- Pour le traitement du cancer du poumon, Docétaxel Winthrop peut être administré soit seul, soit en association au cisplatine.
- Pour le traitement du cancer de la prostate, Docétaxel Winthrop est administré en association avec la prednisone ou la prednisolone.
- Pour le traitement du cancer gastrique au stade métastatique, Docétaxel Winthrop est administré en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile.
- Pour le traitement du cancer des voies aéro-digestives supérieures, Docétaxel Winthrop est administré en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile.

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

Vous ne devez pas utiliser Docétaxel Winthrop si

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

Faites attention avec Docétaxel Winthrop

Vous aurez avant chaque traitement par Docétaxel Winthrop des examens sanguins pour vérifier que vous avez assez de globules sanguins et une fonction hépatique suffisante pour pouvoir recevoir du Docétaxel Winthrop. En cas de modifications du nombre de vos globules blancs, vous pourrez présenter de la fièvre ou des infections.

Il vous sera demandé de prendre une prémédication orale par un corticostéroïde comme la déxaméthasone, un jour avant l'administration de Docétaxel Winthrop et de continuer 1 ou 2 jours après l'administration afin de minimiser certains effets non souhaités qui peuvent survenir après la perfusion de Docétaxel Winthrop, particulièrement réactions allergiques et rétention hydrique (gonflement des mains, des pieds, des jambes ou prise de poids).

Pendant le traitement, il se peut qu'un traitement vous soit administré pour maintenir le nombre de vos cellules sanguines.

Prise d'autres médicaments

Veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien hospitalier, si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance. En effet, Docétaxel Winthrop ou l'autre médicament pourrait ne pas agir de la même façon et pourrait entraîner plus facilement des effets indésirables.

Grossesse et allaitement

Docétaxel Winthrop NE DOIT PAS vous être administré si vous êtes enceinte ou si vous envisagez de l'être. Vous devez prendre des mesures contraceptives adéquates pendant le traitement et les poursuivre au moins 3 mois après la fin de l'administration de Docétaxel Winthrop. Si vous veniez à être enceinte pendant le traitement, vous devez en informer immédiatement votre médecin.

Vous NE DEVEZ PAS allaiter pendant la durée du traitement par Docétaxel Winthrop.

Si vous envisagez une grossesse ou si vous souhaitez allaiter, parlez-en avec votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il n'y a aucune raison pour que vous ne puissiez pas conduire entre deux cures de Docétaxel Winthrop sauf si vous avez des vertiges ou si vous ne vous sentez pas sûr de vous.

3. COMMENT UTILISER Docétaxel Winthrop

Docétaxel Winthrop vous sera administré par un professionnel de santé.

Posologie recommandée

La dose dépendra de votre poids et de votre état général. Votre médecin calculera votre surface corporelle en mètres carrés (m^2) et déterminera la dose qu'il convient de vous administrer.

Mode et voie d'administration

Docétaxel Winthrop vous sera administré en perfusion dans une de vos veines. La perfusion durera environ 1 heure pendant laquelle vous serez à l'hôpital.

Fréquence d'administration

Vous recevrez habituellement votre perfusion toutes les 3 semaines.

Votre médecin pourra changer la posologie et la fréquence d'administration en fonction des résultats des analyses sanguines, de votre état général et de votre réponse au Docétaxel Winthrop.
Veuillez informer votre médecin notamment en cas de diarrhées, de plaies dans la bouche, de sensation d'engourdissements, de picotements ou de fourmillements, de fièvre et rapportez-lui vos résultats d'analyse sanguine. Ces informations lui permettront de déterminer si une réduction de posologie doit être envisagée.
Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, ou à votre pharmacien hospitalier.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les autres médicaments anti-cancéreux, Docétaxel Winthrop peut provoquer des effets indésirables bien que tous n'y soient pas sujets.

Votre médecin vous en parlera et vous expliquera les risques et bénéfices potentiels de votre traitement.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de l'administration du Docétaxel Winthrop utilisé seul, sont: la diminution du nombre des globules rouges ou des globules blancs, la perte de cheveux, les nausées, les vomissements, des plaies dans la bouche, des diarrhées et de la fatigue.

La sévérité des effets indésirables du Docétaxel Winthrop peut être majorée en cas d'association avec d'autres médicaments anticancéreux.

A l'hôpital, pendant la perfusion de Docétaxel Winthrop, les réactions allergiques suivantes peuvent survenir (chez plus d'un patient sur 10):
- bouffées de chaleur, réactions cutanées, démangeaisons,
- oppression thoracique, difficulté respiratoire,
- fièvre ou frissons,
- douleurs dorsales,
- hypotension.

Des réactions plus sévères peuvent survenir.

Vous ferez l'objet d'une surveillance attentive par l'équipe médicale lors de la perfusion. Signalez immédiatement si vous constatez l'un de ces effets indésirables.

Entre les perfusions de Docétaxel Winthrop, les effets suivants peuvent survenir avec une fréquence variable en fonction des autres médicaments anticancéreux associés :

Très fréquent (survenant chez plus d'1 patient sur 10) :
- infections, diminution du nombre de globules rouges (anémie) ou de globules blancs (qui jouent un rôle important contre les infections) et des plaquettes,
- fièvre : en cas de fièvre, vous devez appeler votre médecin immédiatement
- réactions allergiques décrites ci-dessus
- perte de l'appétit (anorexie)
- insomnie
- sensation d'engourdissement ou de picotements ou douleurs des articulations ou des muscles
- maux de tête
- altération du goût
- inflammation des yeux ou augmentation de la production de larmes (larmoiement)
- gonflement par dysfonctionnement du drainage lymphatique
- respiration courte

- écoulement nasal ; inflammation de la gorge et du nez ; toux
- saignement du nez
- plaies de la bouche
- troubles de la digestion, incluant nausées, vomissements et diarrhée, constipation
- douleur abdominale
- indigestion
- perte temporaire des cheveux (dans la plupart des cas, les cheveux repousseront normalement à l'arrêt du traitement)
- rougeur et gonflement des paumes de vos mains ou des plantes de vos pieds (mais également des bras, du visage ou du corps), qui peuvent faire peler votre peau
- changement de la couleur de vos ongles qui ensuite peuvent se décoller
- douleurs musculaires, dorsales et osseuses
- modification ou absence des règles
- gonflement des mains, pieds et jambes
- fatigue ou syndrome pseudo-grippal
- prise ou perte de poids.

Fréquent (survenant chez plus de 1 patient sur 100 mais moins de 1 patient sur 10)
- infection buccale à champignons (muguet)
- déshydratation
- vertiges
- troubles de l'audition
- diminution de la pression artérielle, battements du cœur rapides ou irréguliers
- insuffisance cardiaque
- œsophagite
- sécheresse de la bouche
- difficultés à avaler ou douleur à l'ingestion
- hémorragie
- augmentation des enzymes du foie (nécessitant la réalisation de tests sanguins réguliers).

Peu fréquent (survenant chez plus de 1 patient sur 1000 mais moins de 1 patient sur 100)
- évanouissement
- réactions cutanées au site d'injection, phlébite (inflammation de la veine) ou gonflement
- inflammation du colon, de l'intestin grêle, perforation intestinale
- caillots sanguins.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien hospitalier.

5. COMMENT CONSERVER Docétaxel Winthrop

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

Docétaxel Winthrop ne doit pas être utilisé après la date d'expiration marquée sur l'étui, la barquette thermoformée et les flacons.

Ne pas conserver à une température dépassant 25°C ou inférieure à 2°C.
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

La solution de prémélange doit être utilisée immédiatement après reconstitution; cependant la stabilité physico-chimique de cette solution de prémélange conservée entre +2°C et +8°C ou à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) a été démontrée sur une période de 8 heures.

La solution pour perfusion, à température ambiante (ne dépassant pas 25°C), doit être utilisée dans les 4 heures.

6. AUTRE INFORMATION

Que contient Docétaxel Winthrop flacon de solution à diluer
- Le principe actif est le docétaxel. Chaque ml de solution de docétaxel contient 40 mg de docétaxel anhydre. Un flacon contient 80 mg de docétaxel.
- L'autre composant est le polysorbate 80.

Que contient le flacon de solvant
13% (m/m) d'éthanol à 95% dans eau pour préparations injectables.

A quoi ressemble Docétaxel Winthrop et contenu de l'emballage extérieur
Docétaxel Winthrop 80 mg, solution à diluer pour perfusion est une solution visqueuse, limpide, jaune à jaune marron.

Chaque barquette thermoformée contient :
- un flacon unidose de solution à diluer et,
- un flacon unidose de solvant.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché
Aventis Pharma S.A.
20 avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
France.

Fabricant
Aventis Pharma, Dagenham
Rainham Road South
Dagenham
Essex RM10 7XS
Royaume-Uni

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

België/Belgique/Belgien
sanofi-aventis Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Luxembourg/Luxemburg
sanofi-aventis Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

България
sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел: +359 (0)2 970 53 00

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel: +36 1 505 0050

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Malta
sanofi-aventis Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland
sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
sanofi-aventis france
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd.
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
sanofi-aventis S.p.A.
Tel: +39 02 393 91

Κύπρος
sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija
sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Lietuva
UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel: +48 22 541 46 00

Portugal
sanofi-aventis - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 35 89 400

România
sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 103 777

Suomi/Finland
sanofi-aventis Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
sanofi-aventis AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom
sanofi-aventis
Tel: +44 (0) 1483 505 515

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est MM/AAAA

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

GUIDE DE PRÉPARATION DE Docétaxel Winthrop 80 MG, SOLUTION À DILUER ET SOLVANT POUR SOLUTION POUR PERFUSION POUR Docétaxel Winthrop

---

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

1. COMPOSITION

Docétaxel Winthrop 80 mg, solution à diluer pour perfusion est une solution visqueuse, limpide, jaune à jaune marron contenant 40 mg/ml de docétaxel (anhydre) dans du polysorbate 80. Le solvant pour Docétaxel Winthrop est une solution à 13% (m/m) d'éthanol à 95% dans de l'eau pour préparations injectables.

2. PRÉSENTATION

Docétaxel Winthrop est disponible en flacon unidose.

Chaque boîte contient un flacon de Docétaxel Winthrop (80 mg) et un flacon correspondant de solvant pour Docétaxel Winthrop dans une barquette thermoformée.

Les flacons de Docétaxel Winthrop doivent être conservés entre +2°C et +25°C et à l'abri de la lumière.
Docétaxel Winthrop ne doit pas être utilisé après la date d’expiration marquée sur l’étui, la barquette thermoformée et les flacons.

2.1 Flacon de Docétaxel Winthrop 80 mg

- Le flacon de Docétaxel Winthrop 80 mg est un flacon en verre incolore de 15 ml avec un bouchon recouvert d'une capsule rouge.

- Le flacon de Docétaxel Winthrop 80 mg contient une solution de docétaxel dans du polysorbate 80 à la concentration de 40 mg/ml.

- Chaque flacon de Docétaxel Winthrop 80 mg contient 2 ml d'une solution de docétaxel à 40 mg/ml dans du polysorbate 80 (rempli à 94,4 mg/2,36 ml). Ce volume a été établi au cours du développement du Docétaxel Winthrop pour compenser les pertes lors de la préparation du prémélange (cf. section 4) dues à la formation de mousse, à l'adhésion sur les parois du flacon et aux "volumes morts". Ce surremplissage permet d'assurer qu'après dilution avec la totalité du flacon de solvant accompagnant le flacon de Docétaxel Winthrop que le volume minimal extractible de prémélange de 8 ml contient 10 mg/ml de docétaxel ce qui correspond à la quantité indiquée de 80 mg par flacon.

2.2 Flacon de solvant pour Docétaxel Winthrop 80 mg

- Le flacon de solvant pour Docétaxel Winthrop 80 mg est un flacon en verre incolore de 15 ml avec un bouchon recouvert d'une capsule transparente.

- La composition du solvant de Docétaxel Winthrop est une solution à 13% (m/m) d'éthanol à 95% dans l'eau pour préparations injectables.

- Chaque flacon de solvant pour Docétaxel Winthrop 80 mg contient 7,33 ml de solvant. Ce volume a été établi sur la base du contenu réel des flacons de Docétaxel Winthrop 80 mg. L'ajout de la totalité du contenu du flacon de solvant au contenu du flacon de Docétaxel Winthrop 80 mg assure pour le prémélange une concentration de 10 mg/ml en docétaxel.

3. RECOMMANDATIONS POUR UNE MANIPULATION SURE

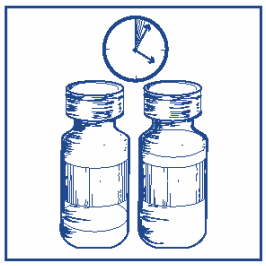
Docétaxel Winthrop est un agent antinéoplasique et comme tous les autres composés potentiellement toxiques, des précautions doivent être prises pendant la manipulation et la préparation de la solution de Docétaxel Winthrop. L'utilisation de gants est recommandée.

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

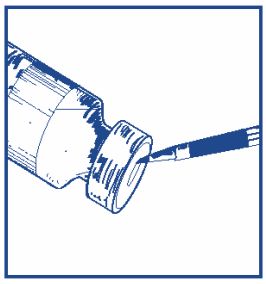
4. PRÉPARATION POUR L'ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE

4.1 Préparation de la solution de prémélange de Docétaxel Winthrop (10 mg de docétaxel/ml).

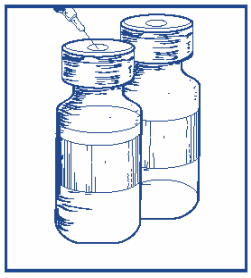
4.1.1 Si les flacons sont conservés au froid, laissez reposer le nombre requis de boîtes de Docétaxel Winthrop à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) pendant 5 minutes.



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

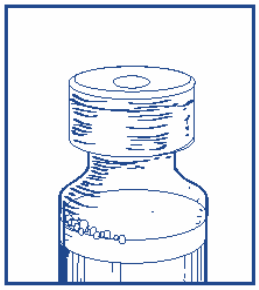


4.1.3 Injecter la totalité du contenu de la seringue dans le flacon de Docétaxel Winthrop correspondant.



4.1.4 Sortir l'aiguille et la seringue et mélanger manuellement par renversements répétés pendant au moins 45 secondes. Ne pas agiter.

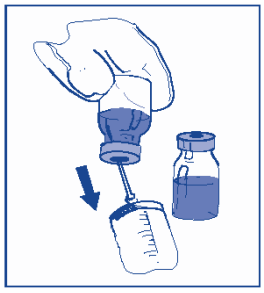
4.1.5 Laisser reposer le flacon de prémélange pendant 5 minutes à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) et ensuite vérifier que la solution est homogène et claire (la formation de mousse est normale même après 5 minutes en raison de la présence de polysorbate 80 dans la formule du produit).



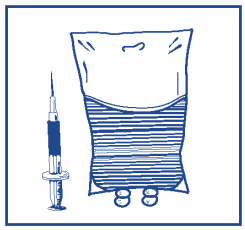
La solution de prémélange contient 10 mg/ml de docétaxel et doit être utilisée immédiatement après reconstitution; cependant la stabilité physico-chimique de cette solution de pré-mélange conservée entre +2°C et +8°C ou à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) a été démontrée sur une période de 8 heures.

4.2 Préparation de la solution pour perfusion

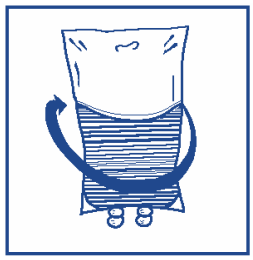
4.2.1 Plusieurs flacons de prémélange peuvent être nécessaires pour obtenir la dose prescrite à un patient. En tenant compte de la dose prescrite exprimée en mg, prélever, de façon aseptique, à l'aide d'une seringue graduée munie d'une aiguille, le volume correspondant de prémélange contenant 10 mg/ml de docétaxel, à partir du nombre approprié de flacons de prémélange. Par exemple, une dose de 140 mg de docétaxel nécessitera 14 ml de solution de prémélange de docétaxel.



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



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



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

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

5. ÉLIMINATION DES DÉCHETS

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

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR
Docétaxel Winthrop 20 mg/1 ml, solution à diluer pour perfusion
docétaxel

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien hospitalier.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien hospitalier.

Dans cette notice:

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

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

Le nom de ce médicament est Docétaxel Winthrop. Sa dénomination commune est docétaxel. Le docétaxel est une substance extraite des aiguilles d'if.
Le docétaxel appartient à la famille des médicaments anti-cancéreux appelés taxoïdes.

Docétaxel Winthrop a été prescrit par votre médecin pour le traitement du cancer du sein, de certaines formes de cancer bronchique (cancer du poumon non à petites cellules), du cancer de la prostate, du cancer gastrique ou du cancer des voies aéro-digestives supérieures:
- Pour le traitement du cancer du sein à un stade avancé, Docétaxel Winthrop peut être administré soit seul, soit en association à la doxorubicine, au trastuzumab ou à la capecitabine.
- Pour le traitement du cancer du sein à un stade précoce avec une atteinte des ganglions lymphatiques, Docétaxel Winthrop peut être administré en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide.
- Pour le traitement du cancer du poumon, Docétaxel Winthrop peut être administré soit seul, soit en association au cisplatine.
- Pour le traitement du cancer de la prostate, Docétaxel Winthrop est administré en association avec la prednisone ou la prednisolone.
- Pour le traitement du cancer gastrique au stade métastatique, Docétaxel Winthrop est administré en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile.
- Pour le traitement du cancer des voies aéro-digestives supérieures, Docétaxel Winthrop est administré en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile.

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

Vous ne devez pas utiliser Docétaxel Winthrop

- si vous êtes allergique (hypersensible) au docétaxel ou à l'un des autres composants contenus dans Docétaxel Winthrop
- si le nombre de vos globules blancs est trop bas.
- si vous avez une insuffisance hépatique sévère.
- si vous êtes enceinte ou allaitez.

Faites attention avec Docétaxel Winthrop

Vous aurez avant chaque traitement par Docétaxel Winthrop des examens sanguins pour vérifier que vous avez assez de globules sanguins et une fonction hépatique suffisante pour pouvoir recevoir du Docétaxel Winthrop. En cas de modifications du nombre de vos globules blancs, vous pourrez présenter de la fièvre ou des infections.

Il vous sera demandé de prendre une prémédication orale par un corticostéroïde comme la dexaméthasone, un jour avant l'administration de Docétaxel Winthrop et de continuer 1 ou 2 jours après l'administration afin de minimiser certains effets non souhaités qui peuvent survenir après la perfusion de Docétaxel Winthrop, particulièrement réactions allergiques et rétention hydrique (gonflement des mains, des pieds, des jambes ou prise de poids).

Pendant le traitement, il se peut que d'autres médicaments vous soient administrés pour maintenir le nombre de vos cellules sanguines.

Docétaxel Winthrop contient de l'alcool. Si vous souffrez de dépendance alcoolique ou d'insuffisance hépatique, parlez-en à votre médecin. Voir aussi la rubrique « Informations importantes concernant certains composants de Docétaxel Winthrop» ci-dessous.

Prise d'autres médicaments

Veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien hospitalier, si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance. En effet, Docétaxel Winthrop ou l'autre médicament pourrait ne pas agir de la même façon et pourrait entraîner plus facilement des effets indésirables.

Grossesse et allaitement

Docétaxel Winthrop NE DOIT PAS vous être administré si vous êtes enceinte ou si vous envisagez de l'être. Vous devez prendre des mesures contraceptives adéquates pendant le traitement et les poursuivre au moins 3 mois après la fin de l'administration de Docétaxel Winthrop. Si vous veniez à être enceinte pendant le traitement, vous devez en informer immédiatement votre médecin.

Vous NE DEVEZ PAS allaiter pendant la durée du traitement par Docétaxel Winthrop.

Si vous envisagez une grossesse ou si vous souhaitez allaiter, parlez-en avec votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il n'y a aucune raison pour que vous ne puissiez pas conduire entre deux cures de Docétaxel Winthrop sauf si vous avez des vertiges ou si vous ne vous sentez pas sûr de vous.

Informations importantes concernant certains composants de Docétaxel Winthrop

Ce médicament contient 50 % (en volume) d'éthanol (alcool), c.-à.d. jusqu'à 0,395 g (0,5 ml) par flacon, équivalent à 10 ml de bière ou 4 ml de vin par flacon.
Délétère pour les patients souffrant d'alcoolisme.
A prendre en compte si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, chez les enfants et chez les groupes de patients à haut risque tels que les patients souffrant de troubles hépatiques ou d'épilepsie.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut altérer les effets des autres médicaments.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut avoir un effet sur la capacité des patients à conduire ou utiliser des machines.

3. COMMENT UTILISER TAXOTERE

Docétaxel Winthrop vous sera administré par un professionnel de santé.

Posologie recommandée

La dose dépendra de votre poids et de votre état général. Votre médecin calculera votre surface corporelle en mètres carrés (m^2) et déterminera la dose qu'il convient de vous administrer.

Mode et voie d'administration

Docétaxel Winthrop vous sera administré en perfusion dans une de vos veines (voie intraveineuse). La perfusion durera environ 1 heure pendant laquelle vous serez à l'hôpital.

Fréquence d'administration

Vous recevrez habituellement votre perfusion toutes les 3 semaines.

Votre médecin pourra changer la posologie et la fréquence d'administration en fonction des résultats des analyses sanguines, de votre état général et de votre réponse au Docétaxel Winthrop.
Veuillez informer votre médecin notamment en cas de diarrhées, de plaies dans la bouche, de sensation d'engourdissements, de picotements ou de fourmillements, de fièvre et rapportez-lui vos résultats d'analyse sanguine. Ces informations lui permettront de déterminer si une réduction de posologie doit être envisagée.
Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien hospitalier.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Docétaxel Winthrop peut provoquer des effets indésirables bien que tous n'y soient pas sujets.

Votre médecin vous en parlera et vous expliquera les risques et bénéfices potentiels de votre traitement.

La fréquence des effets indésirables possibles listés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent (affecte plus d'1 patient sur 10) ; fréquent (affecte de 1 à 10 patients sur 100) ; peu fréquent (affecte de 1 à 10 patients sur 1000) ; rare (affecte de 1 à 10 patients sur 10 000) ; très rare (affecte moins de 1 patient sur 10000) ; fréquence indéterminée (ne peut estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de l'administration du Docétaxel Winthrop utilisé seul, sont: la diminution du nombre des globules rouges ou des globules blancs, la perte de cheveux, les nausées, les vomissements, des plaies dans la bouche, des diarrhées et de la fatigue.

La sévérité des effets indésirables du Docétaxel Winthrop peut être majorée en cas d'association avec d'autres médicaments anticancéreux.

A l'hôpital, pendant la perfusion de Docétaxel Winthrop, les réactions allergiques suivantes peuvent survenir (chez plus d'un patient sur 10):
- bouffées de chaleur, réactions cutanées, démangeaisons,
- oppression thoracique, difficulté respiratoire,
- fièvre ou frissons,
- douleurs dorsales,
- hypotension.

Des réactions plus sévères peuvent survenir.

Vous ferez l'objet d'une surveillance attentive par l'équipe médicale lors de la perfusion. Signalez immédiatement si vous constatez l'un de ces effets indésirables.

Entre les perfusions de Docétaxel Winthrop, les effets suivants peuvent survenir avec une fréquence variable en fonction des autres médicaments anticancéreux associés :

Très fréquent (affecte plus d'1 patient sur 10) :
- infections, diminution du nombre de globules rouges (anémie) ou de globules blancs (qui jouent un rôle important contre les infections) et des plaquettes,
- fièvre : en cas de fièvre, vous devez appeler votre médecin immédiatement
- réactions allergiques décrites ci-dessus
- perte de l'appétit (anorexie)
- insomnie
- sensation d'engourdissement ou de picotements ou douleurs des articulations ou des muscles
- maux de tête
- altération du goût
- inflammation des yeux ou augmentation de la production de larmes (larmoiement)
- gonflement par dysfonctionnement du drainage lymphatique
- respiration courte
- écoulement nasal ; inflammation de la gorge et du nez ; toux
- saignement du nez
- plaies de la bouche
- troubles de la digestion, incluant nausées, vomissements et diarrhée, constipation
- douleur abdominale
- indigestion
- perte temporaire des cheveux (dans la plupart des cas, les cheveux repousseront normalement à l'arrêt du traitement)
- rougeur et gonflement des paumes de vos mains ou des plantes de vos pieds (mais également des bras, du visage ou du corps), qui peuvent faire peler votre peau
- changement de la couleur de vos ongles qui ensuite peuvent se décoller
- douleurs musculaires, dorsales et osseuses,
- modification ou absence des règles
- gonflement des mains, pieds et jambes
- fatigue ou syndrome pseudo-grippal
- prise ou perte de poids.

Fréquent (affecte de 1 à 10 patients sur 100) :
- infection buccale à champignons (muguet)
- déshydratation
- vertiges
- troubles de l'audition
- diminution de la pression artérielle, battements du cœur rapides ou irréguliers
- insuffisance cardiaque
- œsophagite
- sécheresse de la bouche
- difficultés à avaler ou douleur à l'ingestion
- hémorragie
- augmentation des enzymes du foie (nécessitant la réalisation de tests sanguins réguliers).

Peu fréquent (affecte de 1 à 10 patients sur 1000):
- évanouissement
- réactions cutanées au site d'injection, phlébite (inflammation de la veine) ou gonflement
- inflammation du colon, de l'intestin grêle, perforation intestinale
- caillots sanguins.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un

des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien hospitalier.

5. COMMENT CONSERVER Docétaxel Winthrop

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

Ne pas utiliser Docétaxel Winthrop après la date d'expiration marquée sur l'étui et sur l'étiquette du flacon après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ne pas conserver à une température dépassant 25°C.
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Utilisez immédiatement le flacon après son ouverture. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 4 heures à une température inférieure à 25°C incluant l'heure de perfusion.

Eliminez tout produit non utilisé ou déchet conformément à la réglementation en vigueur.

6. AUTRE INFORMATION

Que contient Docétaxel Winthrop
- Le principe actif est le docétaxel. Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 20 mg de docétaxel sous forme trihydratée.
- Les autres composants sont le polysorbate 80, l'éthanol anhydre et l'acide citrique.

A quoi ressemble Docétaxel Winthrop et contenu de l'emballage extérieur
Docétaxel Winthrop solution à diluer pour perfusion est une solution jaune pale à jaune marron.

La solution à diluer est fournie dans un flacon en verre incolore de 7 ml muni d'une capsule verte en aluminium et d'une sur-capsule verte en plastique de type flip-off.

Chaque boite contient un flacon de 1 ml de solution (20 mg de docétaxel).

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché
Aventis Pharma S.A.
20 avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
France.

Fabricant
Aventis Pharma, Dagenham
Rainham Road South
Dagenham
Essex RM10 7XS
Royaume-Uni

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

België /Belgique/Belgien
sanofi-aventis Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Luxembourg/Luxemburg
sanofi-aventis Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

България
sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd.
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
sanofi-aventis S.p.A.
Tel: +39 02 393 91

Κύπρος
sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija
sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Lietuva
UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel: +36 1 505 0050

Malta
sanofi-aventis Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland
sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

Portugal
sanofi-aventis - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 35 89 400

România
sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 103 777

Suomi/Finland
sanofi-aventis Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
sanofi-aventis AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom
sanofi-aventis
Tel: +44 (0) 1483 505 515

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est MM/AAAA

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé.

GUIDE DE PRÉPARATION DE Docétaxel Winthrop 20 mg/1 ml, SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION

Il est important que vous lisiez la totalité de cette procédure avant la préparation de la solution pour perfusion de Docétaxel Winthrop.

Recommandations pour une manipulation sûre :
Docétaxel est un agent anticancéreux et, comme pour tous les autres composés potentiellement toxiques, des précautions doivent être prises pendant la manipulation et la préparation des solutions de docétaxel. L'usage de gants est recommandé.

En cas de contact cutané avec la solution à diluer ou la solution pour perfusion de TAXOTERE, rincer immédiatement et soigneusement la peau au savon et à l'eau. En cas de contact d'une muqueuse, rincer immédiatement et soigneusement la muqueuse contaminée à l'eau.

Préparation pour l'administration intraveineuse :
Préparation de la solution pour perfusion :
NE PAS utiliser d'autres médicaments contenant du docétaxel se présentant sous 2 flacons (solution à diluer et solvant) avec ce médicament (Docétaxel Winthrop 20 mg/1 ml solution à diluer pour perfusion, qui contient seulement 1 flacon).

Docétaxel Winthrop 20 mg/1 ml solution à diluer pour perfusion ne requiert PAS de dilution préalable avec un solvant et est prêt à être ajouté à la solution pour perfusion.

- Chaque flacon est à usage unique et doit être utilisé immédiatement après ouverture. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur. Plus d'un flacon de solution à diluer pour perfusion peuvent être nécessaire pour obtenir la dose prescrite à un patient. Par exemple, une dose de 140 mg de docétaxel nécessiterait 7 ml de solution à diluer de docétaxel.
- Extraire de façon aseptique la quantité requise de solution à diluer à l'aide d'une seringue graduée adaptée pour l'injection dans la poche de perfusion.

Dans un flacon de Docétaxel Winthrop 20 mg/1 ml, la concentration de docétaxel est de 20 mg/ml.

- Puis, injecter dans une poche ou un flacon de perfusion de 250 ml contenant soit une solution de glucose à 5% soit une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour injection. Si une dose supérieure à 200 mg de docétaxel est requise, utiliser un volume plus important de vecteur de perfusion de sorte que la concentration en docétaxel de 0,74 mg/ml ne soit pas dépassée.
- Mélanger manuellement la poche ou le flacon de perfusion par rotation manuelle.
- D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 4 heures à une température inférieure à 25°C incluant l'heure de perfusion au patient.
- Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, la solution pour perfusion doit être contrôlée visuellement avant toute utilisation ; les solutions contenant un précipité doivent être éliminées.

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

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR
Docétaxel Winthrop 80 mg/4 ml, solution à diluer pour perfusion
docétaxel

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien hospitalier.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien hospitalier.

Dans cette notice:

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

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

Le nom de ce médicament est Docétaxel Winthrop. Sa dénomination commune est docétaxel. Le docétaxel est une substance extraite des aiguilles d'if.
Le docétaxel appartient à la famille des médicaments anti-cancéreux appelés taxoïdes.

Docétaxel Winthrop a été prescrit par votre médecin pour le traitement du cancer du sein, de certaines formes de cancer bronchique (cancer du poumon non à petites cellules), du cancer de la prostate, du cancer gastrique ou du cancer des voies aéro-digestives supérieures:
- Pour le traitement du cancer du sein à un stade avancé, Docétaxel Winthrop peut être administré soit seul, soit en association à la doxorubicine, au trastuzumab ou à la capecitabine.
- Pour le traitement du cancer du sein à un stade précoce avec une atteinte des ganglions lymphatiques, Docétaxel Winthrop peut être administré en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide.
- Pour le traitement du cancer du poumon, Docétaxel Winthrop peut être administré soit seul, soit en association au cisplatine.
- Pour le traitement du cancer de la prostate, Docétaxel Winthrop est administré en association avec la prednisone ou la prednisolone.
- Pour le traitement du cancer gastrique au stade métastatique, Docétaxel Winthrop est administré en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile.
- Pour le traitement du cancer des voies aéro-digestives supérieures, Docétaxel Winthrop est administré en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile.

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

Vous ne devez pas utiliser Docétaxel Winthrop

- si vous êtes allergique (hypersensible) au docétaxel ou à l'un des autres composants contenus dans Docétaxel Winthrop
- si le nombre de vos globules blancs est trop bas.
- si vous avez une insuffisance hépatique sévère.
- si vous êtes enceinte ou allaitez.

Faites attention avec Docétaxel Winthrop

Vous aurez avant chaque traitement par Docétaxel Winthrop des examens sanguins pour vérifier que vous avez assez de globules sanguins et une fonction hépatique suffisante pour pouvoir recevoir du Docétaxel Winthrop. En cas de modifications du nombre de vos globules blancs, vous pourrez présenter de la fièvre ou des infections.

Il vous sera demandé de prendre une prémédication orale par un corticostéroïde comme la dexaméthasone, un jour avant l'administration de Docétaxel Winthrop et de continuer 1 ou 2 jours après l'administration afin de minimiser certains effets non souhaités qui peuvent survenir après la perfusion de Docétaxel Winthrop, particulièrement réactions allergiques et rétention hydrique (gonflement des mains, des pieds, des jambes ou prise de poids).

Pendant le traitement, il se peut que d'autres médicaments vous soient administrés pour maintenir le nombre de vos cellules sanguines.

Docétaxel Winthrop contient de l'alcool. Si vous souffrez de dépendance alcoolique ou d'insuffisance hépatique, parlez-en à votre médecin. Voir aussi la rubrique « Informations importantes concernant certains composants de Docétaxel Winthrop» ci-dessous.

Prise d'autres médicaments

Veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien hospitalier, si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance. En effet, Docétaxel Winthrop ou l'autre médicament pourrait ne pas agir de la même façon et pourrait entraîner plus facilement des effets indésirables.

Grossesse et allaitement

Docétaxel Winthrop NE DOIT PAS vous être administré si vous êtes enceinte ou si vous envisagez de l'être. Vous devez prendre des mesures contraceptives adéquates pendant le traitement et les poursuivre au moins 3 mois après la fin de l'administration de Docétaxel Winthrop. Si vous veniez à être enceinte pendant le traitement, vous devez en informer immédiatement votre médecin.

Vous NE DEVEZ PAS allaiter pendant la durée du traitement par Docétaxel Winthrop.

Si vous envisagez une grossesse ou si vous souhaitez allaiter, parlez-en avec votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il n'y a aucune raison pour que vous ne puissiez pas conduire entre deux cures de Docétaxel Winthrop sauf si vous avez des vertiges ou si vous ne vous sentez pas sûr de vous.

Informations importantes concernant certains composants de Docétaxel Winthrop

Ce médicament contient 50 % (en volume) d'éthanol (alcool), c.-à.d. jusqu'à 1,58 g (2 ml) par flacon, équivalent à 40 ml de bière ou 17 ml de vin par flacon.
Délétère pour les patients souffrant d'alcoolisme.
A prendre en compte si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, chez les enfants et chez les groupes de patients à haut risque tels que les patients souffrant de troubles hépatiques ou d'épilepsie.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut altérer les effets des autres médicaments.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut avoir un effet sur la capacité des patients à conduire ou utiliser des machines.

3. COMMENT UTILISER TAXOTERE

Docétaxel Winthrop vous sera administré par un professionnel de santé.

Posologie recommandée

La dose dépendra de votre poids et de votre état général. Votre médecin calculera votre surface corporelle en mètres carrés (m^2) et déterminera la dose qu'il convient de vous administrer.

Mode et voie d'administration

Docétaxel Winthrop vous sera administré en perfusion dans une de vos veines (voie intraveineuse). La perfusion durera environ 1 heure pendant laquelle vous serez à l'hôpital.

Fréquence d'administration

Vous recevrez habituellement votre perfusion toutes les 3 semaines.

Votre médecin pourra changer la posologie et la fréquence d'administration en fonction des résultats des analyses sanguines, de votre état général et de votre réponse au Docétaxel Winthrop.
Veuillez informer votre médecin notamment en cas de diarrhées, de plaies dans la bouche, de sensation d'engourdissements, de picotements ou de fourmillements, de fièvre et rapportez-lui vos résultats d'analyse sanguine. Ces informations lui permettront de déterminer si une réduction de posologie doit être envisagée.
Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien hospitalier.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Docétaxel Winthrop peut provoquer des effets indésirables bien que tous n'y soient pas sujets.

Votre médecin vous en parlera et vous expliquera les risques et bénéfices potentiels de votre traitement.

La fréquence des effets indésirables possibles listés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent (affecte plus d'1 patient sur 10) ; fréquent (affecte de 1 à 10 patients sur 100) ; peu fréquent (affecte de 1 à 10 patients sur 1000) ; rare (affecte de 1 à 10 patients sur 10 000) ; très rare (affecte moins de 1 patient sur 10000) ; fréquence indéterminée (ne peut estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de l'administration du Docétaxel Winthrop utilisé seul, sont: la diminution du nombre des globules rouges ou des globules blancs, la perte de cheveux, les nausées, les vomissements, des plaies dans la bouche, des diarrhées et de la fatigue.

La sévérité des effets indésirables du Docétaxel Winthrop peut être majorée en cas d'association avec d'autres médicaments anticancéreux.

A l'hôpital, pendant la perfusion de Docétaxel Winthrop, les réactions allergiques suivantes peuvent survenir (chez plus d'un patient sur 10):
- bouffées de chaleur, réactions cutanées, démangeaisons,
- oppression thoracique, difficulté respiratoire,
- fièvre ou frissons,
- douleurs dorsales,
- hypotension.

Des réactions plus sévères peuvent survenir.

Vous ferez l'objet d'une surveillance attentive par l'équipe médicale lors de la perfusion. Signalez immédiatement si vous constatez l'un de ces effets indésirables.

Entre les perfusions de Docétaxel Winthrop, les effets suivants peuvent survenir avec une fréquence variable en fonction des autres médicaments anticancéreux associés :

Très fréquent (affecte plus d'1 patient sur 10) :
- infections, diminution du nombre de globules rouges (anémie) ou de globules blancs (qui jouent un rôle important contre les infections) et des plaquettes,
- fièvre : en cas de fièvre, vous devez appeler votre médecin immédiatement
- réactions allergiques décrites ci-dessus
- perte de l'appétit (anorexie)
- insomnie
- sensation d'engourdissement ou de picotements ou douleurs des articulations ou des muscles
- maux de tête
- altération du goût
- inflammation des yeux ou augmentation de la production de larmes (larmoiement)
- gonflement par dysfonctionnement du drainage lymphatique
- respiration courte
- écoulement nasal ; inflammation de la gorge et du nez ; toux
- saignement du nez
- plaies de la bouche
- troubles de la digestion, incluant nausées, vomissements et diarrhée, constipation
- douleur abdominale
- indigestion
- perte temporaire des cheveux (dans la plupart des cas, les cheveux repousseront normalement à l'arrêt du traitement)
- rougeur et gonflement des paumes de vos mains ou des plantes de vos pieds (mais également des bras, du visage ou du corps), qui peuvent faire peler votre peau
- changement de la couleur de vos ongles qui ensuite peuvent se décoller
- douleurs musculaires, dorsales et osseuses,
- modification ou absence des règles
- gonflement des mains, pieds et jambes
- fatigue ou syndrome pseudo-grippal
- prise ou perte de poids.

Fréquent (affecte de 1 à 10 patients sur 100) :
- infection buccale à champignons (muguet)
- déshydratation
- vertiges
- troubles de l'audition
- diminution de la pression artérielle, battements du cœur rapides ou irréguliers
- insuffisance cardiaque
- œsophagite
- sécheresse de la bouche
- difficultés à avaler ou douleur à l'ingestion
- hémorragie
- augmentation des enzymes du foie (nécessitant la réalisation de tests sanguins réguliers).

Peu fréquent (affecte de 1 à 10 patients sur 1000):
- évanouissement
- réactions cutanées au site d'injection, phlébite (inflammation de la veine) ou gonflement
- inflammation du colon, de l'intestin grêle, perforation intestinale
- caillots sanguins.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un

des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien hospitalier.

5. COMMENT CONSERVER TAXOTERE

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

Ne pas utiliser Docétaxel Winthrop après la date d'expiration marquée sur l'étui et sur l'étiquette du flacon après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ne pas conserver à une température dépassant 25°C.
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Utilisez immédiatement le flacon après son ouverture. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 4 heures à une température inférieure à 25°C incluant l'heure de perfusion.

Eliminez tout produit non utilisé ou déchet conformément à la réglementation en vigueur.

6. AUTRE INFORMATION

Que contient Docétaxel Winthrop
- Le principe actif est le docétaxel. Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 20 mg de docétaxel sous forme trihydratée.
- Les autres composants sont le polysorbate 80, l'éthanol anhydre et l'acide citrique.

A quoi ressemble Docétaxel Winthrop et contenu de l'emballage extérieur
Docétaxel Winthrop solution à diluer pour perfusion est une solution jaune pale à jaune marron.

La solution à diluer est fournie dans un flacon en verre incolore de 7 ml muni d'une capsule rouge en aluminium et d'une sur-capsule magenta en plastique de type flip-off.

Chaque boite contient un flacon de 4 ml de solution à diluer (80 mg de docétaxel).

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché
Aventis Pharma S.A.
20 avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
France.

Fabricant
Aventis Pharma, Dagenham
Rainham Road South
Dagenham
Essex RM10 7XS
Royaume-Uni

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

België /Belgique/Belgien
sanofi-aventis Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Luxembourg/Luxemburg
sanofi-aventis Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

България
sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd.
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
sanofi-aventis S.p.A.
Tel: +39 02 393 91

Κύπρος
sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija
sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Lietuva
UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel: +36 1 505 0050

Malta
sanofi-aventis Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland
sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

Portugal
sanofi-aventis - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 35 89 400

România
sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 103 777

Suomi/Finland
sanofi-aventis Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
sanofi-aventis AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom
sanofi-aventis
Tel: +44 (0) 1483 505 515

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est MM/AAAA

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé.

GUIDE DE PRÉPARATION DE Docétaxel Winthrop 80 mg/4 ml, SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION

Il est important que vous lisiez la totalité de cette procédure avant la préparation de la solution pour perfusion de Docétaxel Winthrop.

Recommandations pour une manipulation sûre :
Docétaxel est un agent anticancéreux et, comme pour tous les autres composés potentiellement toxiques, des précautions doivent être prises pendant la manipulation et la préparation des solutions de docétaxel. L'usage de gants est recommandé.

En cas de contact cutané avec la solution à diluer ou la solution pour perfusion de TAXOTERE, rincer immédiatement et soigneusement la peau au savon et à l'eau. En cas de contact d'une muqueuse, rincer immédiatement et soigneusement la muqueuse contaminée à l'eau.

Préparation pour l'administration intraveineuse :
Préparation de la solution pour perfusion :
NE PAS utiliser d'autres médicaments contenant du docétaxel se présentant sous 2 flacons (solution à diluer et solvant) avec ce médicament (Docétaxel Winthrop 80 mg/4 ml solution à diluer pour perfusion, qui contient seulement 1 flacon).

Docétaxel Winthrop 80 mg/4 ml solution à diluer pour perfusion ne requiert PAS de dilution préalable avec un solvant et est prêt à être ajouté à la solution pour perfusion.

- Chaque flacon est à usage unique et doit être utilisé immédiatement après ouverture. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur. Plus d'un flacon de solution à diluer pour perfusion peuvent être nécessaire pour obtenir la dose prescrite à un patient. Par exemple, une dose de 140 mg de docétaxel nécessiterait 7 ml de solution à diluer de docétaxel.
- Extraire de façon aseptique la quantité requise de solution à diluer à l'aide d'une seringue graduée adaptée pour l'injection dans la poche de perfusion.

Dans un flacon de Docétaxel Winthrop 80 mg/4 ml, la concentration de docétaxel est de 20 mg/ml.

- Puis, injecter dans une poche ou un flacon de perfusion de 250 ml contenant soit une solution de glucose à 5% soit une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour injection. Si une dose supérieure à 200 mg de docétaxel est requise, utiliser un volume plus important de vecteur de perfusion de sorte que la concentration en docétaxel de 0,74 mg/ml ne soit pas dépassée.
- Mélanger manuellement la poche ou le flacon de perfusion par rotation manuelle.
- D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 4 heures à une température inférieure à 25°C incluant l'heure de perfusion au patient.
- Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, la solution pour perfusion doit être contrôlée visuellement avant toute utilisation ; les solutions contenant un précipité doivent être éliminées.

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