

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Paclitaxel Accord Healthcare 6 mg/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 6 mg de paclitaxel.

Un flacon de 5 ml contient 30 mg de paclitaxel.

Un flacon de 16,7 ml contient 100 mg de paclitaxel.

Un flacon de 25 ml contient 150 mg de paclitaxel.

Un flacon de 50 ml contient 300 mg de paclitaxel.

Un flacon de 100 ml contient 600 mg de paclitaxel.

Excipient(s) à effet notoire :

Huile de ricin polyoxyl 35 (ricinoléate de macrogolglycérol 35) 527,0 mg/ml et éthanol anhydre 391 mg/ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion

Paclitaxel 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion est une solution transparente incolore à légèrement jaune exempte de particules visibles dont le pH est compris entre 3,0 et 5,5 et dont l'osmolalité est > 4 000 mOsm/l.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer de l'ovaire : en chimiothérapie de première intention du cancer de l'ovaire, le paclitaxel est indiqué, en association avec du cisplatine, pour le traitement des patientes présentant un carcinome avancé de l'ovaire ou une tumeur résiduelle (> 1 cm) après une laparotomie initiale

En chimiothérapie de deuxième intention du cancer de l'ovaire, le paclitaxel est indiqué pour le traitement du carcinome métastatique de l'ovaire après l'échec d'un traitement standard à base de platine.

Cancer du sein : à titre de traitement adjuvant, le paclitaxel est indiqué pour le traitement des patientes présentant un carcinome mammaire à ganglions positifs après un traitement par anthracycline et cyclophosphamide (AC). Le traitement adjuvant par le paclitaxel doit être envisagé comme une alternative au traitement prolongé par AC.

Le paclitaxel est indiqué pour le traitement initial du cancer du sein localement avancé ou métastatique, soit en association avec une anthracycline chez les patientes pour qui le traitement par les anthracyclines est approprié, soit en association avec le trastuzumab, chez les patientes qui surexpriment HER-2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain) à un niveau 3+ tel que déterminé par immunohistochimie et pour qui une anthracycline n'est pas appropriée (voir rubriques 4.4 et 5.1).

En monothérapie, le paclitaxel est indiqué pour le traitement du carcinome mammaire métastatique chez les patientes n'ayant pas répondu à un traitement standard à base d'anthracyclines ou pour lesquelles ce traitement est contre-indiqué.

Cancer bronchique non à petites cellules avancé : le paclitaxel, en association avec le cisplatine, est indiqué pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients pour lesquels une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée.

Sarcome de Kaposi lié au SIDA : le paclitaxel est indiqué pour le traitement des patients présentant un sarcome de Kaposi (SK) avancé lié au SIDA et qui n'ont pas répondu à un traitement antérieur à base d'anthracyclines liposomales.

Les données limitées en matière d'efficacité vont dans le sens de cette indication ; une récapitulation des études correspondantes est présentée dans la rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le paclitaxel doit exclusivement être administré sous la supervision d'un oncologue qualifié, dans des unités spécialisées dans l'administration des produits cytotoxiques (voir rubrique 6.6).

Tous les patients doivent recevoir un traitement préalable par des corticostéroïdes, des antihistamines, et des antagonistes H₂ avant de recevoir Paclitaxel 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, par exemple :

Médicament	Dose	Administration préalable au Paclitaxel
dexaméthasone	20 mg par voie orale* ou IV	Administration orale : approximativement entre 12 et 6 heures ou pour l'administration IV : entre 30 et 60 min. avant le paclitaxel
diphénhydramine**	50 mg en IV	30 à 60 min
cimétidine ou ranitidine	300 mg en IV 50 mg en IV	30 à 60 min

*8–20 mg pour les patients souffrant du SK

** ou une antihistamine équivalente, par exemple, la chlorphéniramine

Chimiothérapie de première intention du cancer de l'ovaire : bien que d'autres schémas posologiques soient en cours d'étude, il est recommandé d'utiliser une association thérapeutique à base de paclitaxel et de cisplatine. Deux doses de paclitaxel sont recommandées en fonction de la durée de la perfusion : du paclitaxel 175 mg/m² administré par voie intraveineuse sur 3 heures, suivi par du cisplatine à la dose de 75 mg/m² toutes les trois semaines, ou bien du paclitaxel à 135 mg/m², dans une perfusion de 24 heures, suivi par du cisplatine 75 mg/m², avec un intervalle de 3 semaines entre les cycles de traitement (voir rubrique 5.1).

Chimiothérapie de deuxième intention du cancer de l'ovaire : la dose recommandée de paclitaxel est de 175 mg/m² administrée sur une période de 3 heures, avec un intervalle de 3 semaines entre les cycles de traitement.

Chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein : la dose recommandée de paclitaxel est de 175 mg/m² administrée sur une période de 3 heures toutes les 3 semaines pendant quatre cycles de traitement, après un traitement par AC.

Chimiothérapie de première intention du cancer du sein : lorsqu'il est utilisé en association avec la doxorubicine (50 mg/m²), le paclitaxel doit être administré 24 heures après la doxorubicine. La dose recommandée de paclitaxel est 220 mg/m² administrée par voie intraveineuse sur une période de 3 heures, avec un intervalle de 3 semaines entre cycles de traitement (voir rubriques 4.5 et 5.1). Lorsqu'il est utilisé en association avec le trastuzumab, la dose recommandée de paclitaxel est de 175 mg/m², administrée par voie intraveineuse sur une période de 3 heures, avec un intervalle de 3 semaines entre les cycles de traitement (voir rubrique 5.1). La perfusion de paclitaxel peut être commencée le jour après l'administration de la première dose de trastuzumab ou immédiatement après les doses suivantes de trastuzumab si la dose précédente de trastuzumab a été bien tolérée (pour la posologie détaillée du trastuzumab, voir le Résumé des caractéristiques du produit d'Herceptin®).

Chimiothérapie de deuxième intention du cancer du sein : la dose recommandée de paclitaxel est de 175 mg/m², administrée sur une période de 3 heures, avec un intervalle de 3 semaines entre cycles de traitement.

Le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé : la dose recommandée de paclitaxel est de 175 mg/m², administrée sur une période de 3 heures, suivie par du cisplatine à 80 mg/m², avec un intervalle de 3 semaines entre cycles de traitement.

Le traitement du SK lié au SIDA : la dose recommandée de paclitaxel est de 100 mg/m², administrée dans une perfusion intraveineuse sur 3 heures toutes les deux semaines.

Les doses suivantes de paclitaxel doivent être administrées en fonction de la tolérance de chaque patient.

Le paclitaxel ne doit être réadministré que lorsque le nombre de neutrophiles est $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1\,000/\text{mm}^3$ pour les patients souffrant du SK) et le nombre de plaquettes est $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ pour les patients souffrant du SK). Chez les patients qui présentent une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 500/\text{mm}^3$ pendant une semaine ou plus) ou une neuropathie périphérique sévère, la dose doit être diminuée de 20 % pour les cycles suivants (de 25 % pour les patients souffrant du SK) (voir rubrique 4.4).

Patients insuffisants hépatiques : les données disponibles sont insuffisantes pour recommander des altérations posologiques chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Les patients qui présentent une insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par le paclitaxel.

Population pédiatrique :

L'utilisation du paclitaxel n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 18 ans en raison de l'absence de données en matière de tolérance et d'efficacité.

Mode d'administration

Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament

La solution à diluer pour perfusion doit être diluée avant administration (voir rubrique 6.6) et doit exclusivement être administré par voie intraveineuse.

Le Paclitaxel doit être administré par voie intraveineuse à travers un filtre en ligne comportant une membrane microporeuse $\leq 0,22\ \mu\text{m}$ (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité sévère au paclitaxel ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, en particulier l'huile de ricin polyoxyéthylée 35 (voir rubrique 4.4).

Le paclitaxel ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un nombre initial de neutrophiles $< 1\,500/\text{mm}^3$ ($< 1\,000/\text{mm}^3$ pour les patients atteints du SK) au début du traitement.

Le paclitaxel est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.6).

Dans le SK, le paclitaxel est également contre-indiqué chez les patients présentant de façon concomitante des infections graves non contrôlées.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le paclitaxel doit être administré sous la supervision d'un médecin ayant l'expérience de l'utilisation des produits de chimiothérapie anticancéreuse. Un équipement de soutien approprié doit être disponible en raison de la possibilité de survenue de réactions d'hypersensibilité significatives.

Étant donné la possibilité d'extravasation, il est recommandé de surveiller attentivement le point de perfusion afin de déceler toute infiltration éventuelle pendant l'administration du médicament.

Les patients doivent recevoir un traitement préalable par des corticoïdes, des antihistamines et des antagonistes de H_2 (voir rubrique 4.2).

Le paclitaxel doit être administré avant le cisplatine lorsqu'il est utilisé en association avec celui-ci (voir rubrique 4.5).

Des **réactions d'hypersensibilité significative** caractérisées par une dyspnée et une hypotension nécessitant un traitement, un angioedème et une urticaire généralisée, se sont produites chez $< 1\%$ des patients recevant du paclitaxel après un traitement préalable adéquat. Ces réactions font probablement intervenir l'histamine. En cas de réactions d'hypersensibilité sévères, la perfusion de paclitaxel doit être immédiatement interrompue, et il convient d'instaurer un traitement symptomatique et de ne pas réintroduire ce médicament chez ce patient.

La **myélosuppression** (principalement, une neutropénie) est la toxicité dose-limitante. Une surveillance fréquente des numérations sanguines doit être instaurée. Les patients ne doivent pas recevoir un nouveau cycle de traitement tant que le nombre de neutrophiles n'est pas redevenu $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1\,000/\text{mm}^3$ pour les patients souffrant du SK) et tant que le nombre de plaquettes n'est pas redevenu $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ pour les patients souffrant du SK). Lors d'une étude clinique réalisée chez des patients atteints du SK, la majorité des patients recevait le facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF).

Les **patients insuffisants hépatiques** peuvent présenter un risque accru de toxicité, en particulier de myélosuppression de Grade 3-4. Rien ne suggère que la toxicité du paclitaxel soit augmentée lorsque celui-ci est administré dans une perfusion de 3 heures à des patients dont la fonction hépatique est légèrement anormale. Lorsque le paclitaxel est administré dans une perfusion de plus longue durée, une augmentation de la myélosuppression peut être observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de mettre en évidence la possibilité d'une myélosuppression profonde (voir rubrique 4.2). Il n'y a pas suffisamment de données pour recommander des modifications posologiques chez les patients présentant des insuffisances hépatiques légères à modérées (voir rubrique 5.2).

Il n'y a pas de données pour les patients présentant initialement une cholestase sévère. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par le paclitaxel.

Des **anomalies sévères de la conduction cardiaque** ont été rapportées rarement avec le paclitaxel en monothérapie. Il convient d'administrer un traitement approprié et de procéder à un monitoring cardiaque continu pendant les cycles de traitement consécutifs par le paclitaxel si les patients développent des anomalies significatives de la conduction pendant l'administration du paclitaxel. Une

hypotension, une hypertension et une bradycardie ont été observées pendant l'administration du paclitaxel ; les patients sont normalement asymptomatiques et ne nécessitent généralement pas de traitement. Dans les cas graves, le traitement par Paclitaxel peut devoir être interrompu ou arrêté à la discrétion du médecin traitant. Une surveillance fréquente des signes vitaux est recommandée, en particulier pendant la première heure de perfusion du paclitaxel. Les effets cardiovasculaires sévères ont été observés plus fréquemment chez les patients souffrant de CBNPC que chez les patientes souffrant d'un cancer du sein ou de l'ovaire. Un seul cas d'insuffisance cardiaque lié au paclitaxel a été observé lors de l'étude clinique réalisée chez des patients atteints du SIDA et présentant un SK.

Lorsque le paclitaxel est utilisé en association avec la doxorubicine ou le trastuzumab pour le traitement initial du cancer du sein métastatique, il convient de prêter une attention particulière au monitoring de la fonction cardiaque. Les examens cardiaques suivants doivent être initialement réalisés lorsque les patients sont candidats au traitement par le paclitaxel dans le cadre de ces associations : prise des antécédents, examen physique, ECG, échocardiogramme, et/ou angiographie multiplane (MUGA). La fonction cardiaque doit continuer à être surveillée pendant le traitement (par exemple, tous les trois mois). Cette surveillance pourra aider à identifier les patients chez qui il apparaît un dysfonctionnement cardiaque et les médecins traitants devront évaluer avec précaution la dose cumulée (mg/m^2) d'anthracycline administrée lors de la prise de décisions concernant la fréquence des évaluations de la fonction ventriculaire. Lorsque les examens révèlent une détérioration de la fonction cardiaque, même en l'absence de symptômes, les médecins traitants devront évaluer soigneusement les bénéfices cliniques de la poursuite du traitement par rapport à la possibilité de production de dommages cardiaques, y compris de dommages potentiellement irréversibles. Si le traitement continue à être administré, la surveillance de la fonction cardiaque devra être plus fréquente (par exemple, tous les 1-2 cycles). Pour plus d'informations, voir le Résumé des caractéristiques du produit d'Herceptin® ou de la doxorubicine.

Bien que la **neuropathie périphérique** soit fréquemment observée, il est rare de voir apparaître des symptômes sévères. Dans les cas sévères, une diminution de 20 % de la dose (25 % pour les patients souffrant du SK) est recommandée pour tous les cycles de traitement consécutifs par le paclitaxel. Chez les patients souffrant du CBNPC et chez les patientes souffrant du cancer de l'ovaire, l'administration du paclitaxel dans une perfusion de trois heures en association avec le cisplatine a entraîné une plus grande incidence de neurotoxicité sévère que l'administration du paclitaxel ou du cyclophosphamide en monothérapie, suivie de l'administration du cisplatine.

Des réactions tissulaires sévères ont été observées après une administration intra-artérielle lors d'études animales ayant évalué la tolérance locale ; il convient donc d'user d'une prudence extrême de manière à éviter toute administration intra-artérielle du paclitaxel.

Le paclitaxel en association avec la radiothérapie du poumon, quel que soit l'ordre chronologique de ces traitements, peut contribuer à l'apparition d'une *pneumopathie interstitielle*.

De rares cas de **colite pseudomembraneuse** ont été rapportés, y compris chez des patients qui n'ont pas été traités de façon concomitante par des antibiotiques. Cette réaction doit être prise en compte dans le diagnostic différentiel de cas de diarrhées sévères ou persistantes survenant pendant ou peu après le traitement par le paclitaxel.

Chez les patients souffrant du SK, les cas de **mucite sévère** sont rares. Si des réactions sévères se manifestent, la dose de paclitaxel doit être diminuée de 25 %.

Mise en garde relative aux excipients :

Chaque ml de ce médicament contient 391 mg d'alcool (éthanol). La quantité d'alcool dans ce médicament (à la dose maximale de 220 mg/m^2) est équivalente à 646 ml de bière ou à 258 ml de vin.

Une dose de 220 mg/m^2 de ce médicament administrée à un adulte pesant 70 kg donnerait lieu à une exposition à 368,66 mg d'éthanol, ce qui est susceptible d'entraîner une augmentation de l'alcoolémie

d'environ 61,44 mg/100 ml. Par comparaison, pour un adulte qui consomme un verre de vin ou 500 ml de bière, l'alcoolémie est susceptible d'être environ de 50 mg/100 ml. L'administration concomitante avec des médicaments contenant par exemple du propylène glycol ou de l'éthanol peut entraîner une accumulation d'éthanol et provoquer des effets indésirables. Ce médicament étant généralement administré lentement sur une période de 3 à 24 heures, les effets de l'alcool peuvent être réduits.

Le concentré de paclitaxel en solution pour perfusion contient de l'huile de ricin polyoxyl 35, qui peut provoquer des réactions allergiques graves.

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

Le schéma d'administration du paclitaxel recommandé pour la chimiothérapie de première intention du cancer de l'ovaire consiste à administrer le paclitaxel avant le cisplatine. Lorsque le paclitaxel est administré avant le cisplatine, le profil de tolérance du paclitaxel correspond à celui de la monothérapie. Lorsque le paclitaxel était administré après le cisplatine, les patientes présentaient une myélosuppression bien plus profonde et une diminution d'environ 20 % de la clairance du paclitaxel. Les patientes traitées par le paclitaxel et le cisplatine peuvent présenter un risque accru d'insuffisance rénale par comparaison au cisplatine seul dans les cancers gynécologiques.

Étant donné que l'élimination de la doxorubicine et de ses métabolites actifs peut être diminuée lorsque le paclitaxel et la doxorubicine sont administrés de façon plus rapprochée dans le temps, lorsqu'il est utilisé pour le traitement initial du cancer du sein métastatique, le paclitaxel doit être administré 24 heures après la doxorubicine (voir rubrique 5.2).

Le métabolisme du paclitaxel est catalysé, en partie, par les isoenzymes CYP2C8 et CYP3A4 du cytochrome P450. Par conséquent, en l'absence d'étude pharmacocinétique des interactions médicamenteuses, la prudence est conseillée lors de l'administration du paclitaxel de façon concomitante avec des médicaments connus pour inhiber soit le CYP2C8 soit le CYP3A4 (par exemple, l'érythromycine, la fluoxétine, le gemfibrozil, le clopidogrel, la cimetidine, le ritonavir, le saquinavir, l'indinavir et le nelfinavir) parce que la toxicité du paclitaxel peut être accrue en raison de l'augmentation de l'exposition au paclitaxel. L'administration du paclitaxel de façon concomitante avec des médicaments connus pour induire soit le CYP2C8 soit le CYP3A4 (par exemple, la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, l'éfavirenz, la névirapine) est déconseillée parce que l'efficacité peut être réduite en raison d'expositions plus faibles au paclitaxel.

Des études cliniques ont démontré que le métabolisme du paclitaxel médié par le CYP2C8 en 6-hydroxypaclitaxel, est la voie métabolique principale chez l'homme. L'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur puissant connu du CYP3A4, n'inhibe pas l'élimination du paclitaxel chez les patients ; par conséquent, ces deux médicaments peuvent être administrés de façon concomitante sans nécessiter d'ajustement de la posologie.

Des études menées chez des patients souffrant du SK, qui prenaient plusieurs médicaments de façon concomitante, suggèrent que la clairance systémique du paclitaxel était significativement inférieure en présence de nelfinavir et de ritonavir, mais pas d'indinavir. On ne dispose pas de suffisamment d'informations à propos des interactions avec d'autres inhibiteurs de protéases. Par conséquent, le paclitaxel doit être administré avec prudence aux patients recevant un traitement concomitant à base d'inhibiteurs de protéases.

La vaccination avec un vaccin vivant chez un patient traité par paclitaxel peut provoquer une infection sévère. La production d'anticorps par le patient en réaction au vaccin peut être diminuée. L'immunisation avec des vaccins à virus vivant doit par conséquent être évitée pendant le traitement. Il est conseillé d'utiliser les vaccins à virus vivant avec prudence après l'arrêt de la chimiothérapie, et de patienter au moins 3 mois après la dernière dose de chimiothérapie avant de procéder à la vaccination. Il faudra éviter d'utiliser des vaccins vivants et obtenir l'avis d'un spécialiste.

Il existe un risque accru de maladie vaccinale systémique fatale avec l'utilisation concomitante de vaccins vivants.

Les vaccins vivants sont déconseillés chez les patients immunodéprimés.

La clairance du paclitaxel n'est pas affectée par un traitement préalable par la cimétidine.

Pour l'utilisation du paclitaxel avec d'autres traitements, veuillez consulter les Résumés des caractéristiques du produit du cisplatine, de la doxorubicine ou du trastuzumab, pour des informations sur l'utilisation de ces médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation du paclitaxel chez la femme enceinte. Le paclitaxel s'est révélé embryotoxique et fœtotoxique chez le lapin, et il a montré une diminution de la fertilité chez le rat. Comme d'autres médicaments cytotoxiques, le paclitaxel peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte. Par conséquent, le paclitaxel ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Il est conseillé aux femmes en âge de procréer traitées par paclitaxel d'éviter toute grossesse et d'en informer immédiatement leur médecin traitant.

Allaitement

Le paclitaxel est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). On ignore si le paclitaxel est excrété dans le lait maternel. L'allaitement doit être interrompu pendant la durée du traitement.

Fertilité

Les patients, hommes et femmes, en âge de procréer et/ou leurs partenaires doivent utiliser une contraception pendant au moins 6 mois après le traitement par paclitaxel. Les patients de sexe masculin doivent demander conseil concernant la cryoconservation du sperme avant le traitement par paclitaxel en raison du risque d'infertilité.

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

Le paclitaxel n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En revanche, il convient de noter que Paclitaxel Accord Healthcare contient de l'alcool (voir rubrique 4.4).

L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée en raison de la teneur en alcool de ce médicament.

4.8 Effets indésirables

Sauf indication du contraire, la discussion ci-après se rapporte à la base de données globale en matière de tolérance chez 812 patients qui présentaient des tumeurs solides et qui étaient traités par du paclitaxel en monothérapie lors d'études cliniques. La population souffrant du SK étant très spécifique, un chapitre spécial, basé sur une étude clinique ayant recruté 107 patients, lui est consacré à la fin de cette rubrique.

La fréquence et la sévérité des effets indésirables, sauf indication contraire, sont en général similaires entre les patients recevant le paclitaxel pour le traitement du CBNPC, du cancer de l'ovaire ou du cancer du sein. Aucune des toxicités observées n'était clairement influencée par l'âge du ou de la patient(e).

Une réaction d'hypersensibilité significative à l'issue potentiellement fatale (définie par une hypotension nécessitant un traitement, un angioedème, une détresse respiratoire nécessitant un traitement broncho-dilatateur, ou une urticaire généralisée) s'est produite chez deux (< 1 %) patients. Trente-quatre pour cent des patients (soit 17 % de tous les cycles de traitement) ont présenté des réactions d'hypersensibilité mineures. Ces réactions mineures, principalement, des bouffées vasomotrices et un rash, n'ont pas nécessité d'intervention thérapeutique et n'ont pas exigé l'arrêt du

traitement par le paclitaxel.

L'effet indésirable significatif le plus fréquent était la **myélosuppression**. Une neutropénie sévère (< 500 cellules/mm³) s'est produite chez 28 % des patients, mais elle n'était pas associée à des épisodes fébriles. 1 % seulement des patients ont présenté une neutropénie sévère pendant 7 jours ou plus.

Une **thrombocytopénie** a été rapportée chez 11 % des patients. Trois pour cent des patients avaient un nadir de numération plaquettaire $< 50\,000$ /mm³ en une occasion au moins pendant l'étude. Une **anémie** a été observée chez 64 % des patients, mais elle était sévère (Hb < 5 mmol/l) chez 6 % seulement des patients. L'incidence et la sévérité de l'anémie sont liées à la concentration initiale d'hémoglobine.

La **neurotoxicité**, et principalement, la **neurotoxicité périphérique**, semblait être plus fréquente et plus sévère avec une perfusion de 175 mg/m² sur 3 heures (85 % de neurotoxicité, sévère chez 15 %) qu'avec une perfusion de 135 mg/m² sur 24 heures (25 % de neuropathie périphérique, sévère chez 3 %) lorsque le paclitaxel était associé au cisplatine. Chez les patients souffrant de CBNPC et chez les patientes souffrant du cancer de l'ovaire qui reçoivent une perfusion de paclitaxel sur 3 heures, suivie d'une perfusion de cisplatine, on note une augmentation apparente de l'incidence de la neurotoxicité sévère. La neuropathie périphérique peut survenir après le premier cycle de traitement et peut s'aggraver avec les expositions successives au paclitaxel. La neuropathie périphérique était la raison de l'arrêt du traitement par le paclitaxel dans quelques cas. Les symptômes sensoriels se sont en général améliorés ou ont disparu dans les quelques mois suivant l'arrêt du paclitaxel. Les neuropathies préexistantes résultant des traitements antérieurs ne constituent pas une contre-indication au traitement par le paclitaxel. En outre, il a été démontré que les neuropathies périphériques peuvent persister au-delà de 6 mois après l'arrêt du paclitaxel.

60 % des patients ont été affectés par une **arthralgie** ou une **myalgie**, qui était sévère chez 13 % des patients.

Les **réactions au point d'injection** pendant l'administration intraveineuse peuvent entraîner de façon localisée : œdème, douleur, érythème et induration ; rarement, une extravasation peut entraîner une cellulite. Une mue et/ou desquamation cutanée a été rapportée, parfois liée à une extravasation. Une décoloration cutanée peut aussi se produire. De rares cas de récurrence de réactions cutanées en un site d'extravasation antérieure après administration de paclitaxel en un site différent, c.-à-d. un phénomène de « rappel », ont été rapportés. On ne connaît pas à l'heure actuelle de traitement spécifique pour les réactions d'extravasation.

Dans certains cas, l'apparition d'une réaction au point d'injection a été observée lors d'une perfusion prolongée ou seulement après qu'une semaine à 10 jours se soient écoulés après cette perfusion.

Alopécie : une alopécie a été constatée chez 87 % des patients traités par paclitaxel et son apparition était soudaine. Une perte importante des cheveux et des pilosités de plus de 50 % est attendue pour la majorité des patients qui présentent une alopécie.

Des cas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), souvent en association à une septicémie ou à une insuffisance polyviscérale, ont été rapportés.

Le tableau ci-dessous énumère les effets indésirables liés à l'administration du paclitaxel en monothérapie dans une perfusion de trois heures dans le traitement du cancer métastatique (812 patients traités lors des études cliniques) et tels que rapportés lors de la pharmacovigilance* postérieure à la commercialisation du paclitaxel.

La fréquence des effets indésirables énumérés ci-dessous est définie à l'aide de la convention ci-après :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)

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

Classe de système d'organe	Fréquence / Effets indésirables
Infections et infestations :	Très fréquent : infection (principalement des infections des voies urinaires et des voies respiratoires supérieures), avec quelques cas d'évolution fatale Peu fréquent : choc septique Rare* : septicémie, péritonite, pneumonie
Affections hématologiques et du système lymphatique :	Très fréquent : myélosuppression, neutropénie, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, Rare* : neutropénie fébrile Très rare* : leucémie myéloïde aiguë, syndrome myélodysplasique Fréquence indéterminée : coagulation intravasculaire disséminée
Affections du système immunitaire :	Très fréquent : réactions d'hypersensibilité mineures (principalement rougeurs et rash) Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité significatives nécessitant un traitement (par ex., hypotension, œdème angioneurotique, détresse respiratoire, urticaire généralisée, frissons, douleur dorsale, douleur thoracique, tachycardie, douleur abdominale, douleur dans les membres, diaphorèse et hypertension) Rare* : réactions anaphylactiques Très rare* : choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Très rare* : anorexie Fréquence indéterminée* : syndrome de lyse tumorale
Affections psychiatriques :	Très rare* : état de confusion
Affections du système nerveux :	Très fréquent : neurotoxicité (principalement : neuropathie périphérique**) Rare* : neuropathie motrice ** (avec faiblesse distale mineure consécutive) Très rare* : convulsions de grand mal, neuropathie autonome périphérique ** (entraînant un iléus paralytique et une hypotension orthostatique), encéphalopathie, crises, étourdissement, ataxie, céphalées
Affections oculaires :	Très rare* : troubles du nerf optique et/ou troubles visuels (scotomes scintillants), en particulier chez les patients qui ont reçu des doses plus fortes que celles recommandées Fréquence indéterminée* : œdème maculaire, photopsie, corps flottants vitréens, augmentation du larmoiement
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	Très rare* : perte de l'audition, ototoxicité, acouphène, vertige

Affections cardiaques :	Fréquent : bradycardie Peu fréquent : infarctus du myocarde, bloc AV et syncope, cardiomyopathie, tachycardie ventriculaire asymptomatique, tachycardie avec bigéminisme Rare : insuffisance cardiaque Très rare* : fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire
Affections vasculaires :	Très fréquent : hypotension, saignement Peu fréquent : thrombose, hypertension, thrombophlébite Très rare* : choc Fréquence indéterminée* : phlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	Rare* : insuffisance respiratoire, embolie pulmonaire, fibrose pulmonaire, pneumonie interstitielle, dyspnée, épanchement pleural Très rare* : toux
Affections gastro-intestinales :	Très fréquent : diarrhée, vomissements, nausées, inflammation des muqueuses Rare* : occlusion intestinale, perforation intestinale, colite ischémique, pancréatite Très rare* : thrombose mésentérique, colite pseudomembraneuse, colite neutropénique, ascite, œsophagite, constipation
Affections hépatobiliaires :	Très rare* : nécrose hépatique, encéphalopathie hépatique (à issue parfois fatale dans les deux cas)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	Très fréquent : alopecie Fréquent : changements transitoires et légers au niveau des ongles et de la peau Rare* : prurit, rash, érythème Très rare* : syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique, érythème multiforme, dermatite exfoliative, urticaire, onycholyse (les patients sous traitement doivent porter une protection solaire sur les mains et les pieds) Fréquence indéterminée* : sclérodermie, lupus érythémateux cutané, phénomène de rappel, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire*
Affections musculo-squelettiques et systémiques :	Très fréquent : arthralgie, myalgie Fréquence indéterminée* : lupus érythémateux disséminé
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	Fréquent : réactions au point d'injection (notamment œdème localisé, douleur, érythème, induration, rarement, l'extravasation peut entraîner une cellulite, fibrose cutanée et

	nécrose cutanée) Rare* : pyrexie, déshydratation, asthénie, œdème, malaise Fréquence indéterminée : hyperhidrose
Investigations :	Fréquent : élévation sévère de l'ASAT (SGOT), élévation sévère de la phosphatase alcaline Peu fréquent : élévation sévère de la bilirubine Rare* : augmentation de la créatininémie

* : tel que rapporté au cours de la surveillance post-commercialisation

Les patientes souffrant d'un cancer du sein qui ont reçu du paclitaxel à titre de traitement adjuvant après AC ont présenté davantage de toxicités neurosensorielles, de réactions d'hypersensibilité, d'arthralgies/myalgies, anémies, infections, fièvre, nausées/vomissements et diarrhées que les patientes qui avaient reçu AC seul. En revanche, la fréquence de ces événements correspondait à ce qui avait été observé lorsque le paclitaxel était utilisé en monothérapie, tel que rapporté ci-dessus.

Association thérapeutique

La discussion ci-après se rapporte à deux grandes études portant sur la chimiothérapie de première intention du cancer de l'ovaire (paclitaxel + cisplatine : plus de 1 050 patientes) ; deux études de phase III dans le traitement de première intention du cancer du sein métastatique : une étude évaluant l'association avec la doxorubicine (paclitaxel + doxorubicine : 267 patientes), une autre évaluant l'association avec le trastuzumab (analyse planifiée de sous-groupe paclitaxel + trastuzumab : 188 patientes) et deux études de phase III portant sur le traitement du CBNPC avancé (paclitaxel + cisplatine : plus de 360 patients) (voir rubrique 5.1).

Lorsque le traitement était administré dans une perfusion de trois heures pour la chimiothérapie de première intention du cancer de l'ovaire, les cas de neurotoxicité, d'arthralgie/de myalgie et d'hypersensibilité étaient plus fréquents et plus sévères chez les patientes traitées par le paclitaxel suivi par le cisplatine que chez les patientes traitées par le cyclophosphamide suivi par le cisplatine. La myélosuppression était moins fréquente et moins sévère avec le paclitaxel administré dans une perfusion de trois heures préalable à l'administration du cisplatine, par rapport au cyclophosphamide suivi par le cisplatine.

Pour la chimiothérapie de première intention du cancer du sein métastatique, les cas de neutropénie, anémie, neuropathie périphérique, arthralgie/myalgie, asthénie, fièvre et diarrhée étaient plus fréquents et plus sévères lorsque le paclitaxel (220 mg/m²) était administré dans une perfusion de 3 heures, 24 heures après la doxorubicine (50 mg/m²) par comparaison au traitement FAC standard (5-FU 500 mg/m², doxorubicine 50 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²). Les nausées et les vomissements semblaient être moins fréquents et moins sévères avec le schéma paclitaxel (220 mg/m²) / doxorubicine (50 mg/m²) par comparaison au schéma FAC standard. L'utilisation de corticoïdes peut avoir contribué à la fréquence inférieure et à la moindre sévérité des nausées et vomissements dans le bras de traitement paclitaxel/doxorubicine.

Lorsque le paclitaxel était administré dans une perfusion de 3 heures en association avec le trastuzumab pour le traitement de première intention des patientes souffrant de cancer du sein métastatique, les événements ci-après (qu'ils aient été liés au paclitaxel ou au trastuzumab) ont été rapportés plus fréquemment qu'avec le paclitaxel en monothérapie : insuffisance cardiaque (8 % vs. 1 %), infection (46 % vs. 27 %), frissons (42 % vs. 4 %), fièvre (47 % vs. 23 %), toux (42 % vs. 22 %), rash (39 % vs. 18 %), arthralgie (37 % vs. 21 %), tachycardie (12 % vs. 4 %), diarrhée (45 % vs. 30 %), hypertonie (11 % vs. 3 %), épistaxis (18 % vs. 4 %), acné (11 % vs. 3 %), herpès simplex (12 % vs. 3 %), blessure accidentelle (13 % vs. 3 %), insomnie (25 % vs. 13 %), rhinite (22 % vs. 5 %), sinusite (21 % vs. 7 %), et réaction au point d'injection (7 % vs. 1 %).

Certaines de ces différences de fréquence pourraient être dues au plus grand nombre et à la durée plus longue des traitements par l'association paclitaxel/trastuzumab par rapport au paclitaxel en

monothérapie. Des effets sévères ont été rapportés avec des fréquences similaires pour l'association paclitaxel /trastuzumab et pour le paclitaxel en monothérapie.

Lorsque la doxorubicine était administrée en association avec le paclitaxel dans le cancer du sein métastatique, des **anomalies de la contraction cardiaque** ($\geq 20\%$ de réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche) ont été observées chez 15 % des patientes vs. 10 % avec le schéma standard à base de FAC. Une **insuffisance cardiaque congestive** a été observée chez $< 1\%$ des patientes dans les bras de traitement par paclitaxel/doxorubicine et par le schéma FAC standard. L'administration de trastuzumab en association avec le paclitaxel chez les patientes précédemment traitées par des anthracyclines a entraîné une augmentation de la fréquence et de la sévérité du **dysfonctionnement cardiaque** par comparaison aux patientes traitées par le paclitaxel en monothérapie (Classe NYHA I/II 10 % vs. 0 % ; Classe NYHA III/IV 2 % vs. 1 %) et était rarement associée à un décès (voir le Résumé des caractéristiques du produit du trastuzumab). Dans tous les cas, à l'exception de ces très rares cas, les patientes répondaient à un traitement médical approprié.

Des cas de **poumon radiothérapique** ont été rapportés chez des patients recevant une radiothérapie concomitante.

Sarcome de Kaposi lié au SIDA

Une étude clinique ayant recruté 107 patients a montré que, à l'exception des effets indésirables hématologiques et hépatiques (voir ci-dessous), la fréquence et la sévérité des effets indésirables sont en général similaires entre les patients souffrant du SK et les patients traités par le paclitaxel en monothérapie pour d'autres types de tumeurs solides.

Affections hématologiques et du système lymphatique : la myélosuppression était la principale toxicité dose-limitante. La neutropénie est la toxicité hématologique la plus importante. Pendant le premier cycle de traitement, une neutropénie sévère (< 500 cellules/mm³) a été observée chez 20 % des patients. Pendant toute la période de traitement, une neutropénie sévère a été observée chez 39 % des patients. Cette neutropénie était présente pendant plus de 7 jours chez 41 % des patients et pendant 30 à 35 jours chez 8 % des patients. Elle a été résolue en 35 jours chez tous les patients qui ont été suivis. L'incidence de la neutropénie de Grade 4 durant ≥ 7 jours était de 22 %.

Une fièvre neutropénique liée au paclitaxel a été rapportée chez 14 % des patients et lors d'1,3 % des cycles de traitement. Lors de l'administration du paclitaxel, 3 (2,8 %) épisodes septiques liés au médicament se sont avérés fatals.

Une thrombocytopénie a été observée chez 50 % des patients, et était sévère ($< 50\,000$ cellules/mm³) chez 9 % des patients. 14 % seulement des patients ont présenté une baisse du nombre de plaquettes $< 75\,000$ cellules/mm³, au moins une fois pendant le traitement. Des épisodes hémorragiques liés au paclitaxel ont été rapportés chez $< 3\%$ des patients, mais ces épisodes étaient localisés.

Une anémie (Hb < 11 g/dl) a été observée chez 61 % des patients et était sévère (Hb < 8 g/dl) chez 10 % des patients. Des transfusions de globules rouges ont été nécessaires chez 21 % des patients.

Affections hépatobiliaires : parmi les patients ($> 50\%$ sous inhibiteurs de protéases) ayant une fonction hépatique initiale normale, 28 %, 43 % et 44 % ont présenté des élévations des taux de bilirubine, de phosphatase alcaline et d'ASAT (SGOT), respectivement. Pour chacun de ces paramètres, les augmentations étaient importantes dans 1 % des cas.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage par le paclitaxel. En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'une surveillance attentive. Le traitement doit être dirigé contre les toxicités principales anticipées, à savoir la myélosuppression, la neurotoxicité périphérique et la mucite.

Chez les patients pédiatriques, le surdosage peut être associé à une intoxication aiguë à l'éthanol.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments antinéoplasiques (taxanes), code ATC : L01C D01.

Le paclitaxel est un médicament anti-microtubulaire qui induit l'assemblage des microtubules à partir de dimères de tubuline et stabilise les microtubules en empêchant leur dépolymérisation. Cette stabilité a pour effet d'inhiber la réorganisation dynamique normale du réseau de microtubules qui est essentielle pour les fonctions cellulaires vitales que sont l'interphase et la mitose. En outre, le paclitaxel induit la formation de fuseaux ou de faisceaux anormaux de microtubules pendant tout le cycle cellulaire et d'asters multiples de microtubules pendant la mitose.

Cancer de l'ovaire

Dans la chimiothérapie de première intention du cancer de l'ovaire, la tolérance et l'efficacité du paclitaxel ont été évaluées lors de deux grandes études randomisées et contrôlées (par rapport au cyclophosphamide 750 mg/m² / cisplatine 75 mg/m²). Lors de l'étude Intergroupes (BMS CA139-209), plus de 650 patientes présentant un cancer de l'ovaire primitif au stade II_{b-c}, III ou IV ont reçu un maximum de 9 cycles de traitement à base de paclitaxel (175 mg/m² sur 3 heures) suivis par du cisplatine (75 mg/m²) ou un traitement témoin. La deuxième grande étude (GOG-111/BMS CA139-022) a évalué un maximum de 6 cycles soit, de paclitaxel (135 mg/m² sur 24 heures) suivi par du cisplatine (75 mg/m²) soit d'un traitement témoin, chez plus de 400 patientes présentant un cancer de l'ovaire primitif au stade III/IV, avec une tumeur résiduelle > 1 cm après une laparotomie de stadification, ou avec des métastases distantes. Bien que les deux posologies distinctes de paclitaxel n'aient pas été comparées directement l'une à l'autre, lors des deux études, les patientes traitées par le paclitaxel en association avec le cisplatine ont eu un taux de réponse significativement plus élevé, un délai jusqu'à progression significativement plus long, et un temps de survie significativement plus long par rapport au traitement standard. Une augmentation de la neurotoxicité, des arthralgies/myalgies, mais une diminution de la myélosuppression ont été observées chez les patientes souffrant d'un cancer avancé de l'ovaire ayant reçu une perfusion de 3 heures de paclitaxel/cisplatine par comparaison aux patientes qui avaient reçu l'association cyclophosphamide/cisplatine.

Cancer du sein

Dans le traitement adjuvant du cancer du sein, 3 121 patientes présentant un cancer du sein à ganglions positifs ont été traitées par un traitement adjuvant à base de paclitaxel ou bien n'ont reçu aucune chimiothérapie après quatre cycles de doxorubicine et cyclophosphamide (CALGB 9344, BMS CA 139-223). La période de suivi médiane était de 69 mois. Globalement, les patientes sous paclitaxel ont présenté une diminution significative de 18 % du risque de récurrence de la maladie par rapport aux patientes recevant le schéma AC seul ($p = 0,0014$), et une diminution significative de 19 % du risque de décès ($p = 0,0044$) par rapport aux patientes qui avaient reçu le schéma AC seul. Les analyses rétrospectives montrent un bénéfice dans tous les sous-groupes de patientes. Chez les patientes ayant des tumeurs à récepteurs hormonaux négatifs ou dont le statut est inconnu, la réduction du risque de récurrence de la maladie était de 28 % (IC à 95 % : 0,59-0,86). Dans le sous-groupe de patientes qui présentaient des tumeurs à récepteurs hormonaux positifs, la réduction du risque de récurrence de la maladie était de 9 % (IC à 95 % : 0,78-1,07).

Toutefois, la conception de l'étude n'a pas évalué l'effet de la prolongation du traitement AC au-delà de 4 cycles. Cette étude ne peut pas à elle seule exclure que les effets observés puissent être en partie dus à la différence de durée de la chimiothérapie entre les deux bras (AC 4 cycles ; AC + paclitaxel 8 cycles). Par conséquent, le traitement adjuvant par le paclitaxel doit être considéré comme une alternative au traitement AC prolongé.

Lors d'une deuxième grande étude clinique de conception similaire portant également sur le traitement adjuvant du cancer du sein à ganglions positifs, 3 060 patientes ont été randomisées en vue de recevoir ou non quatre cycles de paclitaxel à une dose plus forte de 225 mg/m² après quatre cycles d'AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). À une période médiane de suivi de 64 mois, les patientes sous paclitaxel présentaient une réduction significative de 17 % du risque de récurrence de la maladie par rapport aux patientes qui avaient reçu le schéma AC seul ($p = 0,006$) ; le traitement par le paclitaxel était associé à une diminution du risque de décès de 7 % (IC à 95 % : 0,78-1,12). Toutes les analyses de sous-groupes ont favorisé le bras paclitaxel. Lors de cette étude, les patientes qui avaient une tumeur à récepteurs hormonaux positifs présentaient une réduction du risque de récurrence de la maladie de 23 % (IC à 95 % : 0,6-0,92) ; dans le sous-groupe de patientes qui avaient une tumeur à récepteurs hormonaux négatifs, la réduction du risque de récurrence de la maladie était de 10 % (IC à 95 % : 0,7-1,11).

- L'efficacité et la tolérance du paclitaxel dans le traitement de première intention du cancer du sein métastatique ont été évaluées lors de deux études pivot de phase III, randomisées, contrôlées, réalisées en ouvert. Lors de la première étude (BMS CA139-278), l'association de doxorubicine en bolus (50 mg/m²) suivie après 24 heures par du paclitaxel (220 mg/m² dans une perfusion de 3 heures) (AT), a été comparée au schéma FAC standard (5-FU 500 mg/m², doxorubicine 50 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²), ces deux schémas ayant tous deux été administrés toutes les trois semaines pendant huit cycles de traitement. Cette étude randomisée a recruté 267 patientes présentant un cancer du sein métastatique, qui, soit n'avaient reçu aucune chimiothérapie antérieure, soit avaient reçu uniquement une chimiothérapie adjuvante sans anthracycline. Les résultats ont mis en évidence une différence significative au niveau du délai jusqu'à la progression pour les patientes qui avaient reçu le schéma AT par rapport à celles qui avaient reçu le schéma FAC (8,2 vs. 6,2 mois ; $p = 0,029$). La survie médiane était en faveur de l'association paclitaxel/doxorubicine vs. FAC (23,0 vs. 18,3 mois ; $p = 0,004$). Dans les bras de traitement par AT et FAC, respectivement, 44 % et 48 % avaient reçu une chimiothérapie de suivi qui incorporait des taxanes dans 7 % et 50 % des cas respectivement. Le taux de réponse globale était également significativement plus élevé dans le bras AT par rapport au bras FAC (68 % vs. 55 %). Des réponses complètes ont été observées chez 19 % des patientes du bras paclitaxel/doxorubicine contre 8 % des patientes du bras FAC. Tous les résultats d'efficacité ont été par la suite confirmés par une évaluation indépendante réalisée à l'aveugle.
- La deuxième étude pivot a évalué l'efficacité et la tolérance de l'association paclitaxel et Herceptin® lors d'une analyse planifiée de sous-groupes (patientes présentant un cancer du sein métastatique qui avaient auparavant reçu un traitement adjuvant à base d'anthracyclines) de l'étude HO648g. L'efficacité d'Herceptin® en association avec le paclitaxel chez des patientes qui

n'avaient pas reçu de traitement adjuvant antérieur par des anthracyclines n'a pas été prouvée. L'association du trastuzumab (dose de charge de 4 mg/kg suivie par 2 mg/kg par semaine) et du paclitaxel (175 mg/m²) en perfusion de 3 heures, toutes les 3 semaines, a été comparée au paclitaxel en monothérapie (175 mg/m²) en perfusion de 3 heures, toutes les trois semaines, chez 188 patientes qui étaient atteintes d'un cancer du sein métastatique surexprimant HER2 (2+ ou 3+ tel que mesuré par immunohistochimie), qui avaient reçu un traitement antérieur par des anthracyclines. Le paclitaxel a été administré toutes les trois semaines pendant au moins six cycles alors que le trastuzumab a été administré une fois par semaine jusqu'à la progression de la maladie. Cette étude a montré un bénéfice significatif pour l'association paclitaxel/trastuzumab en termes de délai jusqu'à la progression (6,9 vs. 3,0 mois), de taux de réponse (41 % vs. 17 %), et de durée de la réponse (10,5 vs. 4,5 mois) par comparaison au paclitaxel seul. La toxicité la plus significative observée avec l'association paclitaxel/trastuzumab était un dysfonctionnement cardiaque (voir rubrique 4.8).

Cancer bronchique non à petites cellules avancé

Le paclitaxel 175 mg/m² suivi par du cisplatine 80 mg/m² a été évalué dans le traitement du CBNPC avancé lors de deux études cliniques de phase III (367 patientes sous des schémas à base de paclitaxel). Il s'agissait dans les deux cas d'études randomisées, l'une portait sur une comparaison avec le traitement par le cisplatine 100 mg/m², l'autre utilisait comme comparateur le téniposide 100 mg/m² suivi par du cisplatine 80 mg/m² (367 patientes sous schéma comparateur). Les résultats étaient similaires dans chaque étude. Pour le critère d'efficacité principal, à savoir, la mortalité, aucune différence significative n'a été notée entre le schéma à base de paclitaxel et le schéma comparateur (temps médians de survie de 8,1 et 9,5 mois sous les schémas à base de paclitaxel, 8,6 et 9,9 mois sous les schémas comparateurs). De même, aucune différence significative n'a été observée entre les traitements pour ce qui était de la survie sans progression. Il y avait un bénéfice significatif en termes de taux de réponse clinique. Les résultats en matière de qualité de vie suggèrent un bénéfice sous les schémas à base de paclitaxel en termes de perte de l'appétit et ils apportent clairement la preuve de l'infériorité des schémas à base de paclitaxel pour ce qui est de la neuropathie périphérique ($p < 0,008$).

Sarcome de Kaposi lié au SIDA

L'efficacité et la tolérance du paclitaxel dans le traitement du SK lié au SIDA ont été évaluées lors d'une étude non comparative chez des patients présentant un SK avancé, qui avaient reçu un traitement antérieur par une chimiothérapie systémique. Le critère d'efficacité principal était la meilleure réponse tumorale. Sur les 107 patients recrutés dans l'étude, 63 étaient considérés résistants aux anthracyclines liposomales. Ce sous-groupe est considéré constituer la population de référence en terme d'efficacité. Le taux de succès global (réponse complète/partielle) après 15 cycles de traitement était de 57 % (IC 44 – 70 %) chez les patients résistants aux anthracyclines liposomales. Plus de 50 % des réponses étaient apparentes après les 3 premiers cycles. Chez les patients résistants aux anthracyclines liposomales, les taux de réponse étaient comparables pour les patients qui n'avaient jamais reçu d'inhibiteur de protéase (55,6 %) et pour ceux qui en avaient reçu un 2 mois au moins avant le traitement par le paclitaxel (60,9 %). Le délai médian jusqu'à la progression dans la population de référence était de 468 jours (IC à 95 % 257-NE). La survie médiane n'a pas pu être déterminée, mais la limite inférieure pour l'IC à 95 % était de 617 jours chez les patients de la population de référence.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration intraveineuse, les concentrations plasmatiques de paclitaxel diminuent de manière biphasique. La pharmacocinétique du paclitaxel a été déterminée après des perfusions de 3 et 24 heures à des doses de 135 et 175 mg/m². Les estimations de la demi-vie terminale moyenne allaient de 3,0 à 52,7 heures, et les valeurs moyennes, non dérivées d'une analyse compartimentale, de la clairance corporelle totale étaient comprises entre 11,6 et 24,0 l/h/m² ; la clairance corporelle totale semblait diminuer avec les plus fortes concentrations de paclitaxel. Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre était compris entre 198 et 688 l/m², ce qui indique une distribution extravasculaire et/ou une liaison tissulaire importante. Avec la perfusion de 3 heures, l'augmentation des doses a donné lieu à

une pharmacocinétique non linéaire. Pour l'augmentation de 30 % de la dose de 135 mg/m² à 175 mg/m², les valeurs de la C_{max} et de l'ASC ont augmenté de 75 % et de 81 %, respectivement.

Distribution

Après une dose intraveineuse de 100 mg/ m² administrée dans une perfusion de 3 heures à 19 patients atteints du SK, la C_{max} moyenne était de 1 530 ng/ml (plage : 761 – 2860 ng/ml) et l'ASC moyenne, de 5619 ng.h/ml (plage : 2609 – 9428 ng.h/ml). La clairance était de 20,6 l/h/ m² (plage : 11-38) et le volume de distribution était de 291 l/ m² (plage : 121-638). La demi-vie d'élimination terminale était en moyenne de 23,7 heures (plage : 12 - 33).

La variabilité intra-patient lors de l'exposition systémique au paclitaxel était minime. Rien n'a suggéré une accumulation du paclitaxel après plusieurs cycles de traitement.

Les études *in vitro* de la liaison aux protéines sériques humaines indiquent que 89-98 % du médicament sont liés à celles-ci. La présence de cimétidine, de ranitidine, de dexaméthasone ou de diphénhydramine n'a pas affecté la liaison aux protéines du paclitaxel.

Biotransformation

L'élimination du paclitaxel n'a pas été entièrement élucidée chez l'homme. Les valeurs moyennes de récupération urinaire cumulée du médicament inchangé étaient comprises entre 1,3 et 12,6 % de la dose, ce qui suggère une clairance importante non rénale. Le métabolisme hépatique et la clairance biliaire pourraient constituer le mécanisme principal d'élimination du paclitaxel. Ce dernier semble être métabolisé principalement par les enzymes à cytochrome P450. Après administration de paclitaxel radiomarké, en moyenne, 26 %, 2 % et 6 % de la radioactivité était excrétée dans les fèces sous forme de 6 α -hydroxypaclitaxel, de 3'-p-hydroxypaclitaxel, et de 6 α -3'-p-dihydroxy-paclitaxel, respectivement. La formation de ces métabolites hydroxylés est catalysée par les isoenzymes CYP2C8, CYP3A4, et à la fois par CYP2C8 et CYP3A4 respectivement. L'effet d'une insuffisance rénale ou hépatique sur l'élimination du paclitaxel après une perfusion de 3 heures n'a pas été évalué dans le cadre d'une étude. Les paramètres pharmacocinétiques obtenus à partir d'un patient sous hémodialyse qui avait reçu une perfusion de 3 heures de paclitaxel 135 mg/m² étaient dans la plage correspondant à ceux définis chez les patients non dialysés.

Élimination

Lors des études cliniques où le paclitaxel et la doxorubicine étaient administrés de façon concomitante, la distribution et l'élimination de la doxorubicine et de ses métabolites étaient prolongées. L'exposition plasmatique totale à la doxorubicine était de 30 % plus importante lorsque le paclitaxel suivait immédiatement la doxorubicine que lorsqu'on laissait un intervalle de 24 heures entre les administrations de ces médicaments.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le potentiel carcinogène du paclitaxel n'a pas été étudié. En revanche, selon la littérature publiée, le paclitaxel est un agent carcinogène et génotoxique puissant aux doses cliniques, du fait de son mode d'action pharmacodynamique. Le paclitaxel s'est avéré mutagène lors d'essais réalisés à l'aide de systèmes mammifères aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*.

Il a également été montré que le paclitaxel est embryotoxique et fœtotoxique chez le lapin, et qu'il réduisait la fertilité chez le rat. Le paclitaxel est sécrété dans le lait de rates allaitantes.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Éthanol anhydre

Huile de ricin polyoxyl 35 (ricinoléate de macrogolglycérol 35)

6.2 Incompatibilités

L'huile de ricin polyoxyéthylée 35 peut entraîner une solubilisation du DEHP (di-(2-éthylhexyl)phtalate) contenu dans les conteneurs en chlorure de polyvinyle (PVC) plastifié, à des niveaux qui augmentent avec le temps et la concentration. Par conséquent, la préparation, la conservation et l'administration du paclitaxel dilué doivent être réalisés à l'aide d'équipement ne contenant pas de PVC.

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 avant ouverture :

24 mois

Après ouverture et avant dilution

La stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 28 jours à 25°C après plusieurs pénétrations d'aiguille et aspirations du produit. Sur le plan microbiologique, une fois le flacon ouvert, le produit peut être conservé pendant 28 jours maximum à 25°C. Les autres durées et conditions de conservation pendant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Après dilution

La stabilité chimique et physique de la solution préparée pour la perfusion a été démontrée à 5°C et à 25°C pendant 7 jours lorsque la dilution est réalisée dans une solution de dextrose à 5 %, et pendant 14 jours lorsque la dilution est effectuée dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 %. Sur le plan microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant emploi relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas normalement dépasser 24 heures entre 2 et 8°C, sauf si une dilution a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation et autre manipulation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conserver le flacon dans son emballage extérieur à l'abri de la lumière.

La congélation n'affecte pas de façon défavorable les flacons non ouverts.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre de type I (fermés avec un bouchon en caoutchouc OmniFlex Plus et scellés au moyen d'une capsule d'aluminium à soulever) contenant 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg ou 600 mg de paclitaxel dans 5 ml, 16,7 ml, 25 ml, 50 ml ou 100 ml de solution respectivement.

Les flacons sont conditionnés séparément dans une boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Manipulation : comme avec les autres médicaments antinéoplasiques, il convient de prendre des précautions particulières lors de la manipulation du paclitaxel. La dilution doit être effectuée dans des

conditions aseptiques par du personnel ayant reçu une formation appropriée et dans un local prévu à cet effet. Cette manipulation exige le port de gants procurant une protection adéquate. Toutes les précautions devront être prises pour éviter tout contact avec la peau et les muqueuses. En cas de contact avec la peau, la zone affectée doit être lavée à l'eau et au savon. Après une exposition topique, des sensations de picotement, de brûlure et une rougeur ont été observées. En cas de contact avec les muqueuses, rincer abondamment avec de l'eau. Après inhalation, une dyspnée, une douleur thoracique, une sensation de brûlure dans la gorge et des nausées ont été rapportées. La réfrigération des flacons non ouverts peut entraîner la formation d'un petit précipité qui se redissout en agitant très peu ou sans agitation lorsque la solution retourne à température ambiante. Cela n'affecte pas la qualité du produit. Si la solution reste trouble ou si l'on remarque la présence d'un précipité insoluble, le flacon doit être éliminé. Après plusieurs pénétrations d'aiguille et aspirations du produit, les flacons conservent leur stabilité microbienne, chimique et physique pendant 28 jours à 25°C. Les autres durées et conditions d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur. Le dispositif « Chemo-Dispensing Pin » ou les dispositifs similaires pourvus de pointes ne doivent pas être utilisés car ils peuvent entraîner l'enfoncement du bouchon du flacon, ce qui provoque la perte de l'intégrité stérile.

Préparation pour administration IV : avant perfusion, Paclitaxel Accord Healthcare solution à diluer pour perfusion doit être dilué, dans des conditions aseptiques, dans une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, ou dans une solution injectable de dextrose à 5 %, ou dans un mélange d'une solution injectable de dextrose à 5 % et d'une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou dans une solution de Ringer injectable contenant du dextrose à 5 %, à une concentration finale comprise entre 0,3 et 1,2 mg/ml.

La stabilité chimique et physique après dilution de la solution préparée pour perfusion a été démontrée à 5°C et à 25°C pendant 7 jours lorsqu'elle est diluée dans une solution de dextrose à 5 %, et pendant 14 jours lorsqu'elle est diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %. Sur le plan microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions d'utilisation après dilution et avant usage relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas normalement dépasser 24 heures entre 2 et 8°C, sauf si une dilution a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

La solution obtenue après dilution est exclusivement pour usage unique.

Lors de leur préparation, les solutions peuvent être légèrement troubles, en raison de l'excipient de formulation, ce qui ne peut pas être éliminé par filtration. Paclitaxel Accord Healthcare 6 mg/ml solution à diluer pour perfusion doit être administré via un filtre en ligne avec une membrane microporeuse $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Aucune perte d'efficacité significative n'a été notée après administration simulée de la solution à travers une tubulure IV contenant un filtre en ligne.

Des rares cas de formation de précipité pendant les perfusions de paclitaxel, en général vers la fin d'une période de perfusion de 24 heures, ont été rapportés. Bien que la cause de la formation de ce précipité n'ait pas été élucidée, elle est probablement liée à la sursaturation de la solution diluée. Pour réduire le risque de formation d'un précipité, le paclitaxel doit être utilisé dès que possible après la dilution, et il convient d'éviter toute agitation, vibration ou secousses excessives de la solution. Le kit de perfusion doit être rincé soigneusement avant emploi. Pendant la perfusion, l'aspect de la solution doit être régulièrement inspecté et la perfusion doit être immédiatement interrompue en présence d'un précipité.

Pour minimiser l'exposition du patient au DEHP qui peut fuir des matériaux plastifiés des poches, kits de perfusion ou autres instruments médicaux, les solutions diluées de paclitaxel doivent être conservées dans des flacons en un matériau autre que le PVC (verre, polypropylène) ou dans des poches en plastique (polypropylène, polyoléfine) et administré à travers des kits d'administration revêtus de polyéthylène. L'utilisation de dispositifs de filtration (par exemple, IVEX-2) qui incorporent une tubulure courte d'entrée et/ou de sortie en PVC plastifié n'a pas entraîné de fuite significative de DEHP.

Élimination : tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences en vigueur.

Instructions de protection pour la préparation de la solution de Paclitaxel pour perfusion

1. La manipulation doit être réalisée dans une enceinte de protection et il convient de porter des gants de protection ainsi qu'une blouse. Si aucune enceinte de protection n'est disponible, utiliser un masque et des lunettes enveloppantes.
2. Les femmes enceintes ou les femmes qui sont susceptibles de le devenir ne doivent pas manipuler ce produit.
3. Les récipients ouverts, tels que les flacons pour injection et les flacons de perfusion et les canules, seringues, cathéters, tubes usagés ainsi que les résidus de produits cytostatiques doivent être traités comme des déchets dangereux et être éliminés conformément aux recommandations en vigueur pour la manipulation des DÉCHETS DANGEREUX.
4. Suivre les instructions ci-dessous en cas de déversement accidentel : - porter des vêtements de protection-le verre cassé doit être recueilli et placé dans le conteneur à DÉCHETS DANGEREUX-les surfaces contaminées doivent être rincées convenablement à grande eau-les surfaces rincées doivent ensuite être essuyées soigneusement et les matériaux utilisés pour les essuyer doivent être éliminés comme DÉCHETS DANGEREUX
5. En cas de contact du Paclitaxel Accord Healthcare Solution à diluer pour perfusion avec la peau, la zone affectée doit être rincée abondamment à grande eau puis lavée à l'eau et au savon. En cas de contact avec les membranes muqueuses, laver la zone affectée abondamment avec de l'eau. En cas de gêne, contacter un médecin.
6. En cas de contact du Paclitaxel Accord Healthcare Solution à diluer pour perfusion avec les yeux, les laver soigneusement abondamment avec de l'eau froide. Contacter immédiatement un ophtalmologue.

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Flacon de 5 ml/30 mg de paclitaxel : BE388866
Flacon de 16,7 ml/100 mg de paclitaxel : BE388875
Flacon de 25 ml/150 mg de paclitaxel : BE434707
Flacon de 50 ml/300 mg de paclitaxel : BE 388857
Flacon de 100 ml/600 mg de paclitaxel : BE434716

LU: MA number : 2024020033
0955574 : Flacon de 5 ml/30 mg de paclitaxel
0955588 : Flacon de 16,7 ml/100 mg de paclitaxel
0955591 : Flacon de 25 ml/150 mg de paclitaxel
0955607 : Flacon de 50 ml/300 mg de paclitaxel
0955611 : Flacon de 100 ml/600 mg de paclitaxel

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

Date de première autorisation : 11/03/2011
Date du dernier renouvellement : 28/01/2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 01/2026