

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Paclitaxin 6 mg/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution à diluer pour perfusion contient 6 mg de paclitaxel.
Chaque flacon de 5 ml contient 30 mg de paclitaxel.
Chaque flacon de 16,7 ml contient 100 mg de paclitaxel.
Chaque flacon de 25 ml contient 150 mg de paclitaxel.
Chaque flacon de 50 ml contient 300 mg de paclitaxel.

Excipients à effet notoire:

Chaque flacon de 5 ml contient 2 g d'alcool.
Chaque flacon de 16,7 ml contient 7 g d'alcool.
Chaque flacon de 25 ml contient 10 g d'alcool.
Chaque flacon de 50 ml contient 20 g d'alcool.
Ceci est équivalent à 396 mg/ml de concentré.

Huile de ricin polyoxyéthylénée : 527 mg/ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion
Solution visqueuse, limpide, incolore à légèrement jaunâtre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Paclitaxin 6 mg/ml solution à diluer pour perfusion est indiqué chez les adultes.

Carcinome de l'ovaire

En traitement de première intention du cancer de l'ovaire, Paclitaxin est indiqué chez les patientes présentant une maladie avancée ou résiduelle (> 1 cm) après laparotomie initiale, en association avec le cisplatine.

En traitement de deuxième intention du cancer de l'ovaire, Paclitaxin est indiqué chez les patientes présentant un cancer métastatique de l'ovaire après échec du traitement classique à base de sels de platine.

Carcinome du sein

En traitement adjuvant, Paclitaxin est indiqué pour traiter les patients atteints de carcinome mammaire avec ganglions positifs et ayant déjà reçu une thérapie par anthracycline et cyclophosphamide (AC). Il faut considérer le traitement adjuvant par Paclitaxin comme étant une alternative à une thérapie prolongée par AC.

Paclitaxin est destiné au traitement initial du carcinome mammaire local avancé ou métastatique. On l'associe à une anthracycline chez les patients pouvant être traités par anthracyclines, ou au trastuzumab chez les patients présentant une surexpression du HER-2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain) mise en évidence par une méthode immunochimique (niveau +3), et chez qui le traitement par anthracyclines n'est pas indiqué (voir rubriques 4.4 et 5.1).

En monothérapie, Paclitaxin est indiqué pour traiter le carcinome mammaire métastatique, chez les patients ne répondant pas à la thérapie standard par anthracyclines, ou ne pouvant être traités au moyen de ce type de thérapie.

Cancer bronchique non à petites cellules avancé

Paclitaxin, en association avec le cisplatine, est indiqué pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients qui ne sont pas candidats à une chirurgie potentiellement curative et/ou à une radiothérapie.

Sarcome de Kaposi lié au SIDA

Paclitaxin est indiqué chez les patients présentant un sarcome de Kaposi avancé lié au SIDA (SK) et déclarés en échec avant un traitement liposomal à base d'anthracyclines.

Des données limitées d'efficacité soutiennent cette indication, un résumé des études significatives est décrit dans la rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Tous les patients doivent recevoir un traitement préalable par des corticoïdes, des antihistaminiques et des antagonistes des récepteurs H₂, avant de recevoir Paclitaxin, par exemple :

Médicament	Posologie	Administration avant Paclitaxin
Dexaméthasone	20 mg par voie orale* ou IV	Administration orale : Environ 12 et 6 heures Administration IV : 30 à 60 minutes
Diphenhydramine**	50 mg IV	30 à 60 minutes
Cimétidine ou Ranitidine	300 mg IV 50 mg IV	30 à 60 minutes

*8 à 20 mg pour les patients atteints de SK

** ou un antihistaminique en quantité équivalente, par ex. la chlorphéniramine 10mg IV.

Une médication appropriée doit être tenue à disposition en cas de réactions d'hypersensibilité sévère.

Traitement de première intention du carcinome de l'ovaire

Bien que d'autres schémas posologiques soient en cours d'évaluation, un schéma associant paclitaxel et cisplatine est recommandé. En fonction des durées de perfusion, deux posologies de paclitaxel sont recommandées : paclitaxel 175 mg/m² en administration intraveineuse de 3 heures, suivi d'une

administration de cisplatine 75 mg/m² toutes les 3 semaines ou paclitaxel 135 mg/m² en perfusion de 24 heures, suivi d'une administration de cisplatine 75 mg/m², avec un intervalle de 3 semaines entre chaque cure (cf. Rubrique 5.1).

Traitement de deuxième intention du carcinome de l'ovaire

La posologie recommandée de paclitaxel est de 175 mg/m² administrés sur une période de 3 heures, avec un intervalle de 3 semaines entre chaque cure.

Chimiothérapie adjuvante du carcinome mammaire

La posologie recommandée de paclitaxel s'élève à 175 mg/m². Le traitement par paclitaxel fait suite à une thérapie par AC, et consiste en l'administration de 4 cures, toutes les 3 semaines, sur une période de 3 heures.

Traitement de première intention du carcinome du sein

Lorsqu'on l'associe à la doxorubicine (50 mg/m²), il faut administrer le paclitaxel 24 heures après la doxorubicine. La posologie recommandée de paclitaxel s'élève à 220 mg/m². Elle s'administre par voie intraveineuse, sur une période de 3 heures, en respectant un intervalle de 3 semaines entre les cures (voir rubriques 4.5 et 5.1).

En cas d'association au trastuzumab, la posologie recommandée de paclitaxel s'élève à 175 mg/m². L'administration s'effectue par voie intraveineuse, sur une période de 3 heures, en respectant un intervalle de 3 semaines entre les cures (voir rubrique 5.1). On peut démarrer la perfusion de paclitaxel, soit le jour suivant l'administration de la première dose de trastuzumab, soit directement après l'administration de la dose de suite de trastuzumab, si la dose précédente a été bien tolérée (pour la posologie détaillée, voir Résumé des Caractéristiques du Produit du trastuzumab).

Traitement de deuxième intention du carcinome du sein

La posologie recommandée de paclitaxel est de 175 mg/m² administrés sur une période de 3 heures, avec un intervalle de 3 semaines entre chaque cure.

Traitement du cancer bronchique non à petites cellules avancé (CBNPC)

La posologie recommandée de paclitaxel est de 175 mg/m² administré sur une période de 3 heures, suivi de cisplatine à une posologie de 80 mg/m², avec un intervalle de 3 semaines entre chaque cure.

Traitement du Sarcome de Kaposi lié au SIDA

La posologie recommandée de paclitaxel est de 100 mg/m² administrés en perfusion intraveineuse de 3 heures toutes les deux semaines.

Après la première cure, les doses de paclitaxel devront être ajustées selon la tolérance individuelle des patients.

Paclitaxin ne doit pas être réadministré tant que le nombre de neutrophiles n'est pas supérieur ou égal à 1 000/mm³ et le nombre de plaquettes supérieur ou égal à 75 000/mm³.

Pour les patients présentant une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles < 500/mm³ pendant 7 jours ou plus), une neuropathie périphérique sévère ou une mucosité (grade 3 ou plus), les doses doivent être réduites de 25 % à 75 mg/m² lors des cures suivantes (voir section 4.4).

Adaptations posologiques pendant le traitement :

Cancer du sein métastatique (CSM), cancer de l'ovaire métastatique (COM) et cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

Les cures de paclitaxel ne doivent pas être réitérées tant que le nombre de neutrophiles n'est pas d'au moins 1 500 cellules/mm³ et tant que le nombre de plaquettes n'est pas d'au moins 100 000 cellules/mm³. La dose des patients souffrant d'une neutropénie sévère (neutrophiles <

500 cellules/mm³ pendant une semaine ou plus) ou d'une neuropathie périphérique sévère pendant le traitement par paclitaxel doit être réduite de 20 % (CBNPC et traitement de première intention du cancer de l'ovaire) ou de 25 % (CSM et COM) lors des cures suivantes par le paclitaxel. La dose des patients présentant une inflammation d'une muqueuse (grade 2 ou plus) pendant le traitement par paclitaxel doit être réduite de 25 % pour les cures suivantes de paclitaxel.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été réalisée chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Les informations disponibles ne permettent pas de recommander un ajustement posologique chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (cf. Rubriques 4.4 et 5.2). Le paclitaxel ne doit pas être administré chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Patients présentant une insuffisance rénale

Aucune étude n'a été réalisée sur des patients présentant une insuffisance rénale et les données disponibles ne permettent pas d'établir des doses recommandées.

Population pédiatrique

Paclitaxin n'est pas recommandé pour l'utilisation chez les enfants de moins de 18 ans, par manque de données sur la sécurité et l'efficacité.

Mode d'administration

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

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

Paclitaxin doit être administré par voie intraveineuse à l'aide d'une tubulure munie d'une membrane filtrante à micropores de diamètre $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (cf. Rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, en particulier à l'huile de ricin polyoxyéthylénée (voir rubrique 4.4).

Les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère.

Allaitement (voir rubrique 4.6)

Les patients dont le nombre initial de neutrophiles est $< 1\,500/\text{mm}^3$ ($< 1\,000/\text{mm}^3$ pour les patients atteints de SK).

Les patients présentant des infections graves, concomitantes, non contrôlées.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le paclitaxel doit être administré sous le contrôle d'un médecin ayant l'expérience des chimiothérapies anticancéreuses. Étant donné la possibilité de réactions d'hypersensibilité sévères, un équipement approprié pour y pallier doit être disponible.

Vu la possibilité d'extravasation, il est conseillé de bien contrôler l'endroit de perfusion afin de détecter une éventuelle infiltration pendant l'administration du médicament.

Les patients doivent recevoir en routine une prémédication à base de corticoïdes, antihistaminiques et antagonistes des récepteurs H₂ pour prévenir les réactions d'hypersensibilité sévères (cf. Rubrique 4.2).

Le paclitaxel doit être administré avant le cisplatine en cas d'association (cf. Rubrique 4.5).

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité sévères, caractérisées par une dyspnée nécessitant l'administration de broncho-dilatateurs et une hypotension nécessitant un traitement, un angio-œdème et une urticaire généralisée, ont été observées chez moins de 1 % des patients traités par paclitaxel malgré l'administration de la prémédication. Il s'agit probablement de réactions liées à une libération d'histamine. En cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité sévère, il convient d'arrêter immédiatement la perfusion de paclitaxel, d'instaurer un traitement symptomatique agressif et de ne plus réadministrer ce médicament au patient.

Les symptômes mineurs du type bouffées vasomotrices ou réaction cutanée ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

Les patients doivent être observés étroitement pendant les cures de traitement initiales. Des traitements de support adéquats doivent être à disposition en cas de réaction d'hypersensibilité sévère.

Hématologie

La myélosuppression (essentiellement la neutropénie) est un effet toxique dose-limitant. De fréquents contrôles de la numération sanguine doivent donc être effectués durant le traitement par paclitaxel. Le paclitaxel ne doit pas être réadministré tant que le nombre de neutrophiles n'est pas $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1\,000/\text{mm}^3$ pour les patients atteints de SK) et le nombre de plaquettes $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ pour les patients atteints de SK). Dans le cadre d'une étude clinique sur le SK, il a été administré à la majorité des patients le facteur stimulant la colonie des granulocytes (G-CSF).

La dose administrée aux patients présentant une neutropénie sévère (< 500 cellules/ mm^3 pendant 7 jours ou plus) pendant une cure par paclitaxel ou une septicémie neutropénique doit être réduite lors des cures suivantes de traitement par paclitaxel (voir rubrique 4.2).

Inflammation des muqueuses

Une inflammation des muqueuses modérée à sévère est peu fréquente à la dose recommandée de paclitaxel et avec le schéma posologique recommandé. Cependant, si le traitement doit être poursuivi alors que des réactions modérées à sévères sont survenues, la dose de paclitaxel doit être réduite lors des cures ultérieures par le paclitaxel (voir rubrique 4.2). Chez les patients atteints de SK, les cas d'inflammation sévère des muqueuses sont rares. En cas de survenue de réactions sévères, la posologie de paclitaxel doit être réduite de 25 %.

Anomalies de la conduction cardiaque et arythmies

Des troubles sévères de la conduction cardiaque ont été rarement observés lors d'administration de paclitaxel en monothérapie. De légères modifications de l'électrocardiogramme ont été observées pendant l'administration du paclitaxel. Le monitoring cardiaque n'est pas particulièrement recommandé, sauf pour les patients présentant des anomalies de la conduction ou des arythmies graves. Si un trouble important de la conduction ou des arythmies apparaît durant l'administration de paclitaxel, il faut instituer un traitement approprié et placer le patient sous monitoring cardiaque continu durant les cures suivantes de paclitaxel. Hypotension, hypertension, bradycardie ont été observées durant l'administration de paclitaxel sans que ceci se traduise par l'apparition de symptômes et requière un traitement spécifique. Dans les cas graves, il peut être nécessaire d'interrompre ou d'arrêter les perfusions de paclitaxel, à la discrétion du médecin traitant. De plus, dans les études du paclitaxel dans le CSM et le

COM, des cas de tachycardie, de palpitations et de syncopes ont été observés. C'est pourquoi une surveillance fréquente des fonctions vitales est préconisée durant la perfusion de paclitaxel, notamment pendant la première heure. Des troubles sévères de la conduction cardiaque ont été observés plus fréquemment chez les patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) que chez ceux ayant un carcinome du sein ou de l'ovaire.

Dans les études portant sur le CSM et le COM, au total deux patients ont eu une insuffisance cardiaque congestive de grade 4. Un seul cas d'insuffisance cardiaque lié au paclitaxel a été observé dans le cadre de l'étude clinique sur le SK associé au SIDA.

Lorsque le paclitaxel est utilisé en association avec la doxorubicine ou le trastuzumab dans le traitement initial du cancer du sein métastatique, une attention doit être portée au monitoring de la fonction cardiaque. Les patients susceptibles d'être traités en association avec paclitaxel, doivent bénéficier d'une évaluation cardiaque initiale incluant un historique, un examen clinique, un ECG, un échocardiogramme et/ou une scintigraphie cardiaque (MUGA). Pendant le traitement, il faut effectuer des contrôles complémentaires de la fonction cardiaque (par ex., tous les 3 mois), permettant de détecter une réduction de la fonction cardiaque. Avant de déterminer la fréquence des contrôles de la fréquence ventriculaire, le médecin traitant doit soigneusement évaluer la dose cumulative (mg/m^2) de l'anthracycline administrée. Lorsque ces contrôles indiquent une détérioration (même asymptomatique) de la fonction cardiaque, le médecin traitant doit soupeser soigneusement les avantages cliniques fournis par la poursuite de la thérapie et la possibilité d'atteinte cardiaque, incluant des dommages potentiellement irréversibles. Lorsqu'on décide de poursuivre le traitement, il faut augmenter la fréquence des contrôles de la fonction cardiaque (par ex., tous les 1 à 2 cycles). Pour plus de détails, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit du trastuzumab ou de la doxorubicine.

Neuropathie

Bien que la neuropathie périphérique soit un effet indésirable fréquent, elle n'entraîne habituellement que des symptômes mineurs. En cas d'apparition de symptômes sévères, il est recommandé de réduire la dose de 20 % (25 % pour les patients atteints de SK) lors de toutes les cures suivantes de paclitaxel. Pour les patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules, et pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire recevant un traitement en première intention, le paclitaxel administré en perfusion de trois heures associé au cisplatine a pour résultat une plus grande incidence de la neurotoxicité sévère que les deux traitements en monothérapie et cyclophosphamide suivi de cisplatine.

Insuffisance hépatique

Chez des patients présentant un dysfonctionnement hépatique, le risque de toxicité est plus élevé, et plus spécifiquement en cas de myélosuppression de grade III à IV. Chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique léger, il n'a pas été mis en évidence que la toxicité du paclitaxel était augmentée lors de l'administration d'une perfusion sur une période de 3 heures. Lorsque la perfusion de paclitaxel est administrée sur une période plus longue chez des patients insuffisants hépatiques modérés ou sévères, une augmentation de la myélosuppression peut être observée.

Une étroite surveillance du développement de myélosuppression profonde doit être effectuée (cf. Rubrique 4.2). Les informations disponibles ne permettent pas de recommander un ajustement posologique chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (cf. Rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une cholestase sévère. Le paclitaxel ne doit pas être administré chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Troubles digestifs

De rares cas de colites pseudomembraneuses ont été rapportés, dont certains chez des patients n'ayant pas reçu de traitement antibiotique concomitant. Cette réaction doit être prise en compte dans le

diagnostic différentiel des cas de diarrhée sévère ou persistante, survenant pendant ou peu de temps après le traitement par paclitaxel.

Autres

Dans la mesure où Paclitaxin contient 396 mg/ml d'éthanol, de possibles effets sur le SNC et autres devront être envisagés.

Des précautions spéciales doivent être prises afin d'éviter une administration intra-artérielle de paclitaxel. En effet, de sévères réactions tissulaires ont été observées chez l'animal lors d'administrations intra-artérielles, au cours d'études de tolérance locale après une administration intra-artérielle.

Paclitaxin en association avec une radiothérapie du poumon, quel que soit leur ordre chronologique, est susceptible de contribuer au développement d'une pneumonie interstitielle.

Le paclitaxel s'est révélé tératogène, embryotoxique et mutagène dans de nombreux modèles expérimentaux. Ces pourquoi les hommes et les femmes en âge de procréer et/ou leurs partenaires doivent utiliser des contraceptifs pendant au moins 6 mois après le traitement par le paclitaxel.

Chez les patients atteints de sarcome de Kaposi, une *inflammation des muqueuses sévère* est rare. En cas de réactions sévères, la dose de paclitaxel doit être réduite de 25 %.

Excipients

Ethanol

Ce médicament contient 49,5% v/v d'éthanol (alcool).

L'administration d'une dose de 220 mg/m² de ce médicament à un adulte pesant 70 kg entraînerait une exposition à 373 mg/kg d'éthanol, ce qui peut provoquer une augmentation de la concentration d'alcool dans le sang (BAC) d'environ 62 mg/100 ml.

À titre de comparaison, pour un adulte buvant un verre de vin ou 500 ml de bière, le BAC sera probablement d'environ 50 mg/100 ml.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut altérer votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Elle pourrait en effet altérer votre jugement et votre rapidité de réaction.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut modifier les effets d'autres médicaments (voir rubrique 4.5).

A prendre en compte chez les femmes enceintes. A prendre en compte chez les patients épileptiques ou ayant des problèmes de foie et les patients dépendants à l'alcool.

Étant donné que ce médicament est généralement administré lentement au cours d'une période de 3 ou 24 heures, les effets de l'alcool peuvent être réduits.

L'huile de ricin polyéthylénée

Paclitaxin contient de l'huile de ricin polyéthylénée pouvant induire des réactions d'hypersensibilité sévères.

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

Aucune étude clinique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec le paclitaxel.

Dans le traitement de première intention du cancer de l'ovaire, le paclitaxel doit être administré avant le cisplatine. Lorsque le paclitaxel est administré avant le cisplatine, le profil tolérance du paclitaxel correspond à celui rapporté dans le cas d'une utilisation en monothérapie. Lorsque le paclitaxel est administré après le cisplatine, les patients présentent une myélosuppression plus profonde et une diminution d'environ 20 % de la clairance au paclitaxel. Lors du traitement de leur cancer gynécologique par l'association paclitaxel/cisplatine, les patientes peuvent présenter un risque accru d'insuffisance rénale, par rapport aux patientes uniquement traitées par cisplatine.

Lors du traitement initial du carcinome mammaire métastatique, l'élimination de la doxorubicine et de ses métabolites actifs pouvant se réduire lorsque les administrations de paclitaxel et de doxorubicine sont rapprochées, il faut administrer paclitaxel 24 heures après la doxorubicine (voir rubrique 5.2).

Le métabolisme du paclitaxel est catalysé en partie par les isoenzymes CYP2C8 et 3A4 du cytochrome P450 (voir rubrique 5.2). Par conséquent, en l'absence d'une étude pharmacocinétique d'interaction intermédicamenteuse, il convient d'être prudent lors de l'administration de paclitaxel en association avec des médicaments inhibiteurs du CYP2C8 ou du CYP3A4 (p. ex. érythromycine, fluoxétine, gemfibrozil, clopidogrel, cimétidine, ritonavir, saquinavir, indinavir et nelfinavir) car la toxicité du paclitaxel pourrait augmenter étant donné une exposition supérieure au paclitaxel. L'administration de paclitaxel en association avec des médicaments inducteurs du CYP2C8 ou du CYP3A4 (p. ex. rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, éfavirenz, névirapine) n'est pas recommandée car son efficacité risque d'être compromise en raison des plus faibles expositions au paclitaxel.

Des études cliniques ont démontré que le métabolisme du paclitaxel médié par le CYP2C8 en 6 α -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.

La clairance du paclitaxel n'est pas affectée par la prémédication à base de cimétidine.

Des études menées sur des patients atteints de SK et prenant de paclitaxel et de nombreux médicaments concomitants démontrent que la clairance systémique du paclitaxel a été beaucoup plus faible en présence de nelfinavir et de ritonavir ($p < 0,05$), mais pas avec l'indinavir. Les informations disponibles sur les interactions avec d'autres inhibiteurs de protéase demeurent insuffisantes. De fait, des précautions doivent être prises lors de l'administration du paclitaxel à des patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs de protéase.

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.

Comme ce médicament contient de l'éthanol, des interactions peuvent se produire avec d'autres médicaments. Par conséquent, en cas d'administration concomitante d'autres médicaments, il convient de vérifier s'il existe des interactions avec l'éthanol.

L'administration concomitante de médicaments contenant par exemple du propylène glycol ou de l'éthanol peut entraîner une accumulation d'éthanol et induire des effets indésirables, en particulier chez les jeunes enfants dont la capacité métabolique est faible ou immature.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le paclitaxel, à une dose intraveineuse de 0,6 mg/kg/jour, a entraîné une toxicité sur la reproduction et le développement fœtal chez le rat. Le paclitaxel s'est révélé embryotoxique et fœtotoxique chez le lapin, et a diminué la fertilité chez le rat. Aucune information adéquate n'est disponible sur l'emploi de paclitaxel chez la femme enceinte. Comme les autres agents cytotoxiques, le paclitaxel est susceptible d'être toxique pour le fœtus. Le paclitaxel est donc contre-indiqué pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Il convient de recommander aux femmes d'utiliser une contraception efficace pour éviter toute grossesse pendant le traitement par Paclitaxin et d'informer immédiatement leur médecin traitant en cas de grossesse.

Allaitement

Le passage du paclitaxel dans le lait maternel n'est pas connu. Le paclitaxel est contre-indiqué pendant la période d'allaitement (voir rubrique 4.3). L'allaitement doit être interrompu pendant la durée du traitement par paclitaxel.

Fertilité

Vu le risque d'infertilité, les patients de sexe masculin doivent solliciter un avis médical concernant la cryoconservation de sperme avant de débiter le traitement par paclitaxel.

Les patients de sexe féminin et masculin en âge de procréer, et/ou leurs partenaires doivent utiliser un moyen de contraception jusqu'à au moins 6 mois après la fin du traitement par le paclitaxel.

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 un véhicule ou à utiliser des machines. Cependant, il est à noter que ce médicament contient de l'alcool (cf. Rubriques 4.4 et 6.1).

4.8 Effets indésirables

Sauf autrement stipulé, les points abordés ci-après font référence aux données d'ensemble sur l'innocuité recueillies auprès de 812 patients atteints de tumeurs solides et traités en monothérapie par du paclitaxel dans le cadre d'études cliniques. Dans la mesure où la population des patients atteints de SK est très spécifique, un chapitre à part centré sur une étude clinique incluant 107 patients est présenté à la fin de cette partie.

La fréquence et la sévérité des effets indésirables sont généralement identiques, sauf autrement mentionnés, entre les patients recevant du paclitaxel pour le traitement du carcinome de l'ovaire, du carcinome du sein ou du cancer bronchique non à petites cellules. Aucune des toxicités observées n'est clairement influencée par l'âge.

Une réaction d'hypersensibilité significative à l'issue potentiellement fatale (définie par une hypotension nécessitant un traitement, un angio-œdème, 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.

La **myélosuppression** est l'effet indésirable le plus fréquent du paclitaxel. Une neutropénie sévère (< 500 cellules/mm³) a été observée chez 28 % des patients sans être associée à des épisodes fébriles. 1 % seulement des patients a présenté une neutropénie sévère pendant 7 jours ou plus. Une **thrombopénie** a été rapportée chez 11 % des patients. 3 % de ces patients ont présenté un nadir plaquettaire $< 50\,000$ /mm³, et ce, au moins une fois au cours de l'étude. 64 % des patients ont présenté une **anémie**, considérée comme sévère (Hb < 5 mmol/l) chez seulement 6 % d'entre eux. L'incidence et la sévérité de l'anémie sont fonction du taux d'hémoglobine avant traitement.

Les **neurotoxicités**, principalement les **neuropathies périphériques**, semblent être plus fréquentes et sévères avec une perfusion de 175 mg/m² sur 3 heures (85 % de neurotoxicité, 15 % de sévères) qu'avec une perfusion de 135 mg/m² sur 24 heures (25 % de neuropathies périphériques, 3 % de sévères) lorsque le paclitaxel est associé au cisplatine. On observe une augmentation apparente de l'incidence des neurotoxicités sévères chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules et chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, traitées par paclitaxel sur 3 heures, suivi de cisplatine. Une neuropathie périphérique peut survenir à la suite de la première cure de paclitaxel et s'aggraver lors des cures suivantes. De plus, il a été démontré que les neuropathies périphériques peuvent persister au-delà de 6 mois après l'arrêt du paclitaxel. La neuropathie périphérique a motivé l'arrêt du traitement dans quelques cas. Les troubles sensitifs ont habituellement régressé ou disparu quelques mois après la fin du traitement. Une neuropathie préexistante résultant de thérapies antérieures ne contre-indique pas le traitement par paclitaxel.

Des **arthralgies** ou **myalgies** ont affecté 60 % des patients et ont été considérées comme sévères chez 13 % d'entre eux.

Des **réactions au site d'injection** durant l'administration intraveineuse peuvent conduire à des œdèmes localisés, des douleurs, un érythème et une induration ; selon les cas, une extravasation peut parfois conduire à une cellulite. Des cas d'escarres cutanés et/ou de desquamation ont été signalés, parfois liés au site précédent d'extravasation. Une décoloration de la peau peut aussi apparaître. Une récurrence de réactions cutanées au site précédent d'extravasation après administration de paclitaxel à un autre endroit, c'est-à-dire un « rappel », a été rarement rapportée. Il n'est pas connu, à ce jour, de traitement spécifique des réactions d'extravasation.

Dans certains cas, l'apparition de réactions à l'endroit d'injection survenait pendant une perfusion prolongée ou était retardée d'une semaine à 10 jours.

L'**alopécie** a été observée chez 87 % des patients traités par paclitaxel et se manifestait de façon subite. Une perte de cheveux prononcée $\geq 50\%$ est attendue chez la majorité des patients présentant une alopécie.

Une **coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)** a été rapportée, souvent en association avec une septicémie ou une défaillance multiviscérale.

Le tableau ci-après dresse une liste des effets indésirables selon la gravité lors de l'administration de paclitaxel en monothérapie en perfusion de 3 heures dans un schéma métastatique (286 patients traités au cours d'études cliniques portant sur le paclitaxel et 812 patients traités dans d'autres études cliniques) et des effets indésirables de l'expérience post-commercialisation *. Ces derniers peuvent être attribués au paclitaxel quel que soit le schéma thérapeutique.

La fréquence des effets indésirables listés ci-après est définie à l'aide de la convention suivante :
très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent Fréquent Peu fréquent Rare	Infection (principalement infections urinaires ou respiratoires hautes, incluant herpès simplex, candidose buccale, pharyngite, rhinite), avec cas d'issue fatale rapportés. Syndrome grippal Infection grave, choc septique Septicémie*, pneumonie*, péritonite*
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent Fréquent Peu fréquent Rare Très rare	Myélosuppression, neutropénie sévère, anémie, thrombopénie, leucopénie sévère Neutropénie fébrile Anémie sévère Fièvre neutropénique* Leucémie myéloïde aigüe*, syndrome myélodysplasique*
Affections du système immunitaire	Très fréquent Peu fréquent Rare Très rare	Réactions d'hypersensibilité mineures (principalement rougeurs et rash) Hypersensibilité (retardée), réactions d'hypersensibilité importantes nécessitant un traitement (par exemple hypotension, angio-œdème, détresse respiratoire, urticaire généralisée, frissons, douleur dorsale, douleur thoracique, tachycardie, douleur abdominale, douleur aux extrémités, diaphorèse et hypertension) Réactions anaphylactiques* Choc anaphylactique* (incluant hypersensibilité mortelle)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent Peu fréquent Fréquence indéterminée	Anorexie* Prise de poids, perte de poids Syndrome de lyse tumorale*
Affections psychiatriques	Très rare	Stade confusionnel*
Affections du système nerveux	Très fréquent Fréquent	Neurotoxicité (principalement neuropathie périphérique, qui peut persister au-delà de 6 mois après l'arrêt du paclitaxel), paresthésie, somnolence Dépression, neuropathie sévère (principalement périphérique), nervosité, insomnie, pensées anormales,

	Rare Très rare	hypokinésie, démarche anormale, hypoesthésie, modification du goût. Neuropathie motrice (avec faiblesse distale mineure)* Neuropathie autonome périphérique* (entraînant iléus paralytique et hypotension orthostatique), crises grand mal*, crises épileptiques*, encéphalopathie*, étourdissements*, ataxie*, céphalées*
Affections oculaires	Peu fréquent Très rare Fréquence indéterminée	Sécheresse oculaire, amblyopie, anomalie du champ visuel Atteinte du nerf optique et/ou troubles visuels* (scotome scintillant), en particulier chez les patients ayant reçu des doses supérieures à la dose recommandée. Œdème maculaire*, photopsie*, corps flottants du vitré*, larmoiement accru*
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Très rare	ototoxicité*, surdité de perception*, acouphènes*, vertiges*
Affections cardiaques	Fréquent Peu fréquent Rare Très rare	Bradycardie, tachycardie, palpitations, syncope Insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde, bloc AV et syncope, cardiomyopathie, tachycardie ventriculaire asymptomatique, tachycardie avec bigéminisme Insuffisance cardiaque Fibrillation auriculaire*, tachycardie supraventriculaire*
Affections vasculaires	Très fréquent Peu fréquent Très rare Fréquence indéterminée	Hypotension, hémorragie Vasodilatation (bouffées vasomotrices) Thrombose, hypertension, thrombophlébite Choc* Phlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent Rare Très rare	Epistaxis Insuffisance respiratoire*, embolie pulmonaire*, fibrose pulmonaire*, pneumonie interstitielle*, dyspnée*, épanchement pleural* Toux*, hypertension pulmonaire*
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Fréquent Rare	Diarrhée, vomissements, nausées, mucosite, stomatite, douleurs abdominales Sécheresse buccale, ulcération buccale, méléna, dyspepsie Obstruction intestinale*, perforation intestinale*, colite ischémique*,

	Très rare	pancréatite* Thrombose mésentérique*, colite pseudomembraneuse*, colite neutropénique*, entérocolite neutropénique*, ascite*, œsophagite*, constipation*
Affections hépatobiliaires	Très rare	Nécrose hépatique*, encéphalopathie hépatique* (avec cas d'issue fatale rapportés pour ces deux effets)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent Fréquent Peu fréquent Rare Très rare Fréquence indéterminée	Alopécie Modifications légères et transitoires de la peau et des ongles, sécheresse cutanée, acné Modification de la pigmentation des ongles ou décoloration du lit de l'ongle Prurit*, éruption cutanée*, érythème* Syndrome de Stevens-Johnson*, nécrolyse épidermique*, érythème multiforme*, dermatite exfoliative*, urticaire, onycholyse* (les patients sous traitement doivent porter une protection solaire pour les mains et les pieds), folliculite* Sclérodermie, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent Fréquent Fréquence indéterminée	Arthralgie, myalgie Douleurs osseuses, crampes dans les jambes, myasthénie, dorsalgie Lupus érythémateux disséminé*
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Dysurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent Fréquent Rare Fréquence indéterminée	Douleurs, œdème, notamment périphérique et du visage Réaction au point d'injection (incluant un œdème local, une douleur, un érythème, une induration, sensibilité, décoloration cutanée ou gonflement, en cas d'extravasation pouvant entraîner phlegmon et fibrose et nécrose cutanée), douleurs thoraciques, frissons Pyrexie*, déshydratation*, asthénie*, œdème*, malaise* Hyperhidrose*
Investigations	Fréquent Peu fréquent Rare	Elévation importante des transaminases AST (SGOT) et des phosphatases alcalines Elévation importante de la bilirubine Augmentation des taux sanguins de créatinine*

* Tel que rapporté dans la surveillance post-commercialisation du paclitaxel.

La fréquence des effets suivants était plus importante chez les patients atteints de carcinome mammaire et traités par une thérapie adjuvante de paclitaxel faisant suite à une thérapie par AC que chez ceux uniquement traités par AC : neurotoxicité, réactions d'hypersensibilité, arthralgies/myalgies, anémie, infection, fièvre, nausées/vomissements et diarrhée. Cependant, la fréquence de ces effets indésirables était la même que celle des effets observés en cas de monothérapie par paclitaxel (et décrits ci-dessus).

Traitement en association

La discussion suivante se rapporte à deux grandes études portant sur la chimiothérapie de première intention du cancer de l'ovaire (paclitaxel + cisplatine : plus de 1050 patients) ; deux études de phase III dans le traitement de première intention du cancer du sein métastatique : une étude évaluant l'association à la doxorubicine (paclitaxel + doxorubicine : 267 patients) et une autre évaluant l'association au trastuzumab (analyse planifiée de sous-groupe paclitaxel + trastuzumab : 188 patients) et deux études de phase III portant sur le traitement du CBNPC avancé (paclitaxel + cisplatine : plus de 360 patients) (voir rubrique 5.1).

Administré en perfusion de 3 heures en chimiothérapie de première intention du cancer de l'ovaire, les neurotoxicités, arthralgies/myalgies et hypersensibilités rapportées étaient plus fréquentes et plus sévères chez les patients traités par paclitaxel suivi de cisplatine que chez les patients traités par cyclophosphamide suivi de cisplatine. Les myélosuppressions semblent moins fréquentes et moins sévères avec le paclitaxel en perfusion de 3 heures suivi de cisplatine qu'avec le cyclophosphamide suivi de cisplatine.

Lors du traitement de première ligne du carcinome mammaire métastatique, on a comparé l'administration de paclitaxel (220 mg/m²), effectuée 24 heures après l'administration de doxorubicine (50 mg/m²), au moyen d'une perfusion durant trois heures, à la thérapie standard FAC (5-FU : 500 mg/m², doxorubicine : 50 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²). Par rapport à la thérapie standard, l'association paclitaxel/doxorubicine augmentait la fréquence et la sévérité des effets indésirables suivants : neutropénie, anémie, neuropathie périphérique, arthralgies/myalgies, asthénie, fièvre et diarrhée. Par rapport à la thérapie standard FAC, les nausées et les vomissements étaient moins fréquents et moins sévères, lorsqu'on administrait l'association paclitaxel (220 mg/m²)/doxorubicine (50 mg/m²). Dans ce bras de traitement paclitaxel/doxorubicine, il est possible que l'utilisation de corticostéroïdes ait contribué à réduire la fréquence et la sévérité des nausées et des vomissements.

Administré en perfusion de 3 heures en chimiothérapie de première intention du cancer du sein métastatique en association avec le trastuzumab, les effets suivants (la relation au paclitaxel ou au trastuzumab n'étant pas précisée) furent rapportés plus souvent que lors de monothérapie par paclitaxel : insuffisance cardiaque (8 % versus 1 %), infection (46 % versus 27 %), frissons (42 % versus 4 %), fièvre (47 % versus 23 %), toux (42 % versus 22%), rash (39 % versus 18 %), arthralgie (37 % versus 21 %), tachycardie (12 % versus 4 %), diarrhée (45 % versus 30 %), hypertension des muscles squelettiques (11 % versus 3 %), épistaxis (18 % versus 4 %), acné (11 % versus 3 %), herpex simplex (12 % versus 3 %), blessure accidentelle (13 % versus 3 %), insomnie (25 % versus 13 %), rhinite (22 % versus 5 %), sinusite (21 % versus 7 %), et réaction au site d'injection (7 % versus 1 %). Certains de ces écarts peuvent être dus à l'augmentation du nombre et de la durée des traitements paclitaxel/trastuzumab en association par comparaison avec le paclitaxel en monothérapie. Des événements sévères ont été rapportés avec des taux similaires pour les traitements paclitaxel/trastuzumab et paclitaxel en monothérapie.

Lorsqu'on administre l'association doxorubicine/paclitaxel pour traiter le carcinome mammaire métastatique, on observe la survenue **d'anomalies de la contractilité cardiaque** (réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche ≥ 20 %) chez 15 % des patients (contre 10 % des patients traités par la thérapie standard FAC). Dans les deux bras de traitement (paclitaxel/doxorubicine, FAC standard), on a observé la survenue d'une **insuffisance cardiaque congestive** chez moins d'1 % des patients. L'administration de trastuzumab en association avec le paclitaxel chez des patients traités précédemment par les anthracyclines a entraîné une augmentation de la fréquence et de la sévérité des **dysfonctionnements cardiaques** par comparaison avec les patients traités en monothérapie par le paclitaxel (NYAH Classe I/II 10 % versus 0 % ; NYHA Classe III/IV 2% versus 1 %) et a rarement été associée à des cas de décès (cf. résumé des caractéristiques Produit du trastuzumab). Dans tous ces cas, cependant très rares, les patients ont bien répondu à un traitement médical approprié.

Au cours de huit essais cliniques publiés (8 essais de phase III) incluant 4 735 patientes atteintes de cancer de l'ovaire avancé et dans douze essais cliniques publiés (un grand essai de phase II et onze essais de phase III) incluant 4 315 patients atteints de CPNPC traités par paclitaxel et des traitements contenant du platine, des effets indésirables similaires ont été observés comparativement au traitement par paclitaxel en monothérapie. De plus, des cas d'iléus, des effets sur la clairance de la créatinine, des électrolytes anormaux (par exemple hyponatrémie, hypomagnésémie), des cas d'hyperglycémie, de toux et de pneumonie sont survenus, dans de rares cas.

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

Sarcome de Kaposi lié au SIDA

Selon les données issues d'une étude clinique incluant 107 patients traités par 100 mg/m² de paclitaxel, administrés en perfusion pendant 3 heures comme chimiothérapie de deuxième intention, à l'exception des effets indésirables hématologiques et hépatiques (voir ci-dessous), la fréquence et la gravité des effets indésirables sont généralement similaires entre les patients atteints de SK et les patients sous paclitaxel en monothérapie pour d'autres tumeurs solides.

Troubles du système sanguin et lymphatique : La myélosuppression a été l'effet toxique dose-limitant le plus important. La neutropénie représente la toxicité hématologique la plus importante. Lors de la première cure du traitement, une neutropénie sévère (< 500 cellules/mm³) a été observée chez 20 % des patients. Durant toute la durée du traitement, une neutropénie sévère a été observée chez 39% des patients. 41 % des patients ont présenté une neutropénie sévère pendant plus de 7 jours et 8 % des patients ont présenté une neutropénie sévère pendant 30 à 35 jours. Chez tous les patients ayant été suivis, la neutropénie a disparu en 35 jours. L'incidence de la neutropénie de Grade 4 durant 7 jours ou plus a été de 22 %.

Des cas de fièvre neutropénique associée au paclitaxel ont été rapportés chez 14 % des patients et dans 1,3 % des cycles de traitement. Il y a eu 3 épisodes septiques (2,8 %) qui se sont avérés fatals durant l'administration de paclitaxel.

50% des patients ont présenté une thrombopénie, considérée comme sévère ($< 50\,000$ /mm³) chez 9% d'entre eux. Seuls 14 % de ces patients ont présenté une chute de leur numération plaquettaire $< 75\,000$ /mm³, et ce, au moins une fois pendant le traitement. Des épisodes hémorragiques associés au paclitaxel ont été rapportés chez moins de 3 % des patients, mais les épisodes hémorragiques étaient localisés.

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

Troubles hépatobiliaires : Chez les patients (> 50 % sous inhibiteurs de protéase) présentant une fonction hépatique normale, 28 %, 43 % et 44 % ont eu des élévations en bilirubine, phosphatase alcaline et AST (SGOT), respectivement. Pour chacun de ces paramètres, les augmentations ont été sévères 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

- **en Belgique** via l'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, et
- **au Luxembourg** via le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou la 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 en Paclitaxin. Dans le cas d'une overdose, le patient doit faire l'objet d'une surveillance attentive. Le traitement doit s'orienter vers les toxicités majeures attendues comme la myélosuppression, la neuropathie 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 : L01CD01

Mécanisme d'action

Le paclitaxel est un médicament antimicrotubulaire ; il stimule l'assemblage des dimères de tubuline en microtubules et stabilise les microtubules en empêchant leur dépolymérisation. Cette stabilité inhibe la réorganisation dynamique normale du réseau de microtubules, un phénomène essentiel aux fonctions vitales des cellules au cours de l'interphase et de la mitose. De plus, le paclitaxel induit la formation anormale de groupements ou de faisceaux de microtubules pendant toute la durée du cycle cellulaire, et la constitution de multiples asters de microtubules pendant la mitose.

Efficacité et sécurité clinique

Cancer de l'ovaire

En traitement de première intention du cancer de l'ovaire, la tolérance et l'efficacité du paclitaxel ont été évaluées lors de deux essais majeurs, randomisés, contrôlés (vs cyclophosphamide 750 mg/m²/cisplatine 75 mg/m²). Dans l'essai clinique intergroupe (B-MS CA 139-209), plus de 650 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire (stades II_{b-c}, III ou IV) ont reçu un maximum de neuf cycles de traitement au paclitaxel (175 mg/m² pendant 3 heures) suivi de l'administration de cisplatine (75 mg/m²) ou de comparateur. L'autre essai majeur (GOG-111/B-MS CA139-022) a évalué un maximum de six cycles de traitement au paclitaxel (135 mg/m² pendant 24 heures) suivi de

l'administration de cisplatine (75 mg/m²) ou de comparateur sur plus de 400 patientes présentant un cancer primitif de l'ovaire (stades III/IV) avec une maladie résiduelle (> 1 cm) après laparotomie ou en présence de métastases. Bien que les deux posologies différentes de paclitaxel n'aient pas été comparées entre elles directement, dans les deux essais, les patientes traitées avec du paclitaxel en association avec le cisplatine ont présenté un taux de réponse significativement plus élevé, des temps jusqu'à progression et temps de survie plus longs, comparés aux traitements standards. Des neurotoxicités et des arthralgies/myalgies plus importantes mais des myélosuppressions réduites ont été observées chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé traitées par paclitaxel-cisplatine en perfusion de 3 heures par rapport aux patientes ayant reçu du cyclophosphamide-cisplatine

Cancer du sein

En traitement adjuvant du carcinome mammaire, on a administré soit le paclitaxel, soit aucune chimiothérapie, à 3121 patients atteints d'un carcinome mammaire avec ganglions positifs et ayant reçu 4 cures préalables de doxorubicine et cyclophosphamide (CALGB 9344, BMS CA 139-223). La durée moyenne de suivi était de 69 mois. De manière globale, les patients sous paclitaxel présentaient une réduction significative (18 %) du risque de récurrence de la maladie, par rapport à ceux traités par une monothérapie AC (p=0,0014). Ils présentaient également une réduction significative (19 %) du risque de décès (p=0,0044), par rapport aux patients traités par une monothérapie AC. Dans tous les sous-groupes de patients, les analyses rétrospectives ont démontré des avantages. Chez les patients atteints de tumeurs avec récepteur hormonal négatif/inconnu, la réduction du risque de récurrence de la maladie s'élevait à 28 % (IC à 95 % : 0,59-0,86). Dans le sous-groupe de patients atteints de tumeurs avec récepteur hormonal positif, la réduction du risque de récurrence de la maladie était de 9 % (IC à 95 % : 0,78 – 1,07). Cependant, le projet de l'étude n'évaluait pas l'effet d'une thérapie AC prolongée, après 4 cures. Sur seule base de cette étude, on ne peut exclure le fait que la différence entre les effets observés dans les deux bras de traitement s'explique partiellement par les différentes durées de traitement (AC : 4 cures ; AC+paclitaxel : 8 cures). Il faut donc considérer le traitement adjuvant par paclitaxel comme étant une alternative à une thérapie prolongée par AC.

Lors d'une seconde grande étude clinique, évaluant le traitement adjuvant du carcinome mammaire avec ganglions positifs au moyen d'un projet comparable, on a randomisé 3060 patients ayant reçu 4 cures AC préalables, et on leur a administré ou non 4 cures de paclitaxel, à une posologie plus élevée (225 mg/m²) (NSABP B-28, BMS CA 139-270). Pendant la durée moyenne de suivi (64 mois), les patients traités par paclitaxel présentaient une réduction significative (17 %) du risque de récurrence de la maladie, par rapport à ceux uniquement traités par AC (p=0,006) ; on a également associé le traitement par paclitaxel à une réduction du risque de décès de 7 % (IC à 95 % : 0,78-1,12). Toutes les analyses de sous-groupe étaient favorables au bras paclitaxel. Lors de cette étude, les patients atteints d'une tumeur avec récepteur hormonal positif présentaient une réduction du risque de récurrence de la maladie de 23 % (IC à 95 % : 0,6-0,92) ; dans le sous-groupe des patients atteints d'une tumeur avec récepteur hormonal négatif, la réduction de ce risque s'élevait à 10 % (IC à 95 % : 0,7-1,11).

En cas de traitement de première ligne du carcinome mammaire métastatique, l'efficacité et la sécurité du paclitaxel ont été évaluées au cours de deux études essentielles ouvertes de phase III, randomisées et contrôlées.

Au cours de la première étude (BMS CA 139-278), on a comparé l'association d'une seule dose de doxorubicine (50 mg/m²) et d'une perfusion de paclitaxel, administrée 24 heures plus tard (220 mg/m², durée de la perfusion : 3 heures), à la thérapie standard FAC (5-FU : 500 mg/m², doxorubicine : 50 mg/m², cyclophosphamide : 500 mg/m²). Dans les deux bras de traitement, on a administré un total de 8 cures, séparées par des intervalles de 3 semaines. Dans cette étude randomisée, on a inclus 267

patients atteints d'un carcinome mammaire métastatique et ayant reçu dans le cadre d'une thérapie adjuvante, soit aucune chimiothérapie préalable, soit uniquement une chimiothérapie sans anthracycline. Les résultats ont mis en évidence une différence significative de la durée de progression, entre les bras de traitement AT et FAC (8,2 mois contre 6,2 ; $p=0,029$). La durée moyenne de survie était favorable à l'association paclitaxel/doxorubicine, par rapport à la thérapie standard FAC (23,0 mois contre 18,3 ; $p=0,004$). Dans les bras de traitement AT et FAC, 44 % et 48 % des patients ont reçu une chimiothérapie de consolidation, incluant une thérapie par taxanes chez respectivement 7 % et 50 % des patients. Le taux de réponse global était également significativement supérieur dans le bras AT, par rapport au bras FAC (68 % contre 55 %). Chez 19 % des patients du bras paclitaxel/doxorubicine, on a observé une réponse complète, contre 8 % des patients du bras FAC. Tous les résultats d'efficacité sont ensuite confirmés par un contrôle aveugle et indépendant.

Au cours de la seconde étude essentielle, on a évalué l'efficacité et la sécurité de l'association paclitaxel/trastuzumab, au moyen de l'analyse d'un sous-groupe planifié de l'étude H0648g (patients atteints d'un cancer du sein métastatique et ayant reçu un traitement antérieur adjuvant par anthracyclines). L'efficacité de l'association paclitaxel/trastuzumab n'est pas démontrée chez les patients n'ayant reçu aucun traitement antérieur adjuvant par anthracyclines. Chez 188 patients atteints d'un carcinome mammaire métastatique avec surexpression du HER-2 (2+ ou 3+, évaluation par une méthode immunochimique) et ayant reçu un traitement antérieur par anthracyclines, on a comparé l'association trastuzumab (une dose initiale de 4 mg/kg, suivie par une dose hebdomadaire de 2 mg/kg) / paclitaxel (175 mg/m², toutes les 3 semaines, au moyen d'une perfusion de 3 heures), à la monothérapie par paclitaxel (175 mg/m²), administrée toutes les 3 semaines, au moyen d'une perfusion de 3 heures. On a administré minimum 6 cures de paclitaxel, séparées par des intervalles de 3 semaines, tandis qu'on administrait le trastuzumab chaque semaine, jusqu'à la progression de la maladie. L'étude a démontré un avantage significatif de l'association paclitaxel/trastuzumab, par rapport à la monothérapie par paclitaxel, tant au niveau de la durée de progression (6,9 mois contre 3,0), du taux de réponse (41 % contre 17 %) que de la durée de la réponse (10,5 mois contre 4,5). En cas d'association paclitaxel/trastuzumab, la toxicité la plus significative s'exprimait par une dysfonction cardiaque (voir rubrique 4.8).

Cancer bronchique non à petites cellules avancé

Le paclitaxel à la dose de 175 mg/m² suivi par le cisplatine à la dose de 80 mg/m² a été évalué au cours de deux essais de phase III sur le cancer bronchique non à petites cellules avancé (367 patients ont reçu du paclitaxel). Les deux essais étaient randomisés, l'un comparait le paclitaxel à un traitement avec le cisplatine à une posologie de 100 mg/m², l'autre utilisait le téniposide à la dose de 100 mg/m² suivi par le cisplatine à la dose de 80 mg/m² comme comparateur (367 patients ont reçu le comparateur). Les résultats dans chacun des essais étaient équivalents. Pour le premier critère d'évaluation de la mortalité, il n'y a pas eu de différence significative entre le bras paclitaxel et le comparateur (durée médiane de survie : 8,1 et 9,5 mois avec paclitaxel, 8,6 et 9,9 mois pour le comparateur). De même, pour le délai de survie sans progression, il n'y a pas eu de différence significative entre les traitements. Il y a eu un bénéfice significatif en terme de taux de réponse clinique. Les résultats sur la qualité de vie laissent suggérer un bénéfice pour le traitement à base de paclitaxel en terme de perte d'appétit et mettent clairement en évidence l'infériorité du traitement à base de paclitaxel en terme de neuropathie périphérique ($p < 0,008$).

Sarcome de Kaposi lié au SIDA

En ce qui concerne le traitement du KS lié au SIDA, la tolérance et l'efficacité du paclitaxel ont été évaluées lors d'une étude non comparative réalisée chez des patients atteints du SK avancé, et antérieurement traités par chimiothérapie systémique. Le premier critère d'évaluation était la meilleure réponse tumorale. Sur les 107 patients, 63 ont été considérés comme résistants aux anthracyclines liposomales. Ce sous-groupe est considéré comme le noyau central d'efficacité au sein de la population. Le

taux de réussite d'ensemble (réponse complète / partielle) après 15 cycles de traitement a été de 57 % (IC de 44 à 70 %) chez les patients présentant une résistance aux anthracyclines liposomales. Plus de 50 % des réponses ont été observée après les 3 premiers cycles. Chez les patients présentant une résistance aux anthracyclines liposomales, les taux de réponse ont été comparables à ceux des patients n'ayant jamais reçu un inhibiteur de protéase (55,6 %) et à ceux en ayant reçu un au moins 2 mois avant le traitement par paclitaxel (60,9 %). Le temps moyen de progression au sein de la population cible a été de 468 jours (95 % IC 257-NE). La survie moyenne n'a pas pu être calculée, mais le seuil le plus bas à environ 95 % a été de 617 jours chez les patients de la population cible.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration intraveineuse, la concentration plasmatique de paclitaxel diminue en suivant une courbe biphasique.

La pharmacocinétique du paclitaxel a été déterminée après des perfusions de 3 heures et de 24 heures, et des doses de 135 et 175 mg/m². La demi-vie terminale moyenne du produit a été estimée à des valeurs situées entre 3 et 52,7 heures et, en moyenne, la clairance corporelle totale a varié entre 11,6 et 24 l/h/m². La clairance corporelle totale semble diminuer en présence de grande concentration plasmatique de paclitaxel. Son volume moyen de distribution à l'état d'équilibre se situe dans un intervalle variant de 198 à 688 l/m², ce qui témoigne de l'importance de la diffusion extravasculaire et/ou de la fixation tissulaire du paclitaxel. Avec une perfusion de 3 heures, l'augmentation des doses entraîne une pharmacocinétique non linéaire. Pour l'augmentation de 30 % de la dose de 135 mg/m² à 175 mg/m², on constate une augmentation de 75% de la concentration sérique maximale et une augmentation de 81% de l'aire sous la courbe.

Absorption

Après une dose intraveineuse de 100 mg/m² administrée par perfusion de 3 heures à 19 patients atteints de SK, la C_{max} moyenne était de 1 530 ng/ml (variant de 761 à 2 860 ng/ml) et l'aire sous la courbe moyenne de 5 619 ng.h/ml (variant de 2 609 à 9 428 ng.h/ml). La clairance était de 20,6 l/h/m² (variant de 11 à 38) et le volume de distribution était de 291 l/m² (variant de 121 à 638). La demi-vie d'élimination terminale était en moyenne de 23,7 heures (variant de 12 à 33).

La variabilité interpatient lors de l'exposition systémique au paclitaxel était minimale. Il n'a pas été mis en évidence d'accumulation de paclitaxel lors de l'administration de multiples cures.

Distribution

Les études effectuées *in vitro* sur des protéines sériques humaines indiquent que 89 à 98 % du médicament sont liés à celles-ci. En présence de cimétidine, ranitidine, dexaméthasone ou diphénhydramine, la fixation protéique du paclitaxel n'était pas affectée.

Biotransformation

Les modalités d'élimination du paclitaxel chez l'homme ne sont pas entièrement connues. Le taux d'élimination urinaire moyen cumulé du médicament sous forme inchangée a varié en moyenne entre 1,3 % et 12,6 % de la dose reçue, indiquant l'importance de la clairance extrarénale. Le métabolisme hépatique et l'élimination biliaire semblent constituer le principal mécanisme d'élimination du paclitaxel. Il apparaît que le paclitaxel est principalement métabolisé par les enzymes du cytochrome P450. Après administration de paclitaxel radiomarké, la radioactivité retrouvée au niveau des fèces correspondait à une excrétion moyenne de 26 % sous forme de 6 α -hydroxypaclitaxel, 2 % sous forme de 3'-p-hydroxypaclitaxel et 6 % sous forme de 6 α -3'-p-dihydroxypaclitaxel. La formation de ces métabolites hydroxylés est catalysée respectivement par CYP2C8, 3A4 et 2C8, et 3A4.

Les conséquences d'un dysfonctionnement rénal ou hépatique sur le devenir métabolique du paclitaxel après une perfusion de 3 heures n'ont pas été recherchées. Les paramètres pharmacocinétiques obtenus chez un patient hémodialysé qui avait reçu une perfusion de 3 heures de paclitaxel à une dose de 135 mg/m² correspondaient à ceux définis chez les patients non dialysés.

Elimination

Lors d'études cliniques évaluant l'administration concomitante de paclitaxel et de doxorubicine, la distribution et l'élimination de la doxorubicine et de ses métabolites étaient prolongées. L'exposition plasmatique totale à la doxorubicine augmentait de 30 %, lorsqu'on administrait le paclitaxel directement après la doxorubicine, que lorsqu'on laissait un intervalle de 24 heures entre les administrations de ces médicaments.

Lors de l'utilisation de paclitaxel en association avec d'autres traitements, les informations sur l'utilisation du cisplatine, de la doxorubicine ou du trastuzumab sont à consulter dans le résumé des caractéristiques de ces spécialités.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le potentiel carcinogène du paclitaxel n'a pas été étudié. Cependant, le paclitaxel est un agent carcinogénique et génotoxique en raison de son mécanisme d'action pharmacodynamique. Le paclitaxel s'est révélé mutagène *in vitro* et *in vivo* lors des tests sur cellules de mammifères.

Il a également été montré que le paclitaxel est embryotoxique et fœtotoxique chez le lapin, et qu'il réduisait la fertilité chez le rat.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Ethanol anhydre (396 mg/ml)

Acide citrique

Huile de ricin polyéthylénée (527 mg/ml)

6.2 Incompatibilités

Dans des récipients en polychlorure de vinyle (PVC), l'huile de ricin polyéthylénée peut provoquer la libération de DEHP [di-(2-éthylhexyl)phtalate] par le PVC, en quantité croissante avec le temps et la concentration. Par conséquent, la préparation, la conservation et l'administration de solutions de paclitaxel diluées doit être effectuée à l'aide d'équipements sans PVC.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture du flacon

2 ans.

Après ouverture du flacon, avant la dilution

A des températures ne dépassant pas 25 °C, on a démontré une stabilité chimique et physique de 28 jours, après plusieurs prélèvements. Du point de vue microbiologique, à une température ne dépassant pas 25 °C, la solution à diluer pour perfusion peut se conserver maximum 28 jours après la première ouverture. L'application d'autres durées et conditions de conservation est sous l'unique responsabilité de l'utilisateur.

Après dilution

A une température de 25 °C, la stabilité chimique et physique de la solution pour perfusion préparée est démontrée pendant 27 heures, en cas de dilution dans un mélange de solutions pour perfusion de NaCl 9 mg/ml (0,9 %) et de glucose 50 mg/ml (5 %), ou dans une solution pour perfusion de Ringer contenant du glucose 50 mg/ml (5 %).

A une température de 5 et 25 °C, la stabilité chimique et physique de la solution pour perfusion préparée est démontrée pendant 14 jours, en cas de dilution dans une solution pour perfusion de glucose 50 mg/ml (5 %) ou de NaCl 9 mg/ml (0,9 %).

A une température de 25 °C, la stabilité microbiologique de la solution pour perfusion préparée est démontrée pendant 27 heures. L'application d'autres durées et conditions de conservation est sous l'unique responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution : voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre incolore (type I), muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyl recouvert d'une couche de téflon, d'une fermeture en aluminium et d'un clapet en plastique.
Flacons contenant 5 ml, 16,7 ml, 25 ml et 50 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Manipulation

Comme tout antinéoplasique, le paclitaxel doit être manipulé avec prudence. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler les agents cytotoxiques (voir section 4.6). Ce produit doit être dilué par un personnel expérimenté, dans des conditions d'asepsie, dans un endroit désigné à cet effet. Il convient de porter des gants protecteurs adéquats et de prendre les précautions nécessaires pour éviter tout contact avec la peau ou les muqueuses. En cas de contact avec la peau, laver à l'eau et au savon. Après une exposition topique, des picotements, des rougeurs et des brûlures ont pu être observées. En cas de contact avec les muqueuses, rincer abondamment à l'eau. Des cas d'inhalation avec dyspnée, douleur thoracique, brûlure de la gorge et nausées ont été rapportés.

En cas de stockage au réfrigérateur (avant ouverture des flacons), un précipité peut apparaître. Celui-ci doit normalement se dissoudre à température ambiante avec ou sans agitation. La qualité du produit n'est pas affectée. Si la solution demeure trouble ou si un précipité insoluble est observé, il conviendra d'éliminer le flacon.

A une température de 25°C, la stabilité microbiologique, chimique et physique du contenu du flacon est démontrée pendant 28 jours, après plusieurs prélèvements. L'application d'autres durées et conditions de conservation est sous l'unique responsabilité de l'utilisateur.

Il ne faut pas utiliser le "Chemo-Dispensing Pin" ni d'autre instrument analogue, muni de pointes, car ces instruments peuvent endommager le bouchon du flacon et induire une perte de stérilité.

Préparation pour l'administration intraveineuse

Avant l'administration, il faut diluer Paclitaxin dans des conditions d'asepsie, au moyen d'une solution pour perfusion de NaCl 9 mg/ml (0,9 %) ou d'une solution pour perfusion de glucose 50 mg/ml (5 %) ou d'un mélange de solutions pour perfusion de NaCl 9 mg/ml (0,9 %) et de glucose 50 mg/ml (5 %), ou d'une solution pour perfusion de Ringer contenant du glucose 50 mg/ml (5 %), afin d'obtenir une concentration finale comprise entre 0,3 et 1,2 mg/ml.

Pour la stabilité microbiologique, chimique et physique des solutions diluées, voir rubrique 6.3.

Lors de la préparation, les solutions peuvent présenter une certaine turbidité attribuée à l'excipient du produit. Cette turbidité n'est pas éliminée lors de la filtration. Le paclitaxel doit être perfusé à l'aide d'une tubulure munie d'une membrane filtrante à micropores de diamètre $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Aucune perte notable d'activité n'a été constatée lors des études de perfusion simulée à l'aide d'une tubulure équipée d'un filtre.

On a rapporté, dans de rares cas, la présence d'un précipité au cours des perfusions de paclitaxel, habituellement à la fin d'une période de perfusion de 24 heures. Bien que la cause de ce phénomène physique n'ait pas été élucidée, celui-ci est probablement lié à la sursaturation de la solution diluée. En vue de réduire le risque d'apparition d'un précipité, le paclitaxel doit être utilisé aussitôt que possible après la dilution et toute agitation, vibration ou secousse devra être évitée. Les nécessaires à perfusion devront être rincés abondamment avant emploi. Au cours de la perfusion, l'aspect de la solution devra être régulièrement contrôlé et la perfusion devra être arrêtée, s'il se produit un précipité.

Les poches et tubulures pour perfusion plastifiées au PVC peuvent libérer du [di-(2-éthylhexyl)phthalate] 1) phthalate] (DEHP) au contact du paclitaxel. Afin de minimiser l'exposition du patient au DEHP, il est donc conseillé de conserver les solutions de paclitaxel diluées dans des flacons (de verre ou de polypropylène) ou des poches de plastique (en polypropylène ou polyoléfine) et de les administrer grâce à des systèmes de perfusion revêtus de polyéthylène. Le raccordement d'un filtre plastifié en PVC (par exemple IVEX-2®) à l'entrée ou à la sortie des tubulures pour perfusion n'a pas provoqué une libération notable de DEHP.

Élimination

Tous les objets entrés en contact avec le paclitaxel (ceux ayant servi à le reconstituer, à l'administrer et les autres) doivent être détruits conformément aux procédures hospitalières de traitement des déchets cytotoxiques.

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

Teva GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

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

En Belgique :

30 mg/5 ml : BE276875
100 mg/16,7 ml : BE276884
150 mg/25 ml: BE319672
300 mg/50 ml: BE276893

Au Luxembourg:

30 mg/5 ml: 2009010065
- 1 x 1 flacon (5ml) : 0419571
100 mg/16,7 ml: 2009010066
- 1 x1 flacon (16,7 ml) : 0419584
150 mg/25 ml: 2009010067
- 1 x1 1 flacon (25 ml) : 0487598
300 mg/50 ml: 2009010068
- 1 x 1 flacon (50 ml) : 0419598

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

- A. Date de première autorisation : Novembre 2005
- B. Date de renouvellement de l'autorisation : 24/09/2008

10. DATE DE MISE A JOUR

- A. Date de dernière mise à jour du texte : 05/2026.
- B. Date d'approbation AFMPS : 05/2026.