

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Paclitaxel EG 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.

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.

Excipient(s) à effet notoire:

525 mg/ml de ricinoléate de macroglycérol, 404 mg/ml d'éthanol à 96%.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution claire, incolore à légèrement jaune, visqueuse.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer de l'ovaire:

Le paclitaxel est indiqué en première intention dans le traitement chimiothérapeutique des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé ou résiduel (> 1 cm) après laparotomie initiale, en association avec le cisplatine.

Le paclitaxel est indiqué dans le traitement de seconde intention des cancers métastatiques de l'ovaire après échec du traitement standard à base de platine.

Cancer du sein:

Le paclitaxel est indiqué en tant que traitement adjuvant lors de la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein avec envahissement ganglionnaire à la suite du traitement par anthracycline et cyclophosphamide (AC). Le traitement adjuvant par paclitaxel doit être considéré comme une alternative à l'administration prolongée du régime AC.

Le paclitaxel est indiqué dans le traitement initial des cancers du sein au stade localement avancé ou métastatique soit en association avec une anthracycline chez les patientes candidates à ce type de traitement soit combiné au trastuzumab chez les patientes présentant une surexpression du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER-2) à un niveau 3+ déterminée par immunohistochimie et pour lesquelles une anthracycline n'est pas indiquée (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Le paclitaxel en monothérapie est indiqué dans le traitement des cancers du sein métastatiques chez les patientes chez qui un traitement standard à base d'anthracycline a échoué ou n'est pas indiqué.

Cancer bronchique non à petites cellules au stade avancé:

Le paclitaxel est indiqué en association avec le cisplatine dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) chez les patients qui ne sont pas candidates à une chirurgie potentiellement curative et/ou à une radiothérapie.

Sarcome de Kaposi associé au SIDA:

Le paclitaxel est indiqué chez les patients atteints d'un sarcome de Kaposi associé au SIDA (SK) au stade avancé et dont le traitement préalable par anthracycline liposomale a échoué.

Des données d'efficacité limitées soutiennent cette indication, un résumé des études correspondantes est présenté à la rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Avant le traitement de paclitaxel, une prémédication par les corticostéroïdes, les antihistaminiques et les antagonistes des récepteurs H2 doit être réalisée chez tous les patients, p.ex.:

Médicament	Dose	Administration précédant la prise de paclitaxel
Dexaméthasone	20 mg par voie orale* ou i.v.	Pour une administration orale, environ 12 et 16 heures ou pour une administration i.v.: 30 à 60 minutes
Diphenhydramine**	50 mg i.v.	30 à 60 min
Cimétidine ou ranitidine	300 mg i.v. 50 mg i.v.	30 à 60 min

* 8 à 20 mg pour les patients atteints d'un syndrome de Kaposi (SK)

** ou un autre antihistaminique équivalent tel que la chlorphénamine
i.v. = intraveineux

Traitement de première intention du cancer de l'ovaire:

Bien que d'autres schémas posologiques soient en cours d'investigation, l'association thérapeutique de paclitaxel et de cisplatine est recommandée.

En fonction de la durée de perfusion, deux doses de paclitaxel sont conseillées: 175 mg/m² de paclitaxel administrés en perfusion intraveineuse sur une période de 3 heures suivis par 75 mg/m² de cisplatine toutes les trois semaines, ou 135 mg/m² de paclitaxel en perfusion sur 24 heures suivis par 75 mg/m² de cisplatine avec un intervalle de 3 semaines entre les cycles (voir rubrique 5.1).

Traitement de seconde intention du cancer de l'ovaire:

La dose de paclitaxel recommandée est de 175 mg/m², administrée sur une période de 3 heures toutes les 3 semaines.

Chimiothérapie adjuvante du cancer du sein:

La dose de paclitaxel recommandée est de 175 mg/m² administrée sur une période de 3 heures toutes les 3 semaines et sur un total de quatre cycles, à la suite d'un traitement par AC.

Chimiothérapie de première intention du cancer du sein:

Lorsqu'il est associé à la doxorubicine (50 mg/m²), le paclitaxel doit être administré 24 heures après celle-ci. La dose recommandée de paclitaxel est de 220 mg/m², administrée par voie intraveineuse sur une période de 3 heures, avec un intervalle de 3 semaines entre les cycles thérapeutiques (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Lorsqu'il est utilisé en association avec le trastuzumab, le paclitaxel est administré à la dose de 175 mg/m² par voie intraveineuse sur une période de 3 heures, avec un intervalle de 3 semaines entre les cycles (voir rubrique 5.1). La perfusion de paclitaxel peut être débutée le jour suivant la première dose de trastuzumab ou immédiatement après les doses ultérieures de trastuzumab si la dose précédente de celui-ci a été bien tolérée (pour la posologie détaillée du trastuzumab, consulter le résumé des caractéristiques du trastuzumab).

Traitement de seconde intention du cancer du sein:

La dose de paclitaxel recommandée est de 175 mg/m², administrée sur une période de 3 heures, toutes les 3 semaines.

Traitement du CBNPC avancé:

La dose de paclitaxel recommandée est de 175 mg/m², administrée sur une période de 3 heures, suivie de 80 mg/m² de cisplatine toutes les 3 semaines.

Traitement du SK associé au SIDA:

La dose de paclitaxel recommandée est de 100 mg/m², administrée par voie intraveineuse sur une période de 3 heures toutes les deux semaines.

Après la première cure, la dose de paclitaxel devra être adaptée à la tolérance individuelle du patient.

Le paclitaxel ne doit être réadministré que lorsque le taux de neutrophiles est $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ pour les patients atteints du SK) et celui des plaquettes est $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ pour les patients atteints du SK).

Chez les patients souffrant de neutropénie sévère (taux de neutrophiles $< 500/\text{mm}^3$ pendant ≥ 7 jours) ou de neuropathie périphérique sévère, la dose de paclitaxel doit être réduite de 20% (25% chez les patients atteints du SK) pour les cycles suivants (voir rubrique 4.4).

Patient présentant une insuffisance hépatique:

On ne dispose pas de données adéquates permettant de recommander un ajustement posologique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par paclitaxel.

Population pédiatrique:

Paclitaxel EG n'est pas indiqué pour l'utilisation chez les enfants en dessous de 18 ans en raison du manque de données sur la sécurité et l'efficacité.

Mode d'administration:

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

Le paclitaxel devrait être perfusé à travers un filtre intégré constitué d'une membrane microporeuse d'un diamètre maximum de 0,22 μm (voir 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 le ricinoléate de macroglycérol.

Le paclitaxel ne sera pas utilisé chez les patients présentant un taux initial de neutrophiles $< 1.500/\text{mm}^3$ ($< 1.000/\text{mm}^3$ pour les patients atteints du SK).

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 des infections concomitantes, graves et non contrôlées.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le paclitaxel ne doit être administré que sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience de l'utilisation d'agents chimiothérapeutiques. Étant donné que des réactions d'hypersensibilité sévères peuvent avoir lieu, un équipement de soutien médicamenteux approprié devra être disponible.

Étant donné le risque d'extravasation, il est conseillé de surveiller étroitement le site de perfusion pour une infiltration éventuelle pendant l'administration du médicament.

Les patients doivent recevoir une prémédication à base de corticostéroïdes, d'antihistaminiques et d'antagonistes H₂ (voir rubrique 4.2).

L'administration de paclitaxel doit précéder celle de cisplatine lorsque ces substances sont utilisées de manière concomitante (voir rubrique 4.5).

Des réactions d'hypersensibilité sévères caractérisées par une dyspnée, une hypotension nécessitant un traitement, un œdème angioneurotique et une urticaire généralisée sont observés chez <1% des patients recevant du paclitaxel après une prémédication adéquate. Ces réactions sont probablement dues à une libération d'histamine. Dans les cas de réactions d'hypersensibilité sévères, la perfusion de paclitaxel devra être arrêtée immédiatement et un traitement symptomatique devra être instauré, le patient ne devant plus être réexposé au médicament.

La myélosuppression (se manifestant surtout par une neutropénie) représente une toxicité limitante. Des contrôles fréquents de la formule sanguine doivent être institués. Le traitement des patients ne doit être poursuivi que si le taux de neutrophiles atteint au moins un taux $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ pour les patients atteints du SK) et que le taux de plaquettes soit $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ pour les patients atteints du SK). Dans les études cliniques du SK, dans la majorité des cas, les patients ont reçu des facteurs de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF).

Les patients souffrant d'une insuffisance hépatique peuvent présenter un risque accru de toxicité, en particulier, d'une myélosuppression de grades 3-4. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, une augmentation de la toxicité du paclitaxel n'a pas été mise en évidence lors de son administration par perfusion sur une période de 3 heures. Lorsque le paclitaxel est perfusé sur une période plus longue, une augmentation de la myélosuppression peut être observée chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée à sévère. Les patients doivent être surveillés étroitement afin d'empêcher le développement d'une myélosuppression prononcée (voir rubrique 4.2). Les données disponibles ne permettent pas de recommander un ajustement posologique chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible concernant les patients atteints d'une cholestase sévère en début d'étude. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par paclitaxel.

Des troubles sévères de la conduction cardiaque ont été rarement rapportés lors de l'administration d'une monothérapie à base de paclitaxel. Si les patients développent des troubles importants de la conduction durant la prise de paclitaxel, un traitement approprié et une surveillance cardiaque continue doivent être appliqués pendant les cycles thérapeutiques ultérieurs. Une hypotension, une hypertension et une bradycardie ont été observées lors de l'administration de paclitaxel; ces patients sont généralement asymptomatiques et ne nécessitent aucun traitement. Un monitoring fréquent des signes vitaux en particulier durant la première heure de la perfusion de paclitaxel est recommandé. Des effets cardiovasculaires sévères ont été observés plus fréquemment dans le CBNPC que dans le cancer du sein ou de l'ovaire. Un seul cas d'insuffisance cardiaque lié au paclitaxel a été noté dans une étude clinique chez des patients atteints de SK associé au SIDA.

Lorsque le paclitaxel est utilisé en association avec la doxorubicine ou le trastuzumab dans le cadre du traitement initial du carcinome mammaire métastatique, une attention particulière doit être accordée au suivi de la fonction cardiaque. Lorsque les patients sont candidats à un traitement de ce type associant le paclitaxel, ils doivent bénéficier d'une évaluation cardiaque standard comportant une anamnèse, un examen clinique, un ECG, un échocardiogramme et/ou un angiogramme isotopique (MUGA). En outre, la fonction cardiaque doit être contrôlée pendant le traitement (p.ex. tous les trois mois). Le suivi peut contribuer à l'identification des patients qui développeront un trouble cardiaque et les médecins traitants doivent évaluer prudemment la dose cumulative (mg/m^2) d'anthracycline administrée lorsqu'ils décident de l'intervalle séparant les contrôles de la fonction ventriculaire. Lorsque les investigations paracliniques indiquent une détérioration de la fonction cardiaque, même si celle-ci est asymptomatique, les médecins traitants doivent mettre soigneusement en balance les bénéfices cliniques de la poursuite du traitement avec les risques potentiels d'atteintes cardiaques et notamment de lésions potentielles irréversibles. Si le traitement est poursuivi, le suivi de la fonction

cardiaque devra être plus fréquent (p.ex. tous les 1-2 cycles). Pour plus de détails, consulter le Résumé des Caractéristiques de trastuzumab ou de la doxorubicine.

Bien que l'apparition d'une **neuropathie périphérique** soit fréquente, le développement de symptômes sévères est rare. Dans les cas de neuropathie sévère, une réduction de la dose de 20% (25% chez les patients atteints du SK) pour tous les cycles ultérieurs de paclitaxel, est recommandée. Dans le traitement du CBNPC et en première intention du cancer de l'ovaire, l'administration de paclitaxel en perfusion sur 3 heures associé au cisplatine a entraîné une plus grande incidence de neurotoxicité sévère qu'une monothérapie par paclitaxel ou un traitement par cyclo-phosphamide suivi de cisplatine.

Une prudence particulière est de rigueur afin d'éviter une application **intra-artérielle**, étant donné que des études animales ont montré des réactions tissulaires locales allergiques sévères suivant une administration intra-artérielle.

Le paclitaxel en association avec une radiothérapie des poumons, quel que soit leur ordre chronologique, peut contribuer au développement d'une **pneumonie interstitielle**.

Paclitaxel EG contient 96% (404 mg/ml) de vol d'éthanol. Il faut tenir compte d'éventuels effets du système nerveux central et d'autres effets.

Dangereux en cas d'utilisation chez les sujets alcooliques. A prendre en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

Une colite pseudomembraneuse a été rapportée dans de rares cas, notamment chez des patients qui n'avaient pas été traités par les antibiotiques de manière concomitante. Cette réaction doit être prise en considération lors du diagnostic différentiel des cas de diarrhées sévères ou persistantes survenant pendant ou peu après le traitement par paclitaxel.

Chez les patients atteints de SK, les **mucosites sévères** sont rares. Si des réactions sévères ont lieu, la posologie du paclitaxel doit être réduite de 25%.

Paclitaxel EG contient du ricinoléate de macroglycérol qui peut provoquer des réactions allergiques sévères (voir rubrique 4.3).

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

Dans le cadre de la chimiothérapie de première intention du cancer de l'ovaire, il est recommandé d'administrer le paclitaxel avant le cisplatine. Lorsque le paclitaxel est donné avant le cisplatine, son profil de sécurité est le même qu'en monothérapie. Lorsque le paclitaxel est administré *après* le cisplatine, les patientes montrent une dépression médullaire plus prononcée et une diminution de 20% de la clairance du paclitaxel. Les patientes traitées par paclitaxel et cisplatine peuvent présenter un risque élevé d'insuffisance rénale par rapport à la monothérapie de cisplatine 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 manière rapprochée, le paclitaxel devra être administré 24 heures après la doxorubicine dans le cadre du traitement initial du cancer du sein métastatique (voir rubrique 5.2).

Le paclitaxel est métabolisé en partie par les iso-enzymes CYP2C8 et CYP3A4 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. kétoconazole et autres antifongiques imidazolés, 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.

La clairance du paclitaxel n'est pas affectée par une prémédication de cimétidine.

Des études menées chez des patients atteints de SK qui ont pris de nombreux médicaments de manière concomitante ont montré que la clairance systémique du paclitaxel était significativement plus faible en présence de nelfinavir et ritonavir, mais pas en présence d'indinavir. On ne dispose pas de suffisamment de données concernant les interactions avec d'autres inhibiteurs des protéases. Par conséquent, il faut donc être particulièrement prudent lors de l'administration de paclitaxel chez les patients traités simultanément par des inhibiteurs des protéases.

La teneur en alcool de ce médicament peut altérer les effets d'autres médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de paclitaxel chez la femme enceinte. Il a été démontré que le paclitaxel est embryotoxique et foetotoxique chez le lapin et réduit la fertilité chez le rat. Tout comme les autres médicaments cytotoxiques, le paclitaxel peut être nuisible au fœtus, en cas d'administration à des femmes enceintes. Dès lors, le paclitaxel ne sera pas utilisé durant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Les femmes en âge de procréer, traitées par paclitaxel, doivent être avisées d'éviter une grossesse et d'informer immédiatement le médecin, si elles sont enceintes. Les patients du sexe tant féminin que masculin et/ou leurs partenaires doivent utiliser des contraceptifs durant au moins 6 mois suivant le traitement par paclitaxel.

Allaitement

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

Fertilité

Étant donné le risque d'infertilité, les patients du sexe masculin doivent se renseigner au sujet de la cryoconservation du sperme avant de commencer un traitement par paclitaxel.

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

Aucune étude n'a pu démontrer que le paclitaxel interfère avec l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, il faut noter que Paclitaxel EG contient bien de l'alcool (voir rubriques 4.4 et 6.1).

4.8 Effets indésirables

Sauf mentions contraires, les observations suivantes se réfèrent à la base de données de sécurité générale de 812 patients présentant une tumeur solide et traités par une monothérapie à base de paclitaxel dans le cadre d'études cliniques. Étant donné que la population atteinte de SK est très spécifique, un chapitre spécial basé sur l'étude clinique de 107 patients est présenté à la fin de ce rubrique.

Sauf mentions contraires, la fréquence et la sévérité des effets indésirables sont généralement comparables chez les patients recevant le paclitaxel dans le cadre d'un cancer ovarien, mammaire ou bronchique non à petites cellules. Aucune des toxicités observées n'a été influencée par l'âge.

L'effet indésirable le plus fréquent a été la **myélosuppression**. Des neutropénies sévères (<500 cellules/mm³) se sont apparues chez 28% des patients sans toutefois avoir été associées à des épisodes de fièvre. Seulement 1% des patients ont présenté une neutropénie sévère de 7 jours ou plus. Une

thrombocytopénie a été observée chez 11% des patients et 3% des patients ont présenté un nadir du taux de plaquettes $<50,000/\text{mm}^3$, dont au moins un en cours d'étude. Une anémie a été observée chez 64% des patients, mais n'a été sévère (Hb $<5 \text{ mmol/l}$) que chez 6% d'entre eux. L'incidence et la sévérité de l'anémie dépendent du taux d'hémoglobine initial.

La neurotoxicité, représentée principalement par les **neuropathies périphériques**, semble avoir été plus fréquente et plus sévère lors de la perfusion de 175 mg/m^2 sur 3 heures (85% de neurotoxicité, sévère dans 15% des cas) qu'au cours d'une perfusion de 135 mg/m^2 sur 24 heures (25% de neuropathies périphériques, 3% sévères) lorsque le paclitaxel a été associé au cisplatine. Dans le traitement des CBNPC et des cancers de l'ovaire par administration de paclitaxel sur une période de 3 heures puis de cisplatine, il existe une augmentation nette de l'incidence des cas de neurotoxicité sévère. Les neuropathies périphériques peuvent survenir à la suite du premier cycle thérapeutique et s'aggraver lors de l'exposition répétée au paclitaxel. La neuropathie périphérique a entraîné l'interruption du traitement par paclitaxel dans quelques cas. Les troubles de la sensibilité s'améliorent ou disparaissent généralement dans les quelques mois qui suivent l'arrêt du traitement par paclitaxel, mais il a été montré que les neuropathies périphériques peuvent persister au-delà de 6 mois après l'arrêt du traitement par paclitaxel. Les neuropathies préexistantes résultant de traitements antérieurs ne représentent pas une contre-indication au traitement par paclitaxel.

Les arthralgies ou myalgies ont affecté 60% des patients et été sévères chez 13% d'entre eux.

Une réaction d'hypersensibilité significative à issue potentiellement fatale (définie par une hypotension nécessitant un traitement, un œdème angioneurotique, une détresse respiratoire nécessitant un traitement broncho-dilatateur ou une urticaire généralisée) s'est produite chez deux patients ($< 1\%$). Chez 34% des patients (17% de tous les cycles) des réactions d'hypersensibilité mineures ont été observées. Celles-ci, constituées essentiellement par des rougeurs et des éruptions cutanées, n'ont pas nécessité d'intervention thérapeutique ni imposé l'arrêt du traitement de paclitaxel.

Des réactions au site d'injection au cours de l'administration intraveineuse peuvent entraîner des œdèmes localisés, des douleurs, de l'érythème et une induration; une extravasation peut se traduire occasionnellement par une cellulite. Des indurations et/ou desquamations de la peau ont été rapportées, parfois associées à une extravasation. Une dépigmentation cutanée peut également avoir lieu. La récurrence de réactions cutanées sur le site d'une extravasation antérieure, suite à l'administration de paclitaxel sur un autre site, à savoir « une récurrence », a été rarement rapportée. On ne connaît jusqu'à présent aucun traitement spécifique de l'extravasation.

Dans certains cas, la réaction au site d'injection se manifestait soit pendant une perfusion prolongée, soit après une semaine à 10 jours.

Le tableau ci-dessous répertorie, indépendamment de leur sévérité, les effets indésirables associés à l'administration d'une monothérapie de paclitaxel en perfusion de 3 heures à des patients au stade métastatique (812 patients traités dans le cadre d'études cliniques) et les effets indésirables de l'expérience post-commercialisation*. Ces derniers peuvent être attribués au paclitaxel quel que soit le régime de traitement.

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés selon les fréquences suivantes:

Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$); très rare ($\leq 1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Infections et infestations	<p><i>Très fréquent:</i> infection (le plus souvent du tractus urinaire et des voies respiratoires supérieures), avec cas à issue fatale rapportés</p> <p><i>Peu fréquent:</i> choc septique</p> <p><i>Rare*:</i> pneumonie, péritonite, septicémie</p>
-----------------------------------	---

Affections hématologiques et du système lymphatique	<i>Très fréquent:</i> myélosuppression, neutropénie, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, saignements <i>Rare*:</i> neutropénie fébrile <i>Très rare*:</i> leucémie myéloïde aiguë, syndrome myélodysplasique <i>Fréquence indéterminée:</i> coagulation intravasculaire disséminée
Affections du système immunitaire	<i>Très fréquent:</i> réactions d'hypersensibilité mineures (le plus souvent rougeur et éruption cutanée) <i>Peu fréquent:</i> réactions d'hypersensibilité significatives nécessitant un traitement (p.ex. hypotension, œdème angioneurotique, détresse respiratoire, urticaire généralisée, frissons, douleurs dans le dos ou la poitrine, tachycardie, douleur abdominale, douleurs des extrémités, diaphorèse et hypertension) <i>Rare*:</i> réactions anaphylactiques <i>Très rare*:</i> choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<i>Très rare*:</i> anorexie <i>Fréquence indéterminée*:</i> syndrome de lyse tumorale
Troubles psychiatriques	<i>Très rare*:</i> troubles confusionnels
Affections du système nerveux	<i>Très fréquent:</i> neurotoxicité (le plus souvent neuropathie périphérique [§]) <i>Rare*:</i> neuropathie motrice (avec pour conséquence une faiblesse distale mineure) <i>Très rare*:</i> neuropathie autonome (résultant en un iléus paralytique et une hypotension orthostatique), épilepsies de type grand mal, convulsions, encéphalopathie, vertiges, céphalées, ataxie
Affections oculaires	<i>Très rare*:</i> troubles du nerf optique et/ou visuels (scotome scintillant), en particulier chez les patients ayant reçu des doses supérieures à celles recommandées. <i>Fréquence indéterminée*:</i> Œdème maculaire, photopsie, mouches volantes
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<i>Très rare*:</i> ototoxicité, perte auditive, acouphènes, vertiges
Affections cardiaques	<i>Fréquent:</i> bradycardie <i>Peu fréquent:</i> cardiomyopathie, tachycardie ventriculaire asymptomatique, tachycardie avec bigéminie, bloc AV et syncope, infarctus du myocarde <i>Rare:</i> Insuffisance cardiaque <i>Très rare*:</i> Fibrillation auriculaire, tachycardie supra-ventriculaire
Affections vasculaires	<i>Très fréquent:</i> hypotension <i>Peu fréquent:</i> hypertension, thrombose, thrombophlébite <i>Très rare*:</i> choc <i>Fréquence indéterminée*:</i> Phlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<i>Rare*:</i> dyspnée, épanchement pleural, pneumonie interstitielle, fibrose pulmonaire, embolie pulmonaire, insuffisance respiratoire <i>Très rare*:</i> toux
Affections gastro-intestinales	<i>Très fréquent:</i> nausées, vomissements, diarrhée, inflammation des muqueuses <i>Rare*:</i> obstruction intestinale, perforation intestinale, colite ischémique, pancréatite <i>Très rare*:</i> thrombose mésentérique, colite pseudomembraneuse, œsophagite, constipation, ascite, colite neutropénique
Affections hépatobiliaires	<i>Très rare*:</i> nécrose hépatique, encéphalopathie hépatique (chacun comportant des cas à issue fatale)
Affections de la peau et du tissu	<i>Très fréquent:</i> alopecie <i>Fréquent:</i> modifications légères et passagères des ongles et de la peau

sous-cutané	<i>Rare*</i> : prurit, éruption, érythème <i>Très rare*</i> : syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse de l'épiderme, érythème multiforme, dermatite exfoliante, urticaire, onycholyse (les patients doivent protéger leurs mains et leurs pieds des rayons du soleil). <i>Fréquence indéterminée*</i> : sclérodermie syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire [#]
Affections musculo-squelettiques et systémiques:	<i>Très fréquent</i> : arthralgie, myalgie <i>Fréquence indéterminée*</i> : lupus érythémateux systémique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Fréquent</i> : réactions au site d'injection (y compris œdèmes localisés, douleurs, érythème, induration, extravasation pouvant occasionnellement entraîner cellulite, fibrose cutanée et nécrose de la peau) <i>Rare*</i> : asthénie, pyrexie, déshydratation, œdème, malaise
Investigations	<i>Fréquent</i> : élévation importante des ASAT (SGOT), élévation importante des phosphatases alcalines <i>Peu fréquent</i> : élévation importante de la bilirubine <i>Rare*</i> : hypercréatinémie

[§] Peut persister au-delà de 6 mois après l'arrêt du traitement par paclitaxel

[#] Comme rapporté pendant la période de surveillance post-commercialisation

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et traitées en adjuvant par paclitaxel consécutivement à l'administration du protocole AC, une toxicité neurosensorielle, des réactions d'hypersensibilité, des arthralgies/myalgies, une anémie, des infections, une fièvre, des nausées/vomissements et une diarrhée plus sévères ont été plus fréquemment observées que chez les patientes uniquement traitées par AC. Toutefois, la fréquence de ces effets a été semblable à celle observée lors de l'utilisation du paclitaxel en monothérapie, comme il a été dit plus haut.

Description des effets indésirables sélectionnés

Affections hématologiques et du système lymphatique

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

L'alopécie a été observée chez 87 % des patients et se manifestait de façon subite. La majorité des événements d'alopécie s'est produite dans le mois suivant l'initiation du traitement par paclitaxel. Une perte de cheveux prononcée ≥ 50 % est attendue chez la majorité des patients présentant une alopécie.

Traitement combiné

La discussion suivante se réfère à deux essais majeurs concernant la chimiothérapie de première intention des cancers de l'ovaire (paclitaxel + cisplatine: plus de 1050 patients), deux essais de phases III sur le traitement de première intention des cancers du sein métastatiques: l'un évaluant l'association de doxorubicine (paclitaxel + doxorubicine: 267 patients), l'autre évaluant l'association de trastuzumab (analyse en sous-groupe planifiée paclitaxel + trastuzumab: 188 patients) et deux essais de phase III dans le cadre du traitement du CBNPC au stade avancé (paclitaxel + cisplatine: plus de 360 patients) (voir rubrique 5.1).

Lors d'une administration intraveineuse sur une période de 3 heures dans le cadre du traitement de première intention des cancers de l'ovaire, la fréquence et la sévérité de la neurotoxicité, des arthralgies/myalgies et des réactions d'hypersensibilité ont été plus importantes chez les patientes traitées d'abord par paclitaxel puis par cisplatine que chez les patientes traitées par cyclophosphamide puis par cisplatine. La myéлоdépression a été moins fréquente et moins sévère lors de l'association de paclitaxel administré en une perfusion sur trois heures et de cisplatine que lors de l'association de cyclophosphamide et de cisplatine.

Dans le traitement de première intention du cancer du sein métastatique, lors de l'administration de paclitaxel (220 mg/m²) en perfusion de 3 heures 24 heures après la prise de doxorubicine, les signes suivants ont été plus fréquents et plus sévères qu'avec le protocole standard FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicine 50 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²): neutropénie, anémie, neuropathies périphériques, arthralgies/myalgies, asthénie, fièvre et diarrhée. Les nausées et vomissements ont été moins fréquents et moins graves lors de l'administration concomitante de paclitaxel (220 mg/m²) et de doxorubicine (50 mg/m²) qu'avec le protocole standard FAC. L'utilisation de corticostéroïdes a pu contribuer à diminuer la fréquence et la gravité des nausées et vomissements dans le bras paclitaxel/doxorubicine.

Lorsque le paclitaxel a été administré sous forme de perfusion de 3 heures en association avec le trastuzumab dans le cadre du traitement de première intention de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, les effets suivants ont été rapportés (indépendamment de la relation au paclitaxel ou au trastuzumab) plus fréquemment que lors de l'administration du paclitaxel en monothérapie: insuffisance cardiaque (8% contre 1%), infection (46% contre 27%), frissons (42% contre 4%), fièvre (47% contre 23%), toux (42% contre 22%), éruption (39% contre 18%), arthralgie (37% contre 21%), tachycardie (12% contre 4%), diarrhée (45% contre 30%), hypertension (11% contre 3%), épistaxis (18% contre 4%), acné (11% contre 3%), herpes simplex (12% contre 3%), traumatisme accidentel (13% contre 3%), insomnie (25% contre 13%), rhinite (22% contre 5%), sinusite (21% contre 7%) et réaction au site d'injection (7% contre 1%).

Certaines différences de fréquence énoncées ci-dessus peuvent être dues au nombre et à la durée croissants des traitements de paclitaxel/trastuzumab et de paclitaxel en monothérapie. Des effets graves ont été rapportés aussi fréquemment pour paclitaxel/trastuzumab et paclitaxel en monothérapie.

Lorsque la doxorubicine a été administrée en association avec le paclitaxel dans le traitement du cancer du sein métastatique, des **anomalies de la contraction cardiaque** ($\geq 20\%$ de réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche) ont été observées chez 15 % des patients contre 10% avec le protocole standard FAC. Une **insuffisance cardiaque congestive** a été observée chez moins de 1% des patientes dans les deux bras paclitaxel/doxorubicine et FAC standard.

L'administration de trastuzumab en association avec le paclitaxel chez les patients traités préalablement par les anthracyclines a résulté en une augmentation de la fréquence et sévérité des **troubles de la fonction cardiaque** par rapport aux patients traités par paclitaxel en monothérapie (classes I/II de la NYHA: 10% contre. 0%; classes III/IV: 2% contre. 1%) et a été rarement associée à des décès (voir trastuzumab, résumé des caractéristiques du produit). A l'exception de ces rares cas, les patients ont répondu à un traitement médicamenteux lorsque celui-ci était approprié.

Une **pneumopathie radique** a été observée chez des patients traités par radiothérapie de manière concomitante.

Sarcome de Kaposi associé au SIDA

En dehors des effets indésirables hématologiques et hépatiques (voir ci-dessous), une étude clinique portant sur 107 patients a montré que la fréquence et la sévérité des effets indésirables étaient généralement semblables chez les patients atteints d'un SK et ceux traités par paclitaxel en monothérapie pour d'autres tumeurs solides.

Affections hématologiques et du système lymphatique: la myélosuppression a été la toxicité limitante majeure. La neutropénie a représenté la toxicité hématologique la plus importante. Au cours du premier cycle de traitement, une neutropénie sévère (<500 cellules/mm³) est apparue chez 20% des patients. Au cours de la période totale du traitement, une neutropénie sévère a été observée chez 39% des patients. La neutropénie a persisté pendant >7 jours chez 41% des patients et pendant 30 à 35 jours chez 8 % d'entre eux. Le taux s'est rétabli en l'espace de 35 jours chez tous les patients suivis. L'incidence d'une neutropénie de grade 4 durant 7 jours ou plus a été de 22%.

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

Une thrombocytopénie a été observée chez 50% des patients et a été sévère (<50,000 cellules/mm³) dans 9% des cas. Seulement 14% des patients ont présenté une chute du taux de leurs plaquettes (taux <75.000 cellules/mm³) au moins une fois au cours du traitement. Des épisodes de saignements dus au paclitaxel ont été observés chez <3% des patients, mais ces épisodes hémorragiques étaient localisés.

De l'anémie (Hb <11 g/dl) a été observée chez 61% des patients et a été sévère (Hb <8 g/dl) pour 10% d'entre eux. Des transfusions de globules rouges ont été nécessaires dans 21% des cas.

Affections hépatobiliaires: parmi les patients (>50% traités par des inhibiteurs des protéases) dont la fonction hépatique initiale était normale, 28%, 43% et 44% ont montré respectivement une élévation de la bilirubine, des alcalines phosphatase et de l'AST (SGOT). Pour chacun de ces paramètres, des augmentations sévères ont été notées 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

AFMPS – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
Fax: (+33) 3 83 65 61 33
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
Allée Marconi – Villa Louvigny
L-2120 Luxembourg
Tél.: (+352) 2478 5592
Fax: (+352) 2479 5615
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Surdosage

Un antidote contre les effets d'un surdosage de paclitaxel n'est pas connu. Dans le cas d'un surdosage, le patient doit être étroitement surveillé. Le traitement doit viser les toxicités primaires anticipées comprenant une dépression médullaire, une neurotoxicité périphérique et une mucosite.

Les surdosages chez les patients pédiatriques peuvent être associés à une toxicité aiguë d'éthanol.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Agent cytostatique / taxanes
Code ATC: L01C D01

Le paclitaxel est un agent antimicrotubule qui favorise la réunion de microtubules à partir de dimères de tubuline et stabilise les microtubules en empêchant la dépolymérisation. Cette stabilisation entraîne une inhibition de la réorganisation dynamique normale du réseau microtubulaire qui est vitale pour l'interphase et quelques phases de la mitose cellulaire. De plus, le paclitaxel provoque la formation d'alignements et de faisceaux anormaux de microtubules au cours du cycle cellulaire ainsi que de multiples groupements en étoile de microtubules (asters) au cours de la mitose.

Lors de deux grands essais cliniques randomisés et contrôlés, l'innocuité et l'efficacité du paclitaxel ont été évaluées dans le traitement de première intention des cancers de l'ovaire (contre l'association cyclophosphamide 750 mg/m² / cisplatine 75 mg/m²). Lors de l'essai «Intergroup» (BMS CA 139-209), plus de 650 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire primaire aux stades FIGO II_{b-c}, III ou IV ont reçu au maximum 9 cycles de paclitaxel (175 mg/m² durant 3 h) suivis par du cisplatine (75 mg/m²) ou un témoin. Dans l'étude «Intergroup» (B-MS CA 139-209), plus de 650 patientes souffrant d'un carcinome ovarien primaire aux stades FIGO II_{b-c}, III ou IV.

Le deuxième grand essai (GOG-111/B-MS CA139-022) a évalué un maximum de 6 cycles soit de paclitaxel (135 mg/m² pendant 24 heures) associé au cisplatine (75 mg/m²), soit le contrôle chez plus de 400 patients présentant un cancer de l'ovaire primaire aux stades III / IV avec tumeur résiduelle >1 cm après laparotomie de stadification ou métastases dispersées. Alors que les différentes posologies du paclitaxel n'ont pas directement été comparées entre elles, les patientes des deux essais traitées par le paclitaxel associé au cisplatine ont eu un taux de réponse significativement plus élevé, un temps plus long jusqu'à la progression ainsi qu'un temps plus long de survie par rapport au traitement standard. La neurotoxicité, les arthralgies/myalgies ont été plus importantes et la myélosuppression plus faible chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé et traitées par perfusion de paclitaxel/cisplatine pendant 3 heures par rapport aux patientes ayant reçu l'association cyclophosphamide/cisplatine.

Dans le cadre du traitement adjuvant du cancer du sein, 3121 patientes atteintes d'un cancer du sein avec envahissement des ganglions lymphatiques ont reçu quatre cycles de doxorubicine et de cyclophosphamide (CALGB 9344, BMS CA 139-223) suivi soit d'un traitement adjuvant de paclitaxel soit d'aucune chimiothérapie. Le suivi moyen a été de 69 mois. En général, le paclitaxel a entraîné une réduction significative (18%) du risque de récurrence par rapport aux patientes ayant uniquement reçu l'association AC (p=0,0014) ainsi qu'une réduction significative (19%) de la mortalité (p= 0,0044) par rapport aux patientes traitées par l'association AC seule.

Les analyses rétrospectives ont montré un bénéfice dans tous les sous-groupes de patients. Chez les patientes dont les tumeurs étaient négatives aux récepteurs hormonaux/ ou qui présentaient une tumeur inconnue, la réduction du risque de récurrence a été de 28 % (IC à 95%: 0,59-0,86). Dans le sous-groupe des patientes dont les tumeurs étaient positives aux récepteurs hormonaux, la réduction du risque de récurrences a été de 9% (IC à 95%: 0,78-1,07). Toutefois l'essai tel qu'il a été conçu n'a pas évalué les effets d'une prolongation du traitement par AC au-delà des 4 cycles. On ne peut exclure, même en se basant uniquement sur cette étude, que les effets observés pourraient être dus en partie à la différence de durée du traitement chimiothérapique entre les deux bras (AC 4 cycles; AC + paclitaxel 8 cycles). Cependant le traitement adjuvant par paclitaxel devrait être considéré comme une alternative à la prolongation du schéma AC.

Au cours d'une seconde étude de grande envergure sur le cancer du sein avec envahissement ganglionnaire lymphatique menée selon un plan similaire, 3060 patientes ont été choisies au hasard pour recevoir ou non quatre cycles de paclitaxel à fortes doses (225 mg/m²) consécutifs à quatre cycles d'AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). Au cours d'un suivi moyen de 64 mois, une réduction significative de 17% du risque de récurrence a été notée chez les patientes sous paclitaxel, par rapport aux patientes sous AC seul (p=0,006); le traitement par paclitaxel a été associé à une réduction de 7% du risque de mortalité (IC à 95%: 0,78-1,12). Toutes les sous-analyses ont montré des résultats en faveur du paclitaxel. Lors de cette étude, une réduction de 23% du risque de rechute (IC à 95%: 0,6-

0,92) a été observée chez les patientes avec tumeurs positives aux récepteurs hormonaux: le risque de récurrence a été de 10% (IC à 95%: 0,7-1,11) dans le sous-groupe de patientes avec tumeurs négatives aux récepteurs hormonaux.

L'efficacité et la sécurité du paclitaxel en traitement de première ligne du cancer du sein métastatique ont été évaluées au cours de deux études pivots de phase III, randomisées, contrôlées et ouvertes. Au cours d'une première étude (BMS CA139-278), la combinaison d'un bolus de doxorubicine (50 mg/m²) suivi après 24 heures d'une perfusion de paclitaxel (220 mg/m² sur 3 heures) (AT) a été comparée avec le traitement standard FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicine 50 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²), les deux traitements ayant été administrés toutes les trois semaines pendant huit cycles. Dans cette étude randomisée, 267 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique et soit n'ayant pas reçu de traitement chimiothérapeutique antérieur, soit n'ayant reçu qu'un traitement chimiothérapeutique sans anthracycline comme adjuvant, ont été recrutées. Les résultats montrent une différence significative au niveau de la durée sans progression pour les patientes sous AT, par rapport à celles sous FAC (8,2 contre 6,2 mois ; p=0,029). La survie moyenne a montré une supériorité de la combinaison paclitaxel/doxorubicine par rapport au traitement par FAC (23,0 contre 18,3 mois; p=0,004). Dans le groupe sous AT et le groupe sous FAC, 44% et 48% des patientes (respectivement) ont été traitées par chimiothérapie de suivi comprenant des taxanes dans 7% et 50% des cas, respectivement. Le taux de réponse globale est apparu significativement supérieur dans le groupe sous AT par rapport au groupe sous FAC (68% contre 55%). Une réponse complète a été observée chez 19% des patientes traitées par la combinaison paclitaxel/doxorubicine et chez 8% des patientes sous FAC. Tous les résultats d'efficacité ont ensuite été confirmés par un audit indépendant et mené en aveugle.

Au cours d'une seconde étude pivot, l'efficacité et la sécurité de la combinaison paclitaxel/trastuzumab ont été évaluées par analyse planifiée de sous-groupes (patientes avec cancer du sein métastatique et ayant auparavant reçu un traitement adjuvant par des anthracyclines) de l'étude HO648g. L'efficacité du trastuzumab en combinaison avec le paclitaxel chez les patientes sans traitement adjuvant antérieur par des anthracyclines n'a pas été démontrée. L'association de trastuzumab (dose de charge de 4 mg/kg puis 2 mg/kg par semaine) et de paclitaxel (175 mg/m² en perfusion sur 3 heures toutes les trois semaines) a été comparée à l'administration de paclitaxel seul (175 mg/m², en perfusion sur 3 heures toutes les 3 semaines) chez 188 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique avec surexpression d'HER2 (2+ ou 3+, mesure par immunohistochimie) et ayant été traitées antérieurement par des anthracyclines. Le paclitaxel a été administré toutes les trois semaines sur au moins six cycles et le trastuzumab a été administré toutes les semaines jusqu'à l'apparition de la progression de la maladie. L'étude a montré un bénéfice significatif de l'association paclitaxel/trastuzumab en termes de durée jusqu'à la progression (6,9 contre 3,0 mois), de taux de réponse (41% contre 17%) et de durée de la réponse (10,5 contre 4,5 mois) par rapport au paclitaxel seul. La toxicité la plus significative observée avec l'association paclitaxel/trastuzumab a correspondu à des troubles cardiaques (voir rubrique 4.8).

L'administration de paclitaxel (175 mg/m²) suivi de cisplatine (80 mg/m²) a été évaluée pour le traitement du CBNPC avancé au cours de deux études cliniques de phase III (367 patientes sous traitement contenant du paclitaxel). Une randomisation a été effectuée dans les deux essais, l'un comparant l'association avec la cisplatine seule (100 mg/m²), l'autre utilisant le téniposide (100 mg/m²) suivi de cisplatine (80 mg/m²) comme traitement de comparaison (367 patientes sous le traitement de comparaison). Les résultats des deux études sont apparus similaires.

Concernant le critère primaire – la mortalité – aucune différence significative n'a été observée entre le traitement de paclitaxel et les traitements de comparaison (durée de survie moyenne: 8,1 et 9,5 mois pour le traitement avec paclitaxel et 8,6 et 9,9 mois pour les traitements de comparaison). De même, concernant la durée de survie sans progression, aucune différence significative n'est apparue entre les traitements. Un bénéfice significatif a été noté pour le taux de réponse clinique. Les résultats relatifs à la qualité de vie suggèrent un bénéfice en faveur des traitements avec paclitaxel en terme de perte d'appétit et fournissent une preuve évidente de l'infériorité des traitements avec paclitaxel en termes de neuropathie périphérique (p<0,008).

Dans le traitement du SK associé au SIDA, l'efficacité et la sécurité du paclitaxel ont été examinées

dans une étude non comparative chez des patients avec SK avancé et antérieurement traités par chimiothérapie systémique. Le premier critère a été la meilleure réponse tumorale. Sur les 107 patients, 63 étaient considérés comme résistants aux anthracyclines liposomales. Ce sous-groupe est considéré comme la population où l'efficacité est la plus forte. Le taux de succès global (réponse partielle/complète) après 15 cycles de traitement a été de 57% (IC 44-70%) chez les patients résistants aux anthracyclines liposomales. Plus de 50% des réponses sont apparues après les 3 premiers cycles. Chez les patients résistants aux anthracyclines liposomales, le taux de réponse est apparu comparable à celui des patients n'ayant jamais été traités par un inhibiteur de protéases (55,6%) ou ceux l'ayant été au moins deux mois avant le traitement de paclitaxel (60,9%). La durée moyenne jusqu'à la progression a été 468 jours (IC à 95% 257-NE) dans la population de forte efficacité. La survie moyenne n'a pas pu être calculée mais la limite inférieure de l'IC à 95% a été de 617 jours chez les patients issus de la population de forte efficacité.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration intraveineuse, le paclitaxel induit une diminution bi-phasique des concentrations plasmatiques.

Les paramètres pharmacocinétiques du paclitaxel ont été calculés après administration intraveineuse de doses de 135 et 175 mg/m², perfusé sur une période de 3 et 24 heures. L'estimation de la demi-vie terminale moyenne s'est située entre 3,0 et 52,7 heures et les valeurs moyennes de la clairance corporelle totale se sont situées entre 11,6 et 24,0 l/h/ m²; la clairance corporelle totale semble diminuer avec des concentrations croissantes de paclitaxel. Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre a été de 198 à 688 l/m², ce qui indique une distribution extravasculaire et/ou une liaison tissulaire étendues. Avec la durée de perfusion de 3 h de doses progressives, l'augmentation des doses a donné une pharmacocinétique non linéaire. Lors de l'augmentation de la dose de 30% de 175 à 135 mg/m², les valeurs de la C_{max} et de l'AUC_{0-∞} ont augmenté de respectivement 75% et 81%.

A la suite de la perfusion d'une dose de 100 mg/m² administrée sur une durée de 3 heures à 19 patients atteints du SK, la C_{max} moyenne a été de 1,530 ng/ml (fourchette: 761-2,860 ng/ml) et l'AUC moyenne de 5,619 ng/h/ml (fourchette 2,609-9,428 ng/h/ml). La clairance a été de 20,6 l/h/m² (fourchette 11-38) et le volume de distribution a atteint 291 l/m² (fourchette 121-638). La demi-vie d'élimination terminale a représenté en moyenne 23,7 heures (12-33 heures).

La variabilité intra-individuelle de l'exposition au paclitaxel a été minime. Aucune accumulation du principe actif n'a été constatée après plusieurs cycles de traitement.

Des études in vitro évaluant la liaison aux protéines sériques humaines ont montré un taux de liaison du principe actif de 89-98%. La présence de cimétidine, ranitidine, dexaméthasone ou diphenhydramine n'a aucune influence sur la liaison du paclitaxel sur les protéines plasmatiques.

L'élimination du paclitaxel dans l'organisme humain n'est pas encore complètement élucidée. Les valeurs moyennes de la fraction cumulée de principe actif non métabolisé et éliminé par l'urine vont de 1,3 à 12,6% de la dose, ce qui reflète une importante clairance non rénale. Le métabolisme hépatique et la clairance biliaire sont les deux principaux mécanismes d'élimination du paclitaxel. Le paclitaxel est essentiellement métabolisé par le système d'iso-enzymes du cytochrome P450. Après l'administration de paclitaxel marqué, respectivement 26%, 2% et 6% de la radioactivité ont été excrétés dans les selles en tant que 6 α -hydroxypaclitaxel, 3'-p-hydroxypaclitaxel et 6 α - 3'-p-dihydroxypaclitaxel. La formation de ces métabolites hydroxylés est catalysée par respectivement le CYP2C8, le CYP3A4 et à la fois par le CYP2C8 et le CYP3A4. Les répercussions d'une insuffisance rénale et hépatique sur la disponibilité du paclitaxel suivant la perfusion sur une période de 3 heures n'ont pas encore fait l'objet d'études formelles. Chez une patiente hémodialysée ayant reçu 135 mg/m² de paclitaxel en perfusion sur une période de 3 heures, les paramètres pharmacocinétiques ont été semblables à ceux de patientes non dialysées.

Lors d'essais cliniques où du paclitaxel et de la doxorubicine ont été administrés de manière concomitante, la distribution et l'élimination de la doxorubicine et de ses métabolites ont été

prolongées. En cas d'administration de paclitaxel immédiatement après celle de doxorubicine, l'exposition plasmatique totale à la doxorubicine a augmenté de 30% par rapport à une administration retardée de 24 heures.

Pour plus d'informations concernant l'utilisation de paclitaxel en association avec d'autres traitements, veuillez consulter les résumés des caractéristiques de Produit du cisplatine, de la doxorubicine ou du trastuzumab.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le paclitaxel s'est révélé embryotoxique et foetotoxique chez le lapin et a diminué la fertilité chez le rat.

Le potentiel carcinogène du paclitaxel n'a pas été étudié. Toutefois, le paclitaxel fait partie des substances potentiellement cancérigènes et génotoxiques en raison de son mécanisme d'action pharmacodynamique. Le paclitaxel s'est avéré mutagène *in vitro* et *in vivo* sur des cellules de mammifères.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Ricinoléate de macroglycérol

Éthanol à 96%

Acide citrique anhydre (E330) pour la correction du pH

6.2 Incompatibilités

Le ricinoléate de macroglycérol peut provoquer une dilution du DEHP [di-(2-éthylhexyl)phthalate] des flacons en polychlorure de vinyle plastifié (PVC) en fonction du temps et de la concentration. Par conséquent, la préparation, le stockage et l'administration des solutions de Paclitaxel EG doivent être réalisés avec du matériel dépourvu 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

Durée de conservation avant l'ouverture

2 ans.

Durée de conservation après l'ouverture

Le médicament doit être dilué immédiatement après l'ouverture.

Durée de conservation après dilution:

La durée de la stabilité chimique et physique de la solution pour perfusion prête à l'emploi a été démontrée:

- elle est de 27 heures à 25 °C et à la lumière ambiante, une fois diluée dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9% ou dans une solution pour perfusion de glucose à 5%.
- elle est de 24 heures à 25°C et à la lumière ambiante, une fois diluée dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9% mélangée à une solution de glucose à 5% ou dans une solution de Ringer pour perfusion contenant 5% de glucose.

Du point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. Si ce n'est pas le cas, les temps de conservation et les conditions précédant son usage sont de l'entière responsabilité de l'utilisateur, à moins que la dilution ne soit effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et

validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons transparents en verre de type I avec bouchons en caoutchouc de chlorobutyle revêtus de fluoropolymère.

Tailles des conditionnements: flacons de 5 ml, 16,7 ml, 25 ml et 50 ml de solution à diluer pour perfusion.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le médicament est à usage unique (voir rubrique 6.3). Toute solution non utilisée doit être éliminée.

Manipulation:

Comme pour tous les agents antinéoplasiques, la prudence est de mise lors de la manipulation de Paclitaxel EG. La dilution devra être réalisée dans des conditions strictes d'asepsie par un personnel formé dans un lieu spécifique. Des gants de protection adéquats doivent être portés. Veillez à éviter tout contact avec la peau et les muqueuses. En cas de contact avec la peau, la région concernée devra être lavée à l'eau et au savon. Des picotements, brûlures et rougeurs ont été observés suite à une exposition topique. En cas de contact avec les muqueuses, celles-ci doivent être abondamment rincées à l'eau. Après inhalation, une dyspnée, des douleurs au niveau de la poitrine, une brûlure de la gorge et des nausées ont été rapportées.

Lorsque des flacons non entamés sont réfrigérés ou congelés, un précipité peut se former, qui disparaît après que le flacon ait été agité légèrement ou amené à température ambiante. La qualité du produit n'en est pas affectée. Si la solution reste trouble ou si un précipité insoluble est observé, le flacon devra être jeté.

Les aiguilles de distribution pour chimiothérapie (Chemo-Dispensing Pin) et les dispositifs similaires à pointe ne doivent pas être utilisés puisqu'ils peuvent entraîner un affaissement du bouchon avec perte de la stérilité.

Préparation pour administration intraveineuse:

Paclitaxel EG doit être dilué avant usage dans des conditions très strictes d'asepsie, soit dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9%, soit dans une solution pour perfusion de glucose à 5%, soit dans une solution de chlorure de sodium à 0,9% mélangée à une solution de glucose à 5%, soit dans une solution de Ringer pour perfusion contenant 5% de glucose jusqu'à une concentration finale de 0,3 à 1,2 mg/ml.

Seules les solutions claires pratiquement dépourvues de particules peuvent être utilisées.

En ce qui concerne la stabilité des solutions diluées sur le plan microbien, chimique et physique, voir le rubrique 6.3.

Après avoir été préparées, les solutions peuvent présenter un léger trouble, qui est attribuable à l'excipient de la formulation et n'est pas éliminé par filtration. Paclitaxel EG doit être administré après passage dans un filtre intégré à membrane microporeuse \leq à 0,22 μm . Aucune perte significative

d'activité du produit n'a été observée après administration simulée de la solution par tube intraveineux équipé d'un filtre intégré.

De rares cas de précipitation des solutions de Paclitaxel EG pendant leur administration en perfusion ont été observés, ils sont intervenus vers la fin d'une période de perfusion de 24 heures. La formation de ces précipités, bien que la cause n'en ait pas été mise en évidence, est probablement due à la sursaturation de la solution diluée. Pour réduire le risque de précipitation, il convient d'utiliser Paclitaxel EG dès que possible après sa dilution et d'éviter de l'agiter, le faire vibrer ou le secouer de manière excessive. Le matériel de perfusion doit être soigneusement nettoyé avant son utilisation. Pendant la perfusion, l'aspect de la solution doit être régulièrement contrôlé et la perfusion arrêtée en cas d'apparition d'un précipité.

Pour réduire autant que possible le risque d'exposition des patients au DEHP susceptible d'être libéré des sacs et matériels de perfusion ou d'autres instruments médicaux, les solutions de Paclitaxel EG diluées doivent être conservées dans des bouteilles composées d'autres matières que le PVC (verre, polypropylène) ou dans des sacs en plastique (polypropylène, polyoléfine) et administrées avec du matériel de perfusion gainés de polyéthylène. L'utilisation de dispositifs filtrants (par ex. IVEX-2 ®) dotés de courts embouts d'entrée et/ou de sortie en PVC plastifié n'a pas donné lieu à une libération significative de DEHP.

Élimination:

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en matière de composés cytotoxiques.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Flacon de 5 ml:	BE291182
Flacon de 16,7 ml:	BE291191
Flacon de 25 ml:	BE291207
Flacon de 50 ml:	BE291216

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

Date de première autorisation: 05/02/2007
Date de renouvellement de l'autorisation: 10/09/2010

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 03/2020
Date de mise à jour du texte: 11/2019