

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Paclitaxel Hospira 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.

La composition quantitative de chaque présentation est fournie dans le tableau ci-dessous:

Présentation	Dosage	Quantité de Paclitaxel	Volume de la solution
30 mg/5 ml	6 mg/ml	30 mg	5 ml
100 mg/16,7 ml	6 mg/ml	100 mg	16,7 ml
150 mg/25 ml	6 mg/ml	150 mg	25 ml
300 mg/50 ml	6 mg/ml	300 mg	50 ml

#### Excipients à effet notoire:

Ce médicament contient 26 g d'éthanol anhydre par dose (maximale) équivalent à 370 mg/kg.

Ce médicament contient ricinoléate de macroglycérol (huile de ricin polyoxyéthylée), 527 mg par ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Concentré pour solution pour perfusion

Solution claire, incolore à légèrement jaune, visqueuse.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

##### *Carcinome de l'ovaire :*

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

En chimiothérapie de deuxième intention du cancer de l'ovaire, le paclitaxel est indiqué dans le traitement des carcinomes métastatiques de l'ovaire après échec du traitement classique à base de platine.

##### *Carcinome du sein :*

En traitement adjuvant, le paclitaxel est recommandé dans le traitement des patientes présentant un carcinome avec envahissement ganglionnaire positif après traitement par anthracycline et

cyclophosphamide (AC). Le traitement adjuvant par paclitaxel doit être considéré comme alternative à la prolongation du traitement AC.

Le paclitaxel est indiqué dans le traitement initial du cancer du sein localement avancé ou métastatique en association avec une anthracycline chez les patientes chez lesquelles les traitements par anthracycline s'avèrent appropriés ou en association avec du trastuzumab chez les patientes présentant une surexpression du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER-2) de niveau 3+ attesté par une immunohistochimie et chez lesquelles l'anthracycline ne convient pas (voir rubriques 4.4 et 5.1).

En monothérapie pour le traitement du carcinome du sein métastatique chez les patientes qui n'ont pas réagi adéquatement au traitement standard par anthracyclines ou qui n'entrent pas en ligne de compte pour un traitement par anthracyclines.

*Carcinome bronchique non à petites cellules avancé :*

Le paclitaxel est indiqué en association avec du cisplatine dans le traitement du carcinome bronchique non à petites cellules chez les patients qui ne sont pas candidats à une intervention chirurgicale et/ou une radiothérapie potentiellement curative.

*Sarcome de Kaposi (SK) associé au SIDA :*

Le paclitaxel est indiqué dans le traitement des patients présentant un sarcome de Kaposi associé au SIDA de stade avancé chez lesquels un traitement antérieur par anthracycline liposomale a échoué.

Des données limitées d'efficacité soutiennent cette indication ; un aperçu des études pertinentes est repris à la rubrique 5.1.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

Prémédication : pour éviter les réactions d'hypersensibilité sévères, avant l'administration de paclitaxel, tous les patients doivent être prémédiqués avec des corticostéroïdes, des antihistaminiques et des antagonistes du récepteur H<sub>2</sub>. Cette prémédication peut se composer de :

**Tableau 1 : Schéma de prémédication**

Prémédication	Dose	Administration avant le paclitaxel
Dexaméthasone	20 mg par voie orale* ou IV**	Orale : environ 12 et 6 heures IV: 30 – 60 min
Diphenhydramine ***	50 mg IV	30 à 60 min
Cimétidine ou Ranitidine	300 mg IV 50 mg IV	30 à 60 min
* 8-20 mg pour les patients SK **par voie intraveineuse ***ou un antihistaminique équivalent, p. ex. la chlorphénamine 10 mg IV, administré 30 à 60 minutes avant le paclitaxel		

Le paclitaxel doit être administré par le biais d'une tubulure munie d'une membrane filtrante à micropores d'un diamètre ≤ 0,22 micron.

Etant donné le risque d'extravasation, il est recommandé de contrôler soigneusement le site de perfusion pour éviter une infiltration éventuelle pendant l'administration.

*Traitement de première intention du carcinome de l'ovaire* : bien que des schémas posologiques alternatifs soient actuellement étudiés, le traitement recommandé est l'association de paclitaxel et de cisplatine.

En fonction de la durée de la perfusion, deux posologies sont recommandées pour le traitement par paclitaxel : 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel administré par perfusion intraveineuse sur une période de trois heures suivi de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine et le traitement est répété toutes les 3 semaines, ou 135 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel administré par perfusion intraveineuse sur une période de 24 heures suivi de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine et le traitement est répété toutes les 3 semaines (voir rubrique 5.1).

*Traitement de deuxième intention du carcinome de l'ovaire* : la dose recommandée est de 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel administré sur une période de 3 heures avec un intervalle de 3 semaines entre deux cures.

*Chimiothérapie adjuvante du carcinome du sein*: la dose recommandée de paclitaxel est de 175 mg/m<sup>2</sup> administrée sur une période de 3 heures, toutes les 3 semaines pendant quatre cures après thérapie AC.

*Chimiothérapie de première intention du carcinome du sein* : lorsqu'il est utilisé en combinaison avec de la doxorubicine (50 mg/m<sup>2</sup>), le paclitaxel doit être administré 24 heures après la doxorubicine. La dose recommandée de paclitaxel est de 220 mg/m<sup>2</sup> administrée par voie intraveineuse sur une période de 3 heures, avec un intervalle de 3 semaines entre les cures (voir rubriques 4.5 et 5.1).

S'il est utilisé en association avec du trastuzumab, la dose recommandée de paclitaxel est de 175 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse sur une période de 3 heures, avec un intervalle de 3 semaines entre les cures. La perfusion de paclitaxel peut être instaurée le jour qui suit la première dose de trastuzumab ou immédiatement après les doses suivantes de trastuzumab si la dose précédente de trastuzumab a été bien supportée.

*Chimiothérapie de deuxième intention du carcinome du sein* : la dose de paclitaxel recommandée est de 175 mg/m<sup>2</sup> administrée sur une période de 3 heures avec un intervalle de 3 semaines entre les cures.

*Carcinome bronchique non à petites cellules avancé* : la dose de paclitaxel recommandée est de 175 mg/m<sup>2</sup> sur 3 heures suivie de 80 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine, avec un intervalle de 3 semaines entre les cures.

*Traitement du SK lié au SIDA* : la dose de paclitaxel recommandée est de 100 mg/m<sup>2</sup> administrée par perfusion intraveineuse sur 3 heures toutes les deux semaines.

*Adaptation de la dose* : les doses suivantes de paclitaxel doivent être administrées en fonction du degré de tolérance individuel du patient. Le paclitaxel ne peut pas être administré tant que le nombre de neutrophiles n'est pas  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  ( $\geq 1 \times 10^9/l$  pour les patients SK) et que le nombre de plaquettes n'est pas  $\geq 100 \times 10^9/l$  ( $\geq 75 \times 10^9/l$  pour les patients SK).

Chez les patients atteints de neutropénie sévère (nombre de neutrophiles  $< 0,5 \times 10^9/l$  pendant 7 jours minimum) ou de neuropathie périphérique sévère, la dose doit être réduite de 20 % pour les cures suivants (25 % pour les patients SK) (voir rubrique 4.4).

*Insuffisants hépatiques* : on ne dispose pas de suffisamment de données pour recommander des modifications posologiques aux patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir

rubriques 4.4 et 5.2). Les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par paclitaxel.

*Population pédiatrique:* l'utilisation du paclitaxel n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans en raison du 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 l'utilisation (voir rubrique 6.6) et doit être administrée exclusivement par voie intraveineuse.

### **4.3 Contre-indications**

Le paclitaxel est contre-indiqué chez les patients ayant déjà présenté des réactions d'hypersensibilité sévères au paclitaxel, au ricinoléate de macroglycérol (l'huile de ricin polyoxyéthylée) (voir rubrique 4.4) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

Le paclitaxel ne peut pas être utilisé chez les patients ayant des valeurs de base pour les neutrophiles  $< 1,5 \times 10^9/l$  ( $< 1 \times 10^9/l$  pour les patients SK) et pour les plaquettes  $< 100 \times 10^9/l$  ( $< 75 \times 10^9/l$  pour les patients SK).

Chez les patients SK, le paclitaxel est également contre-indiqué en cas d'infections graves concomitantes non contrôlées.

Les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par paclitaxel.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Le paclitaxel doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments chimio-thérapeutiques. Etant donné le risque de réactions d'hypersensibilité sévères, les équipements de soutien appropriés doivent être disponibles.

Etant donné le risque d'extravasation, il est recommandé de contrôler soigneusement le site de perfusion pour éviter une infiltration éventuelle pendant l'administration du médicament.

Les patients doivent être préalablement traités avec des corticostéroïdes, des antihistaminiques et des antagonistes du récepteur H<sub>2</sub> (voir rubrique 4.2).

En cas d'association, le paclitaxel doit être administré avant le cisplatine (voir rubrique 4.5).

*Des réactions d'hypersensibilité* caractérisées par une dyspnée et une hypotension nécessitant un traitement, un angioedème et une urticaire généralisée ont été observées chez  $< 1 \%$  des patients traités avec le paclitaxel après prémédication adéquate. Des réactions d'hypersensibilité fatales se sont produites chez des patients malgré une prémédication. Ces réactions ont probablement été médiées par l'histamine. En cas de réaction d'hypersensibilité sévère, il faut arrêter immédiatement la perfusion de paclitaxel, instaurer un traitement symptomatique et ne peut plus réadministrer du paclitaxel au patient. Ces réactions peuvent aussi être provoquées par le ricinoléate de macroglycérol (huile de ricin polyoxyéthylée), un excipient contenu dans ce médicament.

*La myélosuppression*, essentiellement la neutropénie, est la toxicité dose-limitante. Les nadirs neutrophiles ont été atteints à une médiane de 11 jours. Un contrôle fréquent de la formule sanguine doit être mis en place. Les patients ne peuvent pas être retraités avant que le nombre de neutrophiles ne soit  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  ( $\geq 1 \times 10^9/l$  pour les patients SK) et celui des plaquettes  $\geq 100 \times 10^9/l$  ( $\geq 75 \times 10^9/l$  pour les patients SK).

Dans les études cliniques sur le SK, la majorité des patients ont reçu un facteur de croissance granulocytaire (G-CSF).

De rares cas d'*anomalies sévères de la conduction cardiaque* ont été rapportés avec le paclitaxel en monothérapie. Si les patients présentent des anomalies sévères de la conduction cardiaque pendant l'administration de paclitaxel, un traitement adapté doit être administré et une surveillance cardiaque permanente doit être mise en place pendant toute la durée restante du traitement par paclitaxel.

Des cas d'hypotension, d'hypertension et de bradycardie ont été observés pendant l'administration de paclitaxel; les patients sont généralement asymptomatiques et ne requièrent pas de traitement. Il est néanmoins conseillé de contrôler fréquemment leurs signes vitaux, surtout pendant la première heure de la perfusion de paclitaxel. Des événements cardiovasculaires sévères ont été observés plus fréquemment chez les patients atteints d'un carcinome bronchique non à petites cellules que chez les patients atteints d'un carcinome du sein ou de l'ovaire. Un seul cas de défaillance cardiaque associée au paclitaxel a été observé dans le cadre d'une étude clinique du SK associé au SIDA.

Lorsque le paclitaxel est utilisé en association avec la doxorubicine ou du trastuzumab dans le traitement initial d'un carcinome du sein métastatique, il convient d'être attentif la surveillance de la fonction cardiaque. Chez les patients qui entrent en ligne de compte pour un traitement par paclitaxel dans ces associations, il convient de faire une évaluation cardiaque initiale qui doit comprendre une anamnèse, un examen physique, un électrocardiogramme (ECG), un échocardiogramme et/ou une scintigraphie cardiaque. La fonction cardiaque doit, en outre, être surveillée tout au long du traitement (par exemple tous les trois mois). Une surveillance peut aider à identifier les patients qui développent un dysfonctionnement cardiaque et les médecins traitants doivent évaluer soigneusement la dose cumulée ( $mg/m^2$ ) d'anthracycline lorsqu'ils déterminent la fréquence des évaluations de la fonction ventriculaire. Si les tests indiquent une détérioration de la fonction cardiaque, même asymptomatique, les médecins traitants doivent soigneusement soupeser les avantages cliniques de la poursuite de la thérapie contre le risque de causer des lésions cardiaques, y compris les dommages potentiellement irréversibles. Lorsqu'on poursuit le traitement, la surveillance de la fonction cardiaque doit être plus fréquente (par exemple toutes les 1-2 cures). *Pour plus de détails, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit du trastuzumab ou de la doxorubicine.*

*Neuropathie périphérique* : la neuropathie périphérique est fréquente mais le développement de symptômes sévères est rare. Dans les cas graves, une diminution de 20 % (25 % pour les patients SK) de la dose est recommandée pour toutes les cures suivantes de paclitaxel. Chez les patients atteints d'un carcinome bronchique non à petites cellules, l'administration de paclitaxel associé à du cisplatine a entraîné une augmentation de l'incidence de la neurotoxicité sévère par rapport à l'administration de paclitaxel en monothérapie. Chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire recevant un traitement en première intention, l'administration de paclitaxel sous la forme d'une perfusion de 3 heures associé à du cisplatine a entraîné une plus grande incidence de la neurotoxicité sévère que lors de l'administration de la combinaison de cyclophosphamide et de cisplatine.

*Insuffisance hépatique* : les patients atteints d'insuffisance hépatique peuvent courir un risque accru de toxicité, et surtout de myélosuppression de grade III-IV. On ne dispose d'aucune preuve de l'augmentation de la toxicité du paclitaxel lorsque le médicament est administré par

perfusion de 3 heures à des patients atteints d'insuffisance hépatique légère. On ne dispose pas de données sur les patients présentant une cholestase sévère en début de traitement. Lorsque le paclitaxel est administré par perfusion sur une plus longue durée, on peut observer une augmentation de la myélosuppression chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère. Les patients doivent être surveillés étroitement pour détecter le développements d'une myélosuppression sévère (voir rubrique 4.2). On ne dispose pas de suffisamment de données pour recommander des adaptations de la dose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2). Les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par paclitaxel.

*Informations sur les excipients :* Ce médicament contient 393 mg d'alcool (éthanol) par ml (49,7% v/v). La quantité en dose de ce médicament équivaut à 650 ml de bière ou 260 ml de vin. Une dose de 22 mg/m<sup>2</sup> de ce médicament administrée à un adulte de 70 kg entraînerait une exposition à 370 mg/kg d'éthanol susceptible de provoquer une augmentation de l'alcoolémie d'environ 62 mg/100 ml. À titre de comparaison, pour un adulte buvant un verre de vin ou 500 ml de bière, le taux d'alcoolémie est probablement d'environ 50 mg/100 ml. Cette caractéristique pourrait être néfaste aux patients souffrant d'alcoolisme. Elle doit également être pris en compte lorsqu'on envisage d'utiliser ce médicament chez les enfants et les groupes à haut risque tels que ceux avec une maladie du foie ou de l'épilepsie. La quantité d'éthanol contenue dans ce médicament peut altérer les effets d'autres médicaments. La co-administration 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 des patients ayant une capacité métabolique faible ou immature. Lorsqu'une dose est normalement administrée sur une période de 3 heures, les effets de l'éthanol pourraient être réduits.

*Intra-artérielle :* des précautions spéciales doivent être prises afin d'éviter l'administration intra-artérielle de paclitaxel. Des sévères réactions tissulaires ont été observées chez l'animal au cours d'études de tolérance locale après une administration intra-artérielle.

*Des cas rares de colite pseudomembraneuse* ont été rapportés, notamment chez des patients qui n'avaient pas reçu d'antibiothérapie concomitante. Cette réaction doit être prise en compte dans les diagnostics différentiels des cas graves ou persistants de diarrhée survenant pendant ou peu de temps après un traitement par paclitaxel.

L'association d'une radiothérapie pulmonaire et d'un traitement par paclitaxel (indépendamment de l'ordre des traitements) peut contribuer au développement d'une pneumonie interstitielle.

Plusieurs systèmes expérimentaux ont montré que le paclitaxel est tératogène, embryotoxique et mutagène. Pour cette raison, les patients masculins et féminins en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pour eux-mêmes et/ou pour leurs partenaires sexuels pendant et au moins 6 mois après le traitement (voir rubrique 4.6). Il est conseillé aux patients masculins de s'informer auprès de leur médecin s'il ne serait pas opportun de faire un prélèvement de sperme avant leur traitement car un traitement par paclitaxel peut entraîner une stérilité irréversible.

Chez les patients SK, de rares cas de mucosité sévère ont été observés. En cas de réaction sévère, la dose de paclitaxel doit être diminuée de 25 %.

Il y a eu des rapports d'acuité visuelle diminuée due à un œdème maculaire cystoïde (OMC) pendant le traitement par paclitaxel ainsi que par d'autres taxanes. Les patients ayant une déficience visuelle pendant le traitement par paclitaxel doivent subir immédiatement un examen ophtalmologique complet. La prise de paclitaxel doit être interrompue lorsque le diagnostic d'OMC a été confirmé. Les cliniciens doivent évaluer si les bénéfices attendus de la reprise du

traitement par paclitaxel après résolution de l'OMC sont supérieurs aux risques de la poursuite de la thérapie.

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

La clairance du paclitaxel n'est pas influencée par la prémédication à la cimétidine.

*Cisplatine* : il est conseillé d'administrer le paclitaxel *avant* le cisplatine. Lorsque le paclitaxel est administré avant le cisplatine, le profil de sécurité du paclitaxel est cohérent avec le profil rapporté lorsque la substance est administrée en monothérapie. L'administration de paclitaxel *après* le cisplatine entraîne une plus grande myélosuppression et une diminution d'environ 20 % de la clairance du paclitaxel. Comparativement aux patients qui ne reçoivent que du cisplatine pour le traitement d'un cancer gynécologique, les patients traités avec du paclitaxel et du cisplatine peuvent avoir un risque accru d'insuffisance rénale.

*Doxorubicine*: étant donné le risque de réduction de l'élimination de la doxorubicine et de ses métabolites actifs en cas d'administration rapprochée du paclitaxel et de la doxorubicine, dans le traitement initial du cancer du sein métastatique, le paclitaxel doit être administré 24 heures après la doxorubicine (voir rubrique 5.2).

Des effets séquentiels caractérisés par des épisodes plus sévères de neutropénie et de stomatite ont été observés avec l'utilisation combinée de paclitaxel et doxorubicine lorsque le paclitaxel était administré avant la doxorubicine et en utilisant des durées de perfusions plus longues que celles recommandées (le paclitaxel administré pendant 24 heures ; la doxorubicine pendant 48 heures).

*Substances actives métabolisées au niveau du foie* :

Le métabolisme du paclitaxel est catalysé en partie par les isoenzymes CYP2C8 et CYP3A4 du cytochrome P450. 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, déférasirox, triméthoprim, 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, millepertuis) n'est pas recommandée car son efficacité risque d'être compromise en raison des plus faibles expositions au paclitaxel.

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

*Grossesse*

Il a été démontré que le paclitaxel est embryotoxique et foetotoxique chez le lapin (voir aussi rubrique 5.3).

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation du paclitaxel chez les femmes enceintes, mais comme d'autres médicaments cytotoxiques, le paclitaxel peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes.

Paclitaxel Hospira solution à diluer pour perfusion ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la femme exige un traitement par paclitaxel.

Les femmes en âge de procréer recevant du paclitaxel doivent être informés d'éviter toute grossesse et doivent informer immédiatement le médecin traitant si cela se produit. Les patients masculins et féminins en âge de procréer et/ou leurs partenaires doivent utiliser une contraception efficace pendant au moins 6 mois après le traitement par paclitaxel.

La teneur en éthanol de ce médicament doit être prise en compte chez la femme enceinte.

#### *Allaitement*

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

La teneur en éthanol de ce médicament doit être prise en compte chez les femmes qui allaitent.

#### *Fertilité*

Il a été démontré que le paclitaxel réduit la fertilité chez le rat (voir rubrique 5.3).

En raison d'un risque d'infertilité, il est conseillé aux patients masculins de se renseigner sur les possibilités de cryoconservation de leur sperme avant d'entamer le traitement par paclitaxel.

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

La teneur en éthanol de ce médicament peut influencer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.4).

### **4.8 Effets indésirables**

Sauf mention contraire, la discussion suivante fait référence aux données de sécurité d'emploi globale de 812 patients porteurs de tumeurs solides traitées par paclitaxel en monothérapie dans le cadre d'études cliniques. Du fait que la population SK est très spécifique, un chapitre spécial basée sur une étude clinique incluant 107 patients est présenté à la fin de cette rubrique.

La fréquence et la sévérité des effets indésirables, sauf mention contraire, sont le plus souvent les mêmes chez les patients qui reçoivent du paclitaxel pour le traitement d'un carcinome de l'ovaire, un carcinome du sein ou un carcinome bronchique non à petites cellules avancé. Aucune des toxicités constatées n'a été clairement influencée par l'âge.

L'effet indésirable significatif le plus fréquent a été la **myélosuppression**. Une neutropénie sévère ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) a été observée chez 28 % des patients mais elle n'a pas été associée à des périodes de fièvre. Un pour cent seulement des patients a présenté une neutropénie sévère pendant une période  $\geq 7$  jours. Une thrombocytopénie a été rapportée chez 11 % des patients. Trois pour cent des patients ont enregistré un nadir plaquettaire  $< 50 \times 10^9/l$  au moins une fois pendant l'étude. Une anémie a été observée chez 64 % des patients mais elle n'a été grave ( $Hb < 8,1$  g/dl) que chez 6 % des patients seulement. L'incidence et la sévérité de l'anémie sont associées au taux d'hémoglobine avant le traitement.

Dans l'association de paclitaxel et de cisplatine, la **neurotoxicité**, particulièrement la **neuropathie périphérique**, s'est avérée plus fréquente et plus grave avec la perfusion de  $175 \text{ mg/m}^2$  sur 3 heures (85 % de neurotoxicité, 15 % de neurotoxicité sévère) qu'avec la perfusion de  $135 \text{ mg/m}^2$  sur 24 heures (25 % de neuropathie périphérique dont 3 % de neuropathie périphérique grave). Chez les patients atteints du carcinome bronchique non à petites cellules et chez les patientes atteints d'un carcinome de l'ovaire traités par paclitaxel pendant 3 heures et ensuite par cisplatine, on a noté une nette augmentation de l'incidence de la neurotoxicité sévère. La neuropathie périphérique peut survenir après la première cure et s'aggraver au fur et à mesure de l'exposition au paclitaxel. Dans quelques cas seulement, la neuropathie périphérique a nécessité l'arrêt du traitement par paclitaxel. Le plus souvent, les symptômes sensitifs se sont améliorés ou ont disparu quelques mois après l'arrêt du traitement par paclitaxel. En outre, il a été démontré que les neuropathies périphériques peuvent persister au-delà de 6 mois après l'arrêt

du paclitaxel. Les neuropathies pré-existantes dues aux traitements antérieurs ne constituent pas une contre-indication à un traitement par paclitaxel.

Les **arthralgies** et les **myalgies** ont été observées chez 60 % des patients et ont été sévères chez 13 % des patients.

**Des réactions d'hypersensibilité sévères**, éventuellement fatales (décrites comme une hypotension exigeant un traitement, un angioedème, une détresse respiratoire exigeant un traitement de bronchodilatation ou une urticaire généralisée) ont été observées chez deux patients (< 1 %). 34 % des patients (17 % du nombre total des cures) ont eu de légères réactions d'hypersensibilité. Ces réactions légères, surtout sous la forme de bouffées vasomotrices et d'éruptions cutanées, n'ont pas exigé d'intervention thérapeutique et n'ont pas empêché la poursuite de l'administration par paclitaxel.

**Œdème maculaire cystoïde (OMC)** : Il y a eu des rapports d'acuité visuelle diminuée due à un OMC pendant le traitement par paclitaxel ainsi que par d'autres taxanes. Les patients ayant une déficience visuelle pendant le traitement par paclitaxel doivent subir immédiatement un examen ophtalmologique complet.

**Des réactions au site d'injection** pendant l'administration intraveineuse peuvent mener localement à un œdème, des douleurs, un érythème ou une induration ; une éventuelle extravasation peut mener à une cellulite. Des escarres et/ou une desquamation ont été rapportés qui ont parfois été associés à l'extravasation. Une décoloration de la peau peut aussi se produire. Une récurrence des réactions cutanées au site d'extravasation antérieure après administration de paclitaxel à un autre endroit « appelée « réaction de rappel ») a été rapportée dans de rares cas. On ne dispose pas actuellement de traitement spécifique des réactions d'extravasation.

Dans certains cas, l'apparition d'une réaction au site d'injection a été observée, soit pendant une perfusion prolongée, soit dans un délai d'une semaine à 10 jours.

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

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

Le tableau ci-dessous reprend, indépendamment de leur gravité, les effets indésirables associés à l'administration de paclitaxel en monothérapie par perfusion de 3 heures pour un carcinome métastatique (812 patients traités dans des études cliniques) et tels qu'ils ont été rapportés par la surveillance après la mise sur le marché\* du paclitaxel.

La fréquence des effets indésirables énumérés ci-dessous est déterminée sur la base 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).

**Infections et infestations :**

Très fréquent : infection (principalement des infections des voies urinaires et des voies respiratoires supérieures) dont certaines ont été fatales

Peu fréquent : choc septique

Rare \* : pneumonie, péritonite, septicémie

	Très rare* : colite pseudomembraneuse
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique:</b>	Très fréquent : myélosuppression, neutropénie, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, saignement
	Rare* : neutropénie fébrile
	Très rare* : leucémie myéloïde aiguë, syndrome myélodysplasique
	Fréquence indéterminée : coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)
<b>Affections du système immunitaire:</b>	Très fréquent : réactions d'hypersensibilité légères (surtout bouffées vasomotrices et éruptions cutanées)
	Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité sévères exigeant un traitement (notamment hypotension, œdème angioneurotique, détresse respiratoire, urticaire généralisée, frissons, douleur dorsale, douleur thoracique, tachycardie, douleurs abdominales, douleurs dans les extrémités, diaphorèse et hypertension)
	Rare* : réactions anaphylactiques
	Très rare* : choc anaphylactique
	Fréquence indéterminée* : bronchospasme
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition:</b>	Rare* : déshydratation
	Très rare : anorexie
	Fréquence indéterminée* : syndrome de lyse tumorale
<b>Affections psychiatriques:</b>	Très rare * : confusion
<b>Affections du système nerveux:</b>	Très fréquent : neurotoxicité (surtout : neuropathie périphérique**)
	Rare * : neuropathie motrice (avec faiblesse distale mineure consécutive)
	Très rare* : neuropathie autonome (entraînant un iléus paralytique et une hypotension orthostatique), crises de grand mal, convulsions, encéphalopathie, vertiges, céphalées, ataxie
<b>Affections oculaires:</b>	Très rare* : troubles du nerf oculaire et/ou de la vision (scotomata scintillans), surtout chez les patients ayant reçu une dose supérieure à la dose recommandée
	Fréquence indéterminée* : œdème maculaire, photopsie, corps flottants du vitré

<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe:</b>	Très rare : ototoxicité, perte auditive, acouphènes, vertiges
<b>Affections cardiaques:</b>	Fréquent : bradycardie  Peu fréquent : cardiomyopathie, tachycardie ventriculaire asymptomatique, tachycardie avec bigéminisme, bloc atrioventriculaire et syncope, infarctus du myocarde  Rare: insuffisance cardiaque  Très rare* : fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire
<b>Affections vasculaires:</b>	Très fréquent : hypotension  Peu fréquent : hypertension, thrombose, thrombophlébite  Très rare* : choc  Fréquence indéterminée* : phlébite
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:</b>	Rare* : dyspnée, épanchement pleural, pneumonie interstitielle, fibrose pulmonaire, embolie pulmonaire, insuffisance respiratoire  Très rare* : toux
<b>Affections gastro-intestinales:</b>	Très fréquent : nausées, vomissements, diarrhée  Rare* : occlusion intestinale, perforation intestinale, colite ischémique, pancréatite  Très rare * : thrombose mésentérique, colite neutropénique, œsophagite, constipation, ascite
<b>Affections hépatobiliaires:</b>	Très rare* : nécrose hépatique, encéphalopathie hépatique (tous deux avec rapports de cas à issue fatale)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané:</b>	Très fréquent : alopecie  Fréquent : modifications temporaires et légères au niveau des ongles et de la peau  Rare* : prurit, éruption cutanée, érythème  Très rare* : syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, urticaire, onycholyse (les patients sous traitement doivent se protéger les mains et les pieds du soleil)  Fréquence indéterminée* : Érythrodysesthésie palmo-plantaire

<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques:</b>	Très fréquent : arthralgie, myalgie Fréquence indéterminée*: lupus érythémateux systémique, sclérodermie
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration:</b>	Très fréquent : inflammation des muqueuses Fréquent : réactions au site d'injection (notamment œdème, douleur, érythème, induration, extravasation localisés pouvant entraîner une cellulite, fibrose cutanée et nécrose cutanée) Rare* : asthénie, pyrexie, œdème, malaise
<b>Investigations :</b>	Fréquent : augmentation sévère de l'ASAT (transaminase glutamique oxalo-acétique sérique (SGOT)), augmentation importante de l'alcaline phosphatase Peu fréquent : augmentation importante de la bilirubine Rare* : augmentation de la créatinine sérique

\*Effets indésirables rapportés lors de la surveillance post-commercialisation et qui peuvent être attribués au paclitaxel quel que soit le schéma thérapeutique.

\*\* Peut persister au-delà de 6 mois après l'arrêt du paclitaxel comme rapporté lors de la surveillance post-commercialisation du paclitaxel.

Chez les patients atteints d'un cancer du sein qui ont reçu du paclitaxel en traitement adjuvant après une chimiothérapie AC, on a enregistré un plus grand nombre de cas de toxicité neurosensorielle, de réactions d'hypersensibilité, d'arthralgie/myalgie, d'anémie, d'infection, de fièvre, de nausées/vomissements et de diarrhée que chez les patients ayant reçu uniquement une chimiothérapie AC. La fréquence de ces événements a toutefois été cohérente avec l'utilisation du paclitaxel en monothérapie, comme rapporté plus haut.

#### Traitement combiné

La discussion qui suit se rapporte à deux grandes essais de chimiothérapie en première intention du carcinome de l'ovaire (paclitaxel + cisplatine : plus de 1.050 patients); deux essais de phase III dans le traitement en première intention du cancer du sein métastatique : un essai évaluant la combinaison avec la doxorubicine (paclitaxel + doxorubicine : 267 patients) et l'autre essai évaluant la combinaison avec le trastuzumab (analyse d'un sous-groupes planifié, paclitaxel + trastuzumab : 188 patients) et deux essais de phase III destinés à étudier le traitement du carcinome bronchique non à petites cellules avancé (paclitaxel + cisplatine : plus de 360 patients) (voir rubrique 5.1).

L'administration de paclitaxel par perfusion sur 3 heures dans le cadre d'une chimiothérapie en première intention du carcinome de l'ovaire a été associée à une fréquence et une sévérité plus élevées des neurotoxicités, arthralgies/myalgies et hypersensibilités chez les patientes traitées par paclitaxel suivi de cisplatine que chez les patientes traitées avec du cyclophosphamide suivi de cisplatine. La myélosuppression a cependant été moins fréquemment observée et a été moins sévère chez les patients ayant reçu le paclitaxel par perfusion de 3 heures suivi de cisplatine que chez les patients ayant reçu du cyclophosphamide suivi de cisplatine.

Lorsqu'il est utilisé en combinaison avec la doxorubicine, le paclitaxel doit être administré 24 heures après la doxorubicine. Dans la chimiothérapie de première intention du carcinome du sein métastatique, les cas de neutropénie, anémie, neuropathie périphérique, arthralgie/myalgie, asthénie, fièvre et

diarrhées ont été rapportés comme plus fréquents et plus sévères lorsque le paclitaxel (220 mg/m<sup>2</sup>) était administré par perfusion de 3 heures 24 heures après la doxorubicine (50 mg/m<sup>2</sup>) par rapport à une thérapie FAC standard (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicine 50 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>). Comparativement à un protocole FAC standard, les nausées et les vomissements ont été moins fréquents et moins sévères avec l'association paclitaxel (220 mg/m<sup>2</sup>) / la doxorubicine (50 mg/m<sup>2</sup>). Le recours aux corticostéroïdes peut avoir contribué à la diminution de la fréquence et de la sévérité des nausées et des vomissements dans le bras paclitaxel/doxorubicine.

Lors de l'administration de paclitaxel par perfusion de 3 heures associé à du trastuzumab dans le traitement en première intention des patients présentant un carcinome du sein métastatique, les événements suivants (indépendamment de leur relation avec le paclitaxel ou le trastuzumab) ont été plus fréquemment rapportés que lors de l'administration de paclitaxel en monothérapie : défaillance cardiaque (8 % vs 1 %), infection (46 % vs 27 %), frissons (42 % vs 4 %), fièvre (47 % vs 23 %), toux (42 % vs 22 %), éruption cutanée (39 % vs 18 %), arthralgie (37 % vs 21 %), tachycardie (12 % vs 4 %), diarrhée (45 % vs 30 %), hypertonie (11 % vs 3 %), épistaxis (18 % vs 4 %), acné (11 % vs 3 %), herpès simplex (12 % vs 3 %), lésions accidentelles (13 % vs 3 %), insomnie (25 % vs 13 %), rhinite (22 % vs 5 %), sinusite (21 % vs 7 %), et réaction au site d'injection (7 % vs 1 %). Certaines de ces différences de fréquence peuvent être attribuées au nombre supérieur et à la plus longue durée des traitements combinés de paclitaxel/trastuzumab par rapport au paclitaxel en monothérapie. L'incidence des événements graves a été similaire dans le groupe paclitaxel/trastuzumab et paclitaxel en monothérapie.

Lorsque la doxorubicine a été administrée en combinaison avec du paclitaxel dans le traitement du cancer du sein métastatique, **des anomalies de la contractilité cardiaque** ( $\geq 20\%$  de réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche) ont été observés chez 15% des patients vs 10% dans le protocole FAC standard. **L'insuffisance cardiaque congestive** a été observée chez < 1% des patients, aussi bien dans le bras paclitaxel/doxorubicine que dans le bras FAC standard. L'administration de trastuzumab en association avec du paclitaxel chez les patients précédemment traités avec des anthracyclines a entraîné une augmentation de la fréquence et de la sévérité des **dysfonctionnements cardiaques** (New York Heart Association (NYHA) Classe I/II 10 % vs 0 %; NYHA Classe III/IV 2 % vs 1 %) comparativement aux patients traités avec du paclitaxel en monothérapie et a été fatale dans de rares cas (voir Résumé des Caractéristiques du Produit du trastuzumab). A l'exception de quelques rares cas, tous les patients ont réagi à un traitement médical approprié.

Une **pneumonie radique** a été rapportée chez des patients recevant une radiothérapie concomitante.

#### Sarcome de Kaposi associé au SIDA

Sur la base d'une étude clinique réalisée chez 107 patients, à l'exception des effets indésirables hématologiques et hépatiques (voir plus loin), la fréquence et la sévérité des effets indésirables ont, le plus souvent, été similaires entre les patients atteints de SK et les patients traités par paclitaxel en monothérapie pour d'autres tumeurs solides.

**Affections hématologiques et du système lymphatique:** la myélosuppression a été la principale toxicité dose-limitante. La neutropénie a été la toxicité hématologique la plus importante. Pendant la première cure de traitement, on a observé une neutropénie sévère ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) chez 20 % des patients. Sur l'ensemble de la période de traitement, une neutropénie sévère a été constatée chez 39 % des patients. La neutropénie a persisté plus de 7 jours chez 41 patients et 30-35 jours chez

8 % des patients. La neutropénie a régressé dans les 35 jours chez tous les patients qui ont été suivis. L'incidence de la neutropénie de grade 4 pendant  $\geq 7$  jours a été de 22 %.

La fièvre neutropénique associée au paclitaxel a été rapportée chez 14 % des patients et dans 1,3 % des cures de traitement. Trois épisodes septiques (2,8 %) pendant l'administration de paclitaxel ont été fatals et ont été associés au médicament.

Une thrombocytopénie a été observée chez 50 % des patients et a été sévère ( $< 50 \times 10^9/l$ ) chez 9 % d'entre eux. Chez 14 % seulement de ces patients, le nombre de plaquettes a baissé  $< 75 \times 10^9/l$  au moins une fois pendant le traitement. Des épisodes hémorragiques associés au paclitaxel ont été rapportés chez  $< 3$  % des patients mais ils étaient localisés.

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

**Affections hépatobiliaires:** chez les patients ayant une fonction hépatique normale avant le traitement ( $> 50$  % des patients traités avec des inhibiteurs de la protéase), on a noté respectivement 28 %, 43 % et 44 % d'augmentation de la bilirubine, de la phosphatase alcaline et de l'ASAT (SGOT). Pour chacun de ces paramètres, les augmentations ont été considérées comme 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 via :

**Belgique :** l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou (site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be); e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)).

**Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé  
Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

#### **4.9 Surdosage**

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage par paclitaxel.

En cas de surdosage, le patient doit être étroitement surveillé. Le traitement doit être orienté vers les toxicités principales anticipées, qui sont la myélosuppression, la neuropathie périphérique et la mucosite.

Chez les patients pédiatriques, un surdosage peut être associé à une toxicité aiguë de l'éthanol.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antinéoplasiques/taxanes

Code ATC : L01C D01

#### Mécanisme d'action

Le paclitaxel est un nouvel agent anti-microtubules qui stimule l'assemblage des microtubules à partir des dimères de tubuline et stabilise les microtubules en empêchant leur dépolymérisation.

Cette stabilité inhibe la réorganisation dynamique normale du réseau des microtubules qui est essentielle pour les fonctions cellulaires vitales pendant l'interphase et la mitose. De plus, le paclitaxel induit la formation de groupements ou faisceaux anormaux de microtubules pendant toute la durée du cycle cellulaire et la constitution de multiples astres de microtubules pendant la mitose.

#### Efficacité et sécurité cliniques

Dans le traitement en première intention du carcinome de l'ovaire, la sécurité et l'efficacité du paclitaxel ont été évaluées dans deux grands essais randomisés et contrôlés (comparateur : cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup> + cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup>).

Dans l'essai Intergroup (BMS CA 139-209) plus de 650 patientes présentant un carcinome primitif de l'ovaire de stade II<sub>b-c</sub>, III ou IV ont reçu un maximum de 9 cures de traitement par paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> pendant 3 heures) suivi de cisplatine (75 mg/m<sup>2</sup>) ou le traitement de contrôle. La deuxième grande étude clinique (GOG111 / B-MS CA139-022) a évalué un maximum de 6 cycles de traitement par paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> pendant 24 heures) associé au cisplatine (75 mg/m<sup>2</sup>) ou le traitement de contrôle chez plus de 400 patientes présentant un carcinome primitif de l'ovaire de stade III ou IV avec tumeur résiduelle > 1 cm après laparotomie à visée diagnostique ou présentant des métastases distantes. Bien que les deux posologies différentes n'aient pas été directement comparées entre eux, les patientes des deux essais avec le paclitaxel et le cisplatine ont eu un taux de réponse significativement supérieur, des temps jusqu'à progression et temps de survie plus longs comparés aux patientes ayant reçu le traitement standard. Comparativement aux patientes présentant un carcinome de l'ovaire avancé ayant reçu un traitement de cyclophosphamide /cisplatine, chez les patientes traitées par perfusion de 3 heures de paclitaxel/cisplatine, on a noté un plus grand nombre de cas de neurotoxicité et d'arthralgies/myalgies mais, par contre, une diminution de la myélosuppression.

Dans le traitement adjuvant du carcinome du sein, 3.121 patients ayant un carcinome du sein avec envahissement ganglionnaire positif ont reçu un traitement adjuvant de paclitaxel ou n'ont pas reçu de chimiothérapie après quatre cures de doxorubicine et de cyclophosphamide (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Le suivi médian a été de 69 mois. Dans l'ensemble, les patients sous paclitaxel ont enregistré une réduction significative de 18% du risque de récurrence de la maladie par rapport aux patients ayant reçu uniquement une CA (p = 0,0014), et une réduction significative de 19% du risque de mortalité (p = 0,0044) par rapport aux patients ayant reçu uniquement une CA. Des analyses rétrospectives montrent un bénéfice dans tous les sous-groupes de patients. Chez les patients atteints de tumeurs avec récepteur hormonal négatif/inconnu, la réduction du risque de récurrence a été de 28% (IC à 95%: 0,59-0,86). Dans le sous-groupe des patients ayant des tumeurs récepteurs hormonaux positives, la réduction du risque de récurrence de la maladie a été de 9% (IC à 95%: 0,78-1,07). Le projet de l'étude n'étudiait toutefois pas l'effet d'une thérapie AC prolongée au-delà de 4 cures. Il ne peut pas être exclu, sur la seule base de cette étude, que les effets observés pourraient être partiellement dus à la différence de durée de la chimiothérapie entre les deux bras (CA 4 cures; AC + paclitaxel 8 cures). Pour cette raison, le traitement adjuvant par paclitaxel doit être considéré comme une alternative à une thérapie AC prolongée.

Dans une deuxième grande étude clinique évaluant le traitement adjuvant du carcinome du sein avec envahissement ganglionnaire positif au moyen d'un projet similaire, 3.060 patients ont été randomisés et ont reçu ou n'ont pas reçu quatre cures de paclitaxel à une dose supérieure de 225 mg/m<sup>2</sup> après quatre cures de CA (NSABP B-28, BMS CA139-270). A une période de suivi médiane de 64 mois, les patients sous paclitaxel avaient enregistré une réduction significative de 17% du risque de récurrence de la maladie par rapport aux patients ayant reçu uniquement la CA (p = 0,006) ; le traitement par paclitaxel a été associé à une réduction du risque de mortalité de 7% (IC à 95%: 0,78-1,12). Toutes les analyses de sous-groupe ont donné des résultats en faveur du bras paclitaxel. Dans cette étude, les patients atteints d'une tumeur avec récepteur hormonal positif ont enregistré 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 du risque de récurrence de la maladie a été de 10% (IC à 95%: 0,7-1,11).

Dans le traitement de première intention du carcinome du sein métastatique, l'efficacité et la sécurité du paclitaxel ont été évaluées dans deux essais pivots de phase III, randomisés, contrôlés et ouverts.

Dans la première étude (BMS CA139-278), la combinaison du bolus de doxorubicine (50 mg/m<sup>2</sup>) suivie après 24 heures de paclitaxel (220 mg/m<sup>2</sup> par perfusion de 3 heures) (AT), a été comparée au protocole FAC standard (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicine 50 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>), administrés tous deux toutes les trois semaines pendant huit cures. Cette étude randomisée a enrôlé 267 patients atteints du carcinome du sein métastatique qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie antérieure, ou n'avaient reçu qu'une chimiothérapie adjuvante sans anthracycline. Les résultats ont montré une différence significative du délai de progression chez les patients sous AT par rapport aux patients ayant reçu le protocole FAC (8,2 vs 6,2 mois; p = 0,029). La durée médiane de survie était en faveur du schéma paclitaxel/doxorubicine vs FAC (23,0 vs 18,3 mois; p = 0,004). Dans le bras de traitement AT et FAC, respectivement 44% et 48% des patients avaient reçu une chimiothérapie de suivi incluant des taxanes dans 7% et 50% respectivement. Le taux de réponse globale a aussi été significativement plus élevé dans le bras AT que dans le bras FAC (68% vs 55%). Des réponses complètes ont été observées chez 19% des patients du bras paclitaxel/doxorubicine vs 8% des patients du bras FAC. Tous les résultats d'efficacité ont été ensuite confirmés par une revue indépendante en aveugle.

Dans la deuxième étude, l'efficacité et la sécurité de la combinaison de paclitaxel et de trastuzumab ont été évaluées dans une analyse de sous-groupe planifiée (carcinome du sein métastatique chez des patients ayant déjà été traités avec des anthracyclines en traitement adjuvant) de l'étude HO648g. L'efficacité de l'association de trastuzumab et de paclitaxel n'a pas été prouvée chez les patients qui n'avaient pas préalablement reçu de traitement adjuvant avec des anthracyclines. L'association de trastuzumab (4 mg/kg en dose de charge et ensuite 2 mg/kg toutes les semaines) et de paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) par perfusion de 3 heures toutes les trois semaines a été comparée à du paclitaxel en monothérapie (175 mg/m<sup>2</sup>) par perfusion de 3 heures toutes les trois semaines chez 188 patients atteints d'un carcinome du sein métastatique avec surexpression du HER-2 (2+ ou 3+, évaluation par une méthode immunohistochimique) et préalablement traités avec des anthracyclines. Le paclitaxel a été administré toutes les trois semaines pendant au moins 6 cures tandis que le trastuzumab a été administré une fois par semaine jusqu'à la progression de la maladie. L'étude a démontré un avantage significatif en faveur de l'association paclitaxel/trastuzumab en ce qui concerne le délai de progression (6,9 par rapport à 3,0 mois), le taux de réponse (41 % par rapport à 17 %) et la durée de la réponse (10,5 par rapport à 4,5 mois) par rapport au paclitaxel en monothérapie. La toxicité la plus significative observée dans l'association paclitaxel/trastuzumab a été le dysfonctionnement cardiaque (voir rubrique 4.8).

Dans le traitement du carcinome bronchique non à petites cellules très avancé, le paclitaxel à 175 mg/m<sup>2</sup> suivi de cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> a été évalué dans deux essais de phase III (367 patients avec traitement par paclitaxel). Ces deux essais étaient randomisés, l'un a comparé le paclitaxel à un traitement par 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine; dans l'autre essai, le paclitaxel a été comparé à du téniposide à 100 mg/m<sup>2</sup> suivi de cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> (367 patients dans le groupe de contrôle). Les résultats de ces deux essais ont été similaires. En ce qui concerne le principal critère d'évaluation, la mortalité, on n'a noté aucune différence significative entre le traitement par paclitaxel et la thérapie de contrôle (survie médiane de 8,1 et 9,5 mois pour les groupes sous paclitaxel et 8,6 et 9,9 mois pour les groupes de contrôle). En ce qui concerne le délai médian de progression de la maladie, on n'a pas noté de différence significative non plus entre les deux traitements. Il a été observé un bénéfice significatif en termes de taux de réponse clinique. Les

données relatives à la qualité de vie suggèrent également un avantage en faveur du traitement de paclitaxel au niveau de la perte d'appétit et prouvent clairement le désavantage du paclitaxel au niveau de la neuropathie périphérique ( $p < 0,008$ ) en cas de traitement combiné.

En ce qui concerne le traitement du SK associé au SIDA, l'efficacité et la sécurité du paclitaxel ont été étudiées dans une étude non comparative menée chez des patients présentant un SK avancé, préalablement traité par chimiothérapie systémique. Le principal critère d'évaluation était la meilleure réponse tumorale. Sur les 107 patients, 63 ont été considérés comme résistants aux anthracyclines liposomales. Ce sous-groupe a été considéré comme constituant la population la plus importante en ce qui concerne l'efficacité. Les résultats généraux de réussite (réponse complète/partielle) après 15 cures de traitement ont été de 57 % (intervalle de confiance (IC) 44 – 70 %) chez les patients résistants aux anthracyclines liposomales. Plus de 50 % des réponses ont été observées après les trois premières cures. Chez les patients résistants aux anthracyclines liposomales, la réponse a été comparable à celle observée chez les patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteurs de la protéase (55,6 %) et chez ceux ayant reçu un inhibiteur de la protéase 2 mois au moins avant le traitement par paclitaxel (60,9 %). Le délai médian de progression dans la population la plus importante a été de 468 jours (IC à 95 % 257- non estimable). La survie médiane n'a pas pu être calculée mais le seuil le plus bas à 95 % a été de 617 jours chez les patients de la population la plus importante.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

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

La pharmacocinétique du paclitaxel a été déterminée après une période de perfusion de 3 heures et de 24 heures et des doses de 135 et 175 mg/m<sup>2</sup>. La demi-vie terminale moyenne se situait entre 3,0 et 52,7 heures et en moyenne, la clairance corporelle totale, dérivée d'un modèle non compartimental, se situait entre 11,6 et 24,0 l/h/m<sup>2</sup>. La clairance corporelle totale semble diminuer lorsque les concentrations plasmatiques de paclitaxel sont plus élevées. Son volume moyen de distribution à l'état d'équilibre se situait entre 198 et 688 l/m<sup>2</sup>, ce qui indique l'importance de la diffusion extravasculaire et/ou de la liaison tissulaire du paclitaxel. Lors d'une perfusion de 3 heures, une augmentation de dose a entraîné une pharmacocinétique non linéaire. Avec une augmentation de 30 % des doses, de 135 mg/m<sup>2</sup> à 175 mg/m<sup>2</sup>, la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) et de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps ( $ASC_{0-\infty}$ ) ont augmenté de respectivement 75 % et 81%.

La variabilité intra-individuelle en matière d'exposition systémique au paclitaxel était minimale. Aucune accumulation du paclitaxel n'a été mise en évidence lors de son administration en cures multiples.

### Distribution

Les études *in vitro* sur la liaison aux protéines sériques ont montré que le taux de liaison protéique moyen du paclitaxel est de 89-98%. La présence de cimétidine, de ranitidine, de dexaméthasone ou de diphénhydramine n'a pas influencé la fixation protéique du paclitaxel.

### Biotransformation et élimination

La distribution et le métabolisme du paclitaxel chez l'homme n'ont pas encore été entièrement élucidés. La valeur d'élimination cumulée du paclitaxel inchangé dans l'urine est de 1,3 à 12,6 % de la dose moyenne, ce qui indique une importante clairance extra-rénale. Le métabolisme

hépatique et l'élimination biliaire semblent constituer le principal mécanisme d'élimination du paclitaxel.

Le paclitaxel est principalement métabolisé par les enzymes du cytochrome P450. Après administration de paclitaxel radiomarqué, la radioactivité retrouvée au niveau des fèces correspond à une excrétion moyenne de 26% sous forme de 6 $\alpha$ -hydroxypaclitaxel, 2 % sous forme de 3'-p-hydroxypaclitaxel et 6 % sous forme de 6 $\alpha$ -3'-p-dihydroxypaclitaxel. La formation des métabolites hydroxylés est catalysée respectivement par le CYP2C8, le CYP3A4 et aussi bien le CYP2C8 que le CYP3A4. L'effet d'un dysfonctionnement rénal ou hépatique sur l'élimination du paclitaxel après une perfusion de 3 heures n'a pas été étudié. Les paramètres pharmacocinétiques obtenus chez un patient hémodialysé qui avait reçu une perfusion de 3 heures de paclitaxel à une dose de 135 mg/m<sup>2</sup> ont été équivalents à ceux observés chez les patients non dialysés.

Après administration intraveineuse d'une dose de 100 mg/m<sup>2</sup> par perfusion de 3 heures à 19 patients SK, la C<sub>max</sub> moyenne a été de 1530 ng/ml (fourchette entre 761 – 2.860 ng/ml) et l'ASC moyenne a été de 5.619 ng/h/ml (fourchette 2.609 – 9.428 ng/h/ml). La clairance a été de 20,6 l/h/m<sup>2</sup> (fourchette 11-38) et le volume de distribution de 291 l/m<sup>2</sup> (fourchette 121-638). La demi-vie terminale a été en moyenne de 23,7 heures (fourchette 12 - 33).

Dans des essais cliniques dans lesquels du paclitaxel et de la doxorubicine ont été administrés en même temps, la distribution et l'élimination de la doxorubicine et de ses métabolites ont été prolongées. Quand le paclitaxel a été donné immédiatement après la doxorubicine, plutôt qu'à 24 heures d'intervalle, l'exposition plasmatique totale à la doxorubicine a été de 30% supérieure.

Si vous voulez utiliser le paclitaxel en combinaison avec d'autres thérapies, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du cisplatine, de la doxorubicine ou du trastuzumab pour de plus amples informations concernant l'utilisation de ces médicaments.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

L'administration de paclitaxel avant ou pendant l'accouplement a altéré la fertilité des rats mâles et femelles. Le paclitaxel a également fait baisser l'indice de fertilité et de reproduction et augmenter l'embryotoxicité et la fœtotoxicité.

Le potentiel carcinogène du paclitaxel n'a pas été étudié. Sur la base de son mécanisme d'action pharmacodynamique, le paclitaxel est toutefois potentiellement cancérigène et génotoxique. Plusieurs systèmes de tests *in vitro* et *in vivo* chez les mammifères ont montré que le paclitaxel était aussi mutagène.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Ricinoléate de macroglycérol (huile de ricin polyoxyéthylée)  
Ethanol (anhydre)  
Acide citrique (anhydre)

### 6.2 Incompatibilités

Ricinoléate de macroglycérol (l'huile de ricin polyoxyéthylée) peut entraîner une libération de phtalate (DEHP [di(2-éthylhexyl)phtalate]) à partir des récipients en chlorure de polyvinyle (PVC) plastifié en quantités croissantes avec le temps et la concentration. Pour cette raison, la

préparation, la conservation et l'administration du paclitaxel doivent se faire dans des récipients ne contenant pas de PVC, notamment en verre, polypropylène ou polyoléfine.

### 6.3 Durée de conservation

2 ans (dans son emballage destiné à la vente)

Après dilution, la stabilité chimique et la stabilité physique après ouverture restent assurées pendant :

<b>Diluant</b>	<b>Concentration finale</b>	<b>Conditions de conservation</b>	<b>Délai</b>
Chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%) solution pour perfusion	0,3 mg/ml et 1,2 mg/ml	2-8 °C à l'abri de la lumière, dans des poches non-PVC (polyoléfine).	28 jours
Glucose 50 mg/ml (5%) solution pour perfusion	0,3 mg/ml et 1,2 mg/ml	2-8 °C à l'abri de la lumière, dans des poches non-PVC (polyoléfine).	14 jours
Chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%) solution pour perfusion	0,3 mg/ml et 1,2 mg/ml	25 °C dans des conditions d'éclairage normales dans des poches non-PVC (polyoléfine)	72 heures
Glucose 50 mg/ml (5%) solution pour perfusion	0,3 mg/ml et 1,2 mg/ml	25 °C dans des conditions d'éclairage normales dans des poches non-PVC (polyoléfine)	72 heures
Glucose 50 mg/ml (5%) et chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) solution pour perfusion	0,3 mg/ml et 1,2 mg/ml	25 °C dans des conditions d'éclairage normales dans des poches non-PVC (polyoléfine)	72 heures
Solution de Ringer avec glucose 50 mg/ml (5%)	0,3 mg/ml et 1,2 mg/ml	25 °C dans des conditions d'éclairage normales dans des poches non-PVC (polyoléfine)	72 heures

Bien que ce produit contient de l'éthanol, il ne peut pas être considéré comme l'assurance de l'intégrité microbiologique.

D'un point de vue microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation après ouverture et avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C sauf si la reconstitution/dilution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Après la première utilisation et après plusieurs ponctions avec une aiguille pour aspirer du produit, le concentré non utilisé conserve sa stabilité microbiologique, chimique et physique s'il est conservé à une température inférieure à 25 °C, protégé de la lumière et pendant maximum 28 jours. Toutes les autres durées et conditions de conservation après ouverture relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Dans son emballage destiné à la vente : à conserver le flacon à une température ne dépassant pas 25 °C. A conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

La congélation n'a pas d'effet défavorable sur le produit. Dans le produit congelé, il peut y avoir formation d'un précipité qui doit normalement se dissoudre à nouveau à température ambiante avec ou sans agitation. Si la solution demeure trouble ou si un précipité insoluble est observé, le flacon doit être jeté.

Après première utilisation ou dilution, voir rubrique 6.3.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Présentation de 30 mg/5 ml

Un flacon de 10 ml en verre transparent de type I, muni d'un bouchon et scellé par un sceau en aluminium et un couvercle rabattable. Chaque flacon de la présentation de 30 mg contient 5 ml de solution à diluer. Chaque conditionnement contient 1 flacon.

Présentation de 100 mg/16,7 ml

Un flacon de 20 ml en verre transparent de type I, muni d'un bouchon et scellé par un sceau en aluminium et un couvercle rabattable. Chaque flacon de la présentation de 100 mg contient 16,7 ml de solution à diluer. Chaque conditionnement contient 1 flacon.

Présentation de 150 mg/25 ml

Un flacon de 30 ml en verre transparent de type I, muni d'un bouchon et scellé par un sceau en aluminium et un couvercle rabattable. Chaque flacon de la présentation de 150 mg contient 25 ml de solution à diluer. Chaque conditionnement contient 1 flacon.

Présentation de 300 mg/50 ml

Un flacon de 50 ml en verre transparent de type I, muni d'un bouchon et scellé par un sceau en aluminium et un couvercle rabattable. Chaque flacon de la présentation de 300 mg contient 50 ml de solution à diluer. Chaque conditionnement contient 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

*Manipulation* : le paclitaxel est un anticancéreux cytotoxique qui exige de la prudence lors de sa manipulation. Sa dilution doit être effectuée par du personnel expérimenté, dans des conditions d'asepsie et dans un local spécialement conçu à cet effet. Des gants de protection doivent être portés. Il faut éviter tout contact du paclitaxel avec la peau et les muqueuses.

En cas de contact de la solution de paclitaxel avec la peau, laver la peau immédiatement et abondamment à l'eau et au savon. Le contact avec la peau peut provoquer des picotements, des brûlures et des rougeurs. En cas de contact avec les muqueuses, rincer abondamment à l'eau. Après inhalation, des cas de dyspnée, de douleurs thoraciques, de brûlures à la gorge et de nausées ont été rapportés.

*Préparation pour administration IV :*

Pendant la dilution du concentré pour perfusion, ne pas utiliser d'aiguilles cytotostatiques de dispensation ou de systèmes analogues munis de crochets avec les flacons de paclitaxel étant donné qu'ils peuvent provoquer l'enfoncement du bouchon du flacon et entraîner ainsi la perte de l'intégrité stérile de la solution.

Le paclitaxel doit être dilué dans des conditions d'asepsie avant perfusion en une solution prête à l'emploi pour perfusion (0,3 à 1,2 mg/ml) à l'aide d'une des solutions suivantes :

- Chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) solution pour perfusion,
- Glucose 50 mg/ml (5 %) solution pour perfusion,
- Glucose 50 mg/ml et chlorure de sodium 9 mg/ml solution pour perfusion, ou
- Solution de Ringer avec glucose 50 mg/ml (5%).

Après dilution, les perfusions sont prêtes à l'emploi pour une utilisation unique.

Conservation de la perfusion prête à l'emploi : voir rubrique 6.3.

La perfusion prête à l'emploi doit être contrôlée visuellement afin de dépister des particules ou une décoloration.

Après dilution, les solutions peuvent présenter une certaine turbidité attribuée à la formulation à laquelle la filtration ne permet pas de remédier. Cette turbidité ne porte pas atteinte à la capacité du produit. La solution pour perfusion doit être administrée par le biais d'une tubulure munie d'une membrane filtrante à micropores d'un diamètre  $\leq 0,22$  micron. Aucune perte notable d'activité n'a été constatée lors d'une perfusion simulée à l'aide d'un cathéter équipé d'une membrane filtrante à micropores (0,22 micron).

De rares cas de précipité ont été rapportés pendant des perfusions au paclitaxel, le plus souvent en fin de période de perfusion de 24 heures. Pour diminuer le risque de précipité, le paclitaxel doit être administré le plus rapidement possible après dilution et il convient d'éviter toute vibration ou agitation excessives. Pendant la perfusion, il convient de vérifier régulièrement l'aspect de la solution et en cas d'apparition d'un précipité, la perfusion doit être arrêtée.

Pour minimiser l'exposition du patient au DEHP qui pourrait fuir des poches de perfusion, trousse ou autres instruments médicaux en PVC plastifié, les solutions de paclitaxel dilué doivent être conservées dans des flacons sans PVC (verre, polypropylène) ou des poches en plastique (polypropylène, polyoléfine) et administrées en utilisant des trousse d'administration en polyéthylène. L'utilisation de systèmes de filtres incorporant des entrées et/ou sorties courts en PVC plastifié n'a pas entraîné de fuite significative de DEHP.

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

1. Une chambre de protection doit être utilisée et des gants de protection ainsi qu'une blouse de protection doivent être portés. Si aucune chambre de protection n'est disponible, un masque et des lunettes de protection doivent être portés.
2. Les femmes enceintes ou en âge de procréer ne peuvent pas manipuler ce produit.
3. Les récipients ouverts, tels que les flacons d'injection et les flacons de perfusion, ainsi que les canules, seringues, cathéters, tubes utilisés et les résidus de cytotostatiques doivent être considérés comme des DÉCHETS DANGEREUX et doivent être éliminés conformément aux directives locales pour le traitement des DÉCHETS DANGEREUX.

4. Suivez les instructions ci-dessous en cas de déversement:

- des vêtements de protection doivent être portés
- le verre cassé doit être ramassé et placé dans le conteneur pour DÉCHETS DANGEREUX.
- les surfaces contaminées doivent être correctement rincées avec d'abondantes quantités d'eau froide
- les surfaces rincées doivent ensuite être essuyées soigneusement et les chiffons utilisés pour l'essuyage doivent être éliminés en tant que DÉCHETS DANGEREUX.

5. En cas de contact du paclitaxel avec la peau, la surface doit être abondamment rincée à l'eau courante puis lavée avec de l'eau et du savon. En cas de contact avec les muqueuses, lavez soigneusement les surfaces touchées avec de l'eau. Si vous ressentez une gêne, contactez un médecin.

6. En cas de contact du paclitaxel avec les yeux, lavez-les soigneusement avec d'abondantes quantités d'eau froide. Contactez immédiatement un ophtalmologue.

Elimination : Tous les objets utilisés dans la préparation, l'administration, la perfusion ou qui ont été en contact avec le paclitaxel d'une autre façon, doivent être placés dans un conteneur de sécurité adéquat et éliminés conformément aux procédures locales d'élimination des déchets cytotoxiques.

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

Hospira Benelux BV  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

#### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Paclitaxel Hospira 6 mg/ml solution à diluer pour perfusion

30 mg/5 ml : BE 279632

100 mg/16,7 ml : BE 279605

150 mg/25 ml : BE 279614

300 mg/50 ml : BE 279623

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

A. date de première autorisation : 30/01/2006

B. date de dernier renouvellement: 30/01/2011

#### **10. DATE DE DERNIERE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 01/2026