

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

**PACLITAXEL POUR INJECTION
(PACLITAXEL)
6MG/ML**

Norme de Biolyse Pharma

AGENT ANTINÉOPLASIQUE

DATE DE PRÉPARATION: SEPTEMBRE 2001

DATE DE RÉVISION: AOUT, 2013

NUMÉRO DE CONTRÔLE: 160038

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

PACLITAXEL POUR INJECTION

(Paclitaxel)

6mg/mL

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

AGENT ANTINÉOPLASIQUE

LE PACLITAXEL POUR INJECTION (PACLITAXEL) DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ SOUS LA SURVEILLANCE D'UN MÉDECIN EXPÉRIMENTÉ DANS LA CHIMIOTHÉRAPIE DES NÉOPLASIES.

LES PATIENTS RECEVANT PACLITAXEL POUR INJECTION DEVRAIENT PRÉALABLEMENT ÊTRE TRAITÉS AVEC DES CORTICOSTÉROÏDES, DES ANTIHISTAMINIQUES ET DES ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS H₂ (COMME LA DEXAMÉTHASONE, LA DIPHÉNHYDRAMINE, LA CIMETIDINE OU LA RANITIDINE) AFIN DE MINIMISER LES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ (VOIR LA SECTION POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). LES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ GRAVES, CARACTÉRISÉES PAR LA DYSPNÉE ET L'HYPOTENSION REQUÉRANT UN TRAITEMENT, L'ANGI-ŒDÈME ET L'URTICAIRE GÉNÉRALISÉE SE SONT MANIFESTÉES CHEZ LES PATIENTS QUI ONT REÇU DU PACLITAXEL. CES RÉACTIONS SONT PROBABLEMENT À MÉDIATION HISTAMINIQUE. DE RARES RÉACTIONS FATALES ONT ÉTÉ RAPPORTÉES MALGRÉ UNE PRÉMÉDICATION. LES PATIENTS QUI PRÉSENTENT DES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ SÉVÈRES AU PACLITAXEL NE DOIVENT PAS ÊTRE EXPOSÉS DE NOUVEAU AU MÉDICAMENT.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

LE PACLITAXEL POUR INJECTION (paclitaxel) est un nouvel agent qui agit contre les micro-tubules en favorisant l'assemblage des dimères de la tubuline en microtubules et stabilise ces derniers en prévenant leur dépolymérisation. *In vitro*, le paclitaxel a démontré une activité cytotoxique contre une grande variété de lignées cellulaires tumorales autant chez l'humain que chez les rongeurs. En stabilisant les micro-tubules, le paclitaxel inhibe la réorganisation dynamique normale du réseau des microtubules essentielle à l'interphase vital et les fonctions mitotique cellulaire. Par ailleurs, le paclitaxel provoque des cytosquelettes inhabituels caractérisés par des faisceaux discrets de microtubules et par la formation d'asters fusiformes anormaux pendant la mitose.

In vitro, le paclitaxel a démontré une activité cytotoxique contre une grande variété de lignées cellulaires tumorales autant chez l'humain que chez les rongeurs.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du paclitaxel a été évaluée en fonction d'un vaste éventail de doses, allant jusqu'à 300 mg/m², et à des intervalles de perfusion se situant entre 3 et 24 heures. Suite à l'administration intraveineuse du paclitaxel, les concentrations plasmatiques ont présenté un déclin biphasique. Le déclin initial rapide correspond à une répartition dans les compartiments périphériques et à l'élimination du médicament. Cette dernière phase est dû, en partie, à l'écoulement relativement lent du paclitaxel provenant des compartiments périphériques. Chez les patients ayant reçu des doses allant de 135 à 175 mg/m², administrées en perfusion sur 3 à 24 heures, les valeurs moyennes de la demi-vie terminale se sont situées entre 3.0 et 52.7 heures et celles de l'élimination corporelle totale du paclitaxel, entre 11.6 et 24.0 L/h/m². Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre s'est situé entre 227 et 688 L/m², ce qui indique une importante répartition extra vasculaire et/ou une liaison tissulaire.

Suite à la perfusion de 3 heures à une dose de 175 mg/m², la demi-vie terminale moyenne a été évaluée à 9.9 heures, l'élimination corporelle totale moyenne était à 12,4 L/h/m².

Dans les cas de traitements successifs, les variations du temps d'exposition systémique au paclitaxel ont été minimales, selon l'ASC (0- ∞) (aire sous la courbe); on n'a relevé aucune preuve d'accumulation de paclitaxel à la suite de multiples traitements.

La pharmacocinétique du paclitaxel s'est démontrée non linéaire. Il y a une augmentation notablement disproportionnée de la C_{max} et de la l'ASC lorsque la dose est accrue, accompagnée d'une diminution apparente de l'élimination totale, liée à la dose. Ces résultats sont le plus souvent observés chez les patients qui présentent des concentrations plasmatiques élevées de paclitaxel. Le processus de saturation pendant la distribution et l'élimination/métabolisme pourrait expliquer ces résultats.

In vitro, les études sur les liaisons aux protéines sériques humaines, utilisant le paclitaxel à des concentrations se situant entre 0.1 et 50 µg/ml, démontrent que le médicament se lie en moyenne à 89% et que la présence de cimétidine, ranitidine, dexaméthasone ou diphénhydramine n'affecte pas la liaison du paclitaxel aux protéines.

La distribution et l'élimination du paclitaxel *in vivo* n'ont pas été entièrement élucidées. Des concentrations élevées de paclitaxel et ses métabolites ont été signalés dans la bile de patients traités au paclitaxel. Chez les patients ayant reçu des doses allant de 15 à 275 mg/m² administrées en perfusions sur 11-,6-, et 24 heures, les valeurs moyennes cumulatives du médicament évacué sous forme inchangée dans l'urine se sont situées entre 1.3% (±0.5%) à 12.6% (±16.2%) de la dose, ce qui indique une élimination importante non rénale. Les effets d'un dysfonctionnement rénale ou hépatique sur l'élimination du paclitaxel n'ont pas été entièrement élucidés.

Études cliniques

Cancer du sein

L'innocuité ainsi que l'efficacité du paclitaxel ont été évalués chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique résistant aux traitements habituels dans une étude multicentre, non randomisée, de phase II. Les patients ont reçu 175 mg/m² de PACLITAXEL POUR INJECTION en infusion continue durant 3 heures à toutes les 3 semaines. Dans les cas de toxicité les doses ont été réduites de 175 mg/m² à 135 mg/m² et 100 mg/m². Dans l'absence de toxicité les doses ont été augmentées jusqu'à 200 mg/m². Un total de 36 patients a été évalué pour l'innocuité, et 27 pour l'efficacité. Un taux de réponse de 27% a été observé chez la totalité des patients avec un taux de réponse complète rapporté à 4%, 19% de réponse partielle, 51% de maladie stable et une progression de la maladie rapportée à 26%. La durée de la réponse a été évaluée chez 22 patients avec une médiane de la durée de progression à 83 jours. Le médian de survie pour tout les patients enregistrés et évaluables a été 102 jours et 231 jours, respectivement.

Cancer du poumon

L'innocuité ainsi que l'efficacité du PACLITAXEL POUR INJECTION a été évaluée chez des patients atteints d'un cancer du poumon métastatique non à petites cellules ou étendu, n'étant pas sujet aux traitements curatifs, dans une étude de centre multiple, non randomisée, de phase II. Les patients ont reçu 175 mg/m² à 200 mg/m² de PACLITAXEL POUR INJECTION en infusion continue durant 3 heures à toutes les 3 semaines. Dans l'absence de toxicité les doses ont été augmentées jusqu'à 200 mg/m² et 225 mg/m². Un total de 60 patients atteints d'un cancer du poumon métastatique non à petites cellules ou étendu a été enregistré dans cette étude. Le taux de réponse pour la totalité des patients enregistrés a été rapporté à 25%. La durée de la réponse a été évaluée chez 52 patients à 125 jours. Le médian de survie pour tous les patients enregistrés et évaluables a été 204 et 237 jours, respectivement.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le PACLITAXEL POUR INJECTION (paclitaxel) est indiqué dans le traitement du cancer du sein ou du poumon tel que décrit ci-dessous:

Cancer du sein

Traitement de deuxième intention du cancer métastatique du sein, après échec du traitement standard.

Cancer du poumon

Traitement de première intention du cancer métastatique du poumon non à petites cellules ou étendu n'étant pas sujet aux traitements curatifs par radiothérapie.

CONTRE-INDICATIONS

Le PACLITAXEL POUR INJECTION (paclitaxel) est contre-indiqué pour les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité sévère au paclitaxel ou toutes autres médications qui renferment du Cremophor EL® (huile de ricin polyoxyéthylrique).

Le PACLITAXEL POUR INJECTION ne devrait pas être administré à des patients présentant une neutropénie grave ($<1,500$ cellules/mm³).

MISES EN GARDE

Le PACLITAXEL POUR INJECTION (paclitaxel) doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des agents de chimiothérapie des néoplasies.

Le PACLITAXEL POUR INJECTION doit être administré sous forme de perfusion diluée. Les patients recevant le PACLITAXEL POUR INJECTION devraient préalablement être traités avec des corticostéroïdes, des antihistaminiques et des antagonistes des récepteurs H₂ (tel que la dexaméthasone, la diphenhydramine, la cimétidine ou la ranitidine) afin de minimiser les réactions d'hypersensibilité (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). L'anaphylaxie et des réactions d'hypersensibilité graves, caractérisées par la dyspnée et l'hypotension requérant un traitement, l'angi-œdème et l'urticaire généralisée se sont manifestés chez les patients qui ont reçu du paclitaxel. Ces réactions sont probablement à médiation histaminique. On retrouve rapportés dans la littérature des cas de réactions fatales malgré une prémédication. Les patients qui présentent des réactions d'hypersensibilité sévères au PACLITAXEL POUR INJECTION ne doivent pas être exposés de nouveau au médicament (voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Le paclitaxel ne devrait pas être administré aux patients présentant des taux initiaux de polynucléaires neutrophiles inférieurs à $1,500$ cellules/mm³. La myélosuppression (surtout la neutropénie) dépend de la dose et représente la toxicité limitant la dose. Le nadir des polynucléaires neutrophiles a été atteint après une durée de 11 jours. Il faut évaluer fréquemment les numérations globulaires tout au long du traitement avec le PACLITAXEL POUR INJECTION. Il ne faut pas entreprendre un traitement avec des doses subséquentes de PACLITAXEL POUR INJECTION avant le rétablissement du niveau des polynucléaires neutrophiles à $>1\ 500$ cellules/mm³ et le niveau des plaquettes à $> 100\ 000$ cellules/mm³ (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Des anomalies graves de la conduction cardiaque ont rarement été signalées au cours des traitements au paclitaxel. Si le patient présente des anomalies importantes de la conduction pendant l'administration, on devrait lui administrer le traitement approprié et exercer une surveillance par électrocardiogramme au cours d'un traitement au PACLITAXEL POUR INJECTION ultérieur (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Usage pendant la grossesse

Lorsqu'il est administré à une femme enceinte le PACLITAXEL POUR INJECTION peut s'avérer nocif pour le fœtus. Il a été démontré que le paclitaxel est embryotoxique et foeto-toxique chez les lapines et a diminué la fertilité chez les rats. On n'a effectué aucune étude chez la femme enceinte. On devrait recommander aux femmes en âge de procréer d'éviter la grossesse au cours du traitement au PACLITAXEL POUR INJECTION.

Mères allaitantes

La sécrétion du PACLITAXEL POUR INJECTIONS vers le lait maternel n'a pas été déterminée. L'allaitement devrait être discontinué pendant la durée du traitement au PACLITAXEL POUR INJECTION.

Usage pédiatrique

L'efficacité et l'innocuité du PACLITAXEL POUR INJECTION n'ont pas été établies chez les enfants.

PRÉCAUTIONS

Il faut éviter tout contact du concentré non dilué avec des dispositifs ou du matériel de chlorure de polyvinyle (CPV) plastifié destinés à la préparation des solutions de perfusion. Afin de réduire l'exposition du patient au plastifiant DEHP [(di-(2-éthylhexyl)phthalate] qui peut provenir d'un dispositif ou d'un sac de perfusion en PVC, il faudrait de préférence entreposer les solutions diluées de PACLITAXEL POUR INJECTION (paclitaxel) dans des flacons de verre et les administrer par des tubulures à revêtement de polyéthylène.

Cardio-vasculaire

L'hypotension, l'hypertension et la bradycardie ont été observés au cours de l'administration du PACLITAXEL POUR INJECTION (paclitaxel); dans la généralité des cas les patients sont sans symptôme et ne requièrent aucun traitement. Dans des cas sévères il sera peut être nécessaire d'interrompre ou discontinué la perfusion et ce à la discrétion du médecin traitant. Une surveillance fréquente des signes vitaux, particulièrement pendant la première heure d'infusion du PACLITAXEL POUR INJECTION est fortement recommandée. La surveillance cardiaque continue n'est pas nécessaire à moins que le patient présente des anomalies de conduction graves (voir les sections MISES EN GARDE, RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Système Nerveux

Bien que la neuropathie périphérique soit fréquente, l'apparition de symptôme grave est inhabituelle. Dans les cas de neuropathies modérées à graves, une réduction de 20% de la dose est recommandée pendant tous les traitements ultérieurs au PACLITAXEL POUR INJECTION (voir les sections RÉACTIONS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Fonction Hépatique

Il y a eu évidence que la toxicité du PACLITAXEL POUR INJECTION peut être accrue chez les patients ayant une fonction hépatique anormale. La précaution doit être exercée lorsqu'on administre le PACLITAXEL POUR INJECTION à des patients ayant un dysfonctionnement hépatique modéré à grave, et des ajustements de dose devront être considérés (voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Interaction Médicamenteuse

Le métabolisme du paclitaxel est catalysé par les isoenzymes cytochrome P450, CYP 3A4 et CYP 2C8. La précaution doit être exercée lorsqu'on administre le paclitaxel en association avec des substrats ou les inhibiteurs de ces isoenzymes.

Le Montelukast ne doit pas être pris avec le paclitaxel car il est connu "in vitro" comme étant un inhibiteur puissant de l'enzyme P450 2C8, il peut aussi minimiser la clearance métabolique des médicaments qui sont principalement métabolisés par l'entremise du 2C8.

Conduite/Opération de machinerie

En tenant compte que le PACLITAXEL POUR INJECTION contient de l'alcool éthylique, il faut considérer la possibilité du SNC ainsi que d'autres effets.

RÉACTION INDÉSIRABLES

L'incidence des réactions indésirables, indiquée dans le tableau ci-dessous, provient de dix études cliniques sur le cancer de l'ovaire et du sein, menées chez 812 patientes traitées à des doses se situant entre 135-300 mg/m²/jour, administrées en perfusion sur 3 heures ou sur 24 heures. Des données additionnelles d'un sous-groupe de 181 patients traités à des doses de 175 mg/m², administrées en perfusion de 3 heures sont aussi incluses dans la table ci-dessous.

SOMMAIRE DES RÉACTIONS INDÉSIRABLES			
		135 à 300 mg/m ² % de patients (N=812)	175 mg/m ² % de patients (N=181)
<u>Moelle osseuse</u>			
Neutropénie	< 2 000/mm ³	90	87
	< 500/mm ³	52	27
Leucopénie	< 4 000/mm ³	90	86
	< 1 000/mm ³	17	4
Thrombocytopénie	< 100 000 mm ³	20	6
	< 50 000 mm ³	7	1
Anémie	< 11 g/dL	78	62
	< 8 g/dL	16	6
Infections		30	18
Saignements		14	9
Transfusions de culots globulaires		25	13
Transfusions de culots globulaires (valeurs initiales normales)		12	6
Transfusions de plaquettes		2	0
<u>Réactions d'hypersensibilité</u>			
Toutes réactions confondues		41	40
Réactions graves		2	1
<u>Cardio-vasculaire</u>			
Bradycardie dans les trois heures suivant la perfusion		3	3
Hypotension dans les trois heures suivant la perfusion		12	11
Épisodes cardio-vasculaires sévères		1	2
<u>Anomalies électrocardiographiques</u>			
Tous les patients		23	13
Patients ayant des valeurs initiales normales		14	8
<u>Neuropathie périphérique</u>			
Tous symptômes		60	64
Symptômes graves		3	4
<u>Myalgie/Arthralgie</u>			
Tous symptômes		60	54
Symptômes graves		8	12
<u>Gastro-intestinal</u>			
Nausées et vomissements		52	44
Diarrhée		38	25
Inflammation de la muqueuse		31	20
<u>Alopécie</u>		87	93

<u>Fonction hépatique</u> (patients présentant des valeurs normales au départ)		
Elévations de la bilirubine	7	4
Elévations de la phosphatase alcaline	22	18
Elévations de l'AST	19	18
<u>Réactions au point d'injection</u>	13	4

L'innocuité a été évaluée selon une vaste étude randomisée (paclitaxel 135mg/m² pendant 24 heures avec cisplatine 75 mg/m² versus cyclophosphamide/cisplatine) chez 410 patients, dont 196 ont reçu du paclitaxel. L'association du paclitaxel et des platines n'a entraîné aucune modification pertinente sur le plan clinique du dossier d'innocuité du médicament lorsqu'on administre les doses recommandées.

Sommaires des données de perfusion de 3 heures à une dose de 175 mg/m²

Sauf si contrairement indiqué, les données suivantes sur l'innocuité du paclitaxel proviennent d'études cliniques de phase III menées chez soixante-deux sujets souffrant d'un cancer de l'ovaire et chez 199 sujets souffrant d'un cancer du sein, traités à une dose de 175 mg/m², administrée en perfusion de 3 heures. Tous les sujets ont reçu une prémédication visant à réduire les risques de réactions d'hypersensibilité. La myélosuppression et la neuropathie périphérique ont été les principaux effets indésirables reliés à la dose. La neutropénie a été moins fréquente lorsque le paclitaxel a été administré en perfusion sur 3 heures plutôt que sur 24 heures. En général, la neuropathie a été rapidement réversible et ne s'est pas aggravée lors des expositions cumulatives. La fréquence des symptômes neurologique augmente avec les expositions répétées. Aucune des toxicités observées n'a été reliée à l'âge.

Hématologie

La myélosuppression a été l'effet toxique le plus fréquent et le plus important du paclitaxel. Une neutropénie grave (<500 cellules/mm³) s'est manifestée chez 27% des patients, mais n'a pas été associée à des épisodes fébriles. On a signalé une neutropénie grave d'une durée de 7 jours ou plus chez seulement 1% des patients. La neutropénie n'a pas été plus fréquente ni plus grave chez les patients qui avaient préalablement reçu une radiothérapie et n'a pas semblé être influencée par la durée du traitement ou par l'exposition cumulative. Dix-huit pour cent des patients ont présenté une infection, sans qu'aucun ne soit d'issue fatale. Bien qu'on ait signalé, au cours des premières études cliniques, des épisodes septiques sévères associées à une neutropénie grave causée par l'administration du paclitaxel, on n'a observé aucune infection grave ni aucun épisode septique aux doses et au schéma de perfusion recommandée. Chez l'ensemble des 812 patients, cinq épisodes septiques reliés à une neutropénie grave induite par le paclitaxel ont été d'issue fatale.

On a noté une thrombocytopénie avec une numération plaquettaire inférieure à 100 000 cellules/mm³ et à 50 000 cellules/mm³ chez 6% et 1% des patients, respectivement. On a observé une thrombocytopénie grave (<50 000 cellules/mm³) seulement au cours des deux premiers cycles de traitement. Des épisodes de saignements ont eu lieu chez neuf pour cent des patients; cependant aucun des patients n'a eu besoin de transfusion plaquettaire.

De l'anémie a été observée chez 62% des patients, mais elle n'a été grave (Hb<8g/dl) que chez seulement 6% des patients. L'incidence et l'état grave de la condition anémique était associée avec les taux initiaux d'hémoglobine. Des transfusions de culots globulaires ont été requis chez 13% des patients (6% d'entre eux avaient des valeurs initiales normales de culots globulaires).

Réactions d'hypersensibilité

Malgré l'administration d'une prémédication, des réactions graves d'hypersensibilité se sont manifestées chez 1% des patients. Ces réactions sont généralement survenues au cours des premiers cycles de traitement et dans la première heure de perfusion. Les manifestations les plus fréquentes ont été la dyspnée, les bouffées vasomotrices, les douleurs thoracique et la tachycardie.

Le schéma posologique du paclitaxel n'a eu aucun effet sur la fréquence des réactions d'hypersensibilité. Chez les patients qui ont reçu la dose recommandée de paclitaxel, selon le schéma posologique, on a associé 21% des cycles à des réactions d'hypersensibilité. La majorité des réactions étaient mineures, les plus fréquentes ont été les bouffées vasomotrices à 28%, les rougeurs urticaire à 14%, et l'hypotension à 3%.

Cardio-vasculaire

Au cours d'une perfusion de paclitaxel, on a signalé l'hypotension et la bradycardie chez 24% et 4% des patients, respectivement. Ces épisodes ne se sont habituellement pas produits au cours de la même cure et la majorité étaient asymptomatiques nécessitant aucun traitement.

Un patient a connu un épisode transitoire d'hypertension au cours d'une deuxième cure de paclitaxel. En outre, deux patients ont connu des épisodes cardio-vasculaires graves (tachycardie et thrombophlébite), ces épisodes peuvent être reliés à l'administration du paclitaxel. L'interruption du traitement n'a été nécessaire dans aucun des deux cas. Au cours des même études, lors de l'administration de doses plus faibles ou d'une perfusion de plus longue durée, on a signalé trois épisodes cardio-vasculaires graves (bloc auriculoventriculaire, syncope et hypotension associées à une sténose coronarienne menant à la mort), qui pourraient être reliés à l'administration du paclitaxel. Chez 812 patients, on a observé dix épisodes cardio-vasculaires graves, incluant des troubles de rythme cardiaque et la syncope (voir la section MISES EN GARDE). Treize pour cent des patients ont présenté un tracé d'ÉCG anormal au cours des études cliniques où l'on a perfusé des doses de 175 mg/m² sur 3 heures. Huit pour cent des patients présentant un ÉCG normal avant leur admission à l'étude ont eu un tracé anormal au cours de l'étude. Chez les 812 patients, les changements d'ÉCG le plus fréquemment signalés ont été les anomalies non spécifiques de la repolarisation, la tachycardie sinusale et les extrasystoles. Dans la plupart des cas, on n'a pas pu établir de relation claire entre l'administration du paclitaxel et les anomalies d'ÉCG. De plus, ces anomalies avaient peu ou pas de pertinence sur le plan clinique.

Depuis les épisodes mentionnés dans le résumé ci-dessus, on a rarement signalé des cas d'infarctus du myocarde. L'insuffisance cardiaque a été habituellement observée chez les patients qui avaient reçu une autre chimiothérapie, notamment des anthracyclines.

Neurologique

La neuropathie périphérique, se manifestant principalement sous forme de paresthésie, a été signalée chez 64% des patients, mais n'a été grave que chez 4 % de ceux-ci. Les symptômes neurologiques peuvent apparaître après le premier cycle et peuvent s'amplifier suite à l'exposition prolongée au paclitaxel. La neuropathie périphérique a nécessité l'arrêt du traitement dans 3 cas. En général, les symptômes sensoriels s'améliorent ou disparaissent au cours des mois suivant l'arrêt du traitement par paclitaxel. Les neuropathies préexistantes provenant de thérapies antérieures ne constituent pas en soi une contre-indication au traitement de paclitaxel. On a signalé de rares épisodes neurologiques dont les crises d'épilepsie tonico-clonique et l'encéphalopathie. On a également noté des cas de neuropathie motrice entraînant une faiblesse distale mineure et de neuropathie neuro-végétative menant à un iléus paralytique et à l'hypotension orthostatique. Des affections du nerf optique et/ou des troubles visuels (scotome scintillant) ont aussi été observés, particulièrement chez les patients qui ont reçu des doses plus élevées que celles recommandées. Ces effets ont généralement été réversibles.

Myalgie/arthralgie

L'arthralgie ou la myalgie se sont manifestées chez 54% des patients et se sont avérées graves chez 12% d'entre eux. Les symptômes étaient des douleurs aux larges jointures des jambes et des bras et se sont manifestés de façon transitoire deux à trois jours suivant l'administration et ont dissipés quelques jours plus tard.

Alopécie

L'alopécie a été signalée chez presque tous les patients.

Gastro-intestinal

Les effets secondaires gastro-intestinaux ont été, en général, légers à modérés: les nausées et les vomissements (44%), la diarrhée (25%), l'inflammation de la muqueuse gastro-intestinale (20%) ont été signalés. Les autres effets gastro-intestinaux ont été l'anorexie (25%), la constipation (18%) et l'occlusion intestinale (4%). On a signalé des cas d'entérocolite neutropénique, d'occlusion ou de perforation intestinale, de colite ischémique et de pancréatite.

Hépatique

Parmi les patients dont la fonction hépatique était normale au départ, quatre pour cent ont présenté un taux élevé de bilirubine, 18% ont présenté un taux élevé de phosphatase alcaline et 18% un taux élevé d'AST (TGOS). Des taux fortement élevés (>5x les valeurs normales) d'AST (TGOS), de phosphatase alcaline ou de

bilirubine ont été reporté chez 5%, 5% et 1% des patients, respectivement. On a rarement signalé une nécrose hépatique et une encéphalopathie hépatique mortelle.

Réactions au point d'injection

La phlébite peut se manifester après l'administration du paclitaxel par voie intraveineuse. L'extravasation au cours de l'administration par voie intraveineuse peut entraîner l'œdème, la douleur, l'érythème et l'induration. A l'occasion l'extravasation peut causer de la cellulite. On peut également noter une coloration anormale de la peau. On a rarement signalé une récurrence des réactions cutanées à un point d'injection où il y a eu antérieurement une extravasation, lorsqu'on a administré du paclitaxel à un autre point d'injection (c'est-à-dire une réaction de "rappel"). On ne connaît pas à ce jour de traitement particulier des réactions d'extravasation, toutefois, une injection sous-cutanée d'hyaluronidase, dilué dans une solution saline, s'est avérée efficace chez un modèle cutané de souris.

Autres

On a observé des changements mineurs passagers au niveau des ongles et de la peau. Des cas de pneumopathie radique ont été signalés chez les patients recevant une radiothérapie en association avec le paclitaxel.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On ne connaît pas d'antidote à un surdosage de PACLITAXEL POUR INJECTION (paclitaxel). Les principales complications prévisibles du surdosage sont la myélosuppression, la neurotoxicité périphérique et l'inflammation de la muqueuse.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Remarque: Il faut éviter tout contact du concentré avec des dispositifs ou du matériel de chlorure de polyvinyle (CPV). Afin de réduire l'exposition du patient au plastifiant DEHP [di-(2-éthylhexyl) phthalate], qui peut s'écouler d'un dispositif ou d'un sac en CPV, les solutions dilués de PACLITAXEL POUR INJECTION (paclitaxel) devraient préférablement être entreposé dans des bouteilles (de verre) et administré au moyen de tubulures à revêtement de polyéthylène.

PACLITAXEL POUR INJECTION (paclitaxel) devrait être administré au moyen d'une tubulure à filtre intégré, ayant une membrane microporeuse de 0.22 microns au plus.

Afin de minimiser les réactions d'hypersensibilité tous les patients devraient recevoir une prémédication préalablement à l'administration du PACLITAXEL POUR INJECTION. Telle prémédication peut être la dexaméthasone (ou son équivalent) à 20 mg administrés de façon orale environ 12 et 6 heures

avant le traitement au PACLITAXEL POUR INJECTION, la diphénhydramine (ou son équivalent) 50 mg i.v. 30 à 60 minutes avant le traitement au PACLITAXEL POUR INJECTION et la cimétidine (300 mg) ou la ranitidine (50 mg) i.v. 30 à 60 minutes avant le traitement au PACLITAXEL POUR INJECTION.

Préparation et Administration

Remarque: Voir les sections MISES EN GARDE, PRÉCAUTIONS ET RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES pour les instructions détaillées de l'administration du PACLITAXEL POUR INJECTION.

Le PACLITAXEL POUR INJECTION doit être dilué avant la perfusion.

Le PACLITAXEL POUR INJECTION est un médicament anticancéreux cytotoxique et, comme tous les autres composés qui peuvent être toxiques, il doit être manipulé avec précautions. L'utilisation des gants est recommandée. Après une exposition topique, on a noté la manifestation de picotements, de brûlures et de rougeurs. En cas de contact de la solution de PACLITAXEL POUR INJECTION avec la peau, il faut laver immédiatement et vigoureusement la région avec de l'eau et du savon. En cas de contact de PACLITAXEL POUR INJECTION avec une muqueuse, il faut bien rincer à l'eau. On a signalé les symptômes suivants après l'inhalation de la solution: dyspnée, douleurs thoracique, sensation de brûlure aux yeux, maux de gorge et nausées.

Réactions au point d'injection

Des réactions au point d'injection, incluant les réactions secondaires à l'extravasation étaient généralement légers et consistaient surtout à l'érythème, la douleur, l'oedème, coloration anormale de la peau et à l'enflure au point d'injection. Il est recommandé de surveiller le point d'injection tout au long de l'administration pour la possibilité d'infiltration sous cutanée.

Cancer du sein

Pour les patients atteints du cancer métastatique avancé du sein, le PACLITAXEL POUR INJECTION est administré à une dose de 175 mg/m^2 , par voie intraveineuse continue pendant 3 heures, par intervalles de 21 jours. Il ne faut pas entreprendre de traitement ultérieur de PACLITAXEL POUR INJECTION avant le rétablissement des polynucléaires neutrophiles et des plaquettes à des taux de $>1,500 \text{ cellules/mm}^3$ et $>100,000 \text{ cellules/mm}^3$ respectivement. Il faut réduire la posologie de PACLITAXEL POUR INJECTION de 20% pendant les cures ultérieures chez les patients qui présentent une neutropénie grave (neutrophiles $<500 \text{ cellules/mm}^3$) ou une neuropathie périphérique grave au cours d'un traitement par PACLITAXEL POUR INJECTION.

Cancer du poumon non à petites cellules

Pour les patients atteints du cancer avancé du poumon non à petites cellules le PACLITAXEL POUR INJECTION est administré à une dose de 175 mg/m^2 , par voie intraveineuse continue pendant 3 heures, par intervalles de

21 jours. Il ne faut pas entreprendre de traitement ultérieur de PACLITAXEL POUR INJECTION avant le rétablissement des polynucléaires neutrophiles et des plaquettes à des taux de >1500 cellules/mm³ et $> 100\ 000$ cellules/mm³ respectivement. Il faut réduire la posologie de PACLITAXEL POUR INJECTION de 20% pendant les cures ultérieures chez les patients qui présentent une neutropénie grave (neutrophiles <500 cellules/mm³) ou une neuropathie périphérique grave au cours d'un traitement par PACLITAXEL POUR INJECTION.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

INGRÉDIENT ACTIF

Nom propre

Paclitaxel (USAN)

Nom Chimique

Benzenepropanoic_acid, β -(benzoylamino)- α -hydroxy-6,12b-bis(acetyloxy)-12-(benzoyloxy)-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahydro-4,11-dihydroxy-4a,8,13,13-tetramethyl-5-oxo-7,11-methano-1H-cyclodeca[3,4]benz[1,2-b]oxet-9-yl ester, [2aR-[2 $\alpha\alpha$,4 β ,4a β ,6 β ,9 α (α R*, β S*),11 α ,12 α ,12 $\alpha\alpha$,12b α]]-

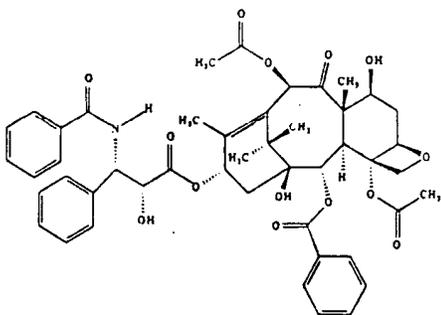
Propriétés physiques

Description: Le paclitaxel est une poudre cristalline blanche ou blanc cassé.

Solubilité: Le paclitaxel est très lipophile et insoluble dans l'eau. Il est très soluble dans l'hexane et le glycol de propylène, un peu soluble dans le t-butanol, et soluble dans les solvants tel que le Cremophor EL®, les glycols de polyéthylène 300 et 400, l'alcool éthylique, le chloroforme, le toluène, l'acétone, la chlorure de méthylène et le méthanol.

Point de fusion: 216-217°C

Formule développée



Formule Empirique



Poids Moléculaire

853.9

Composition

Chaque mL de solution stérile non-pyrogénique contient 6 mg de paclitaxel, 527 mg de Cremophor EL[®] (huile de ricin polyoxyéthylé purifiée) et 49.7% (v/v) d'alcool déshydraté, USP.

Stabilité et Entreposage Recommandé

Le concentré de Paclitaxel pour Injection demeure stable jusqu'à la date indiquée sur l'étiquette lorsque les fioles non-ouvertes sont gardées dans leur carton original et entreposées à la température ambiante de 2-25 °C. Ne pas congeler. Suite à sa reconstitution, la perfusion devrait être initiée en dedans d'une période de 24 heures. La fiole de 50 mL doit être utilisée dans les 8 heures suivant la ponction initiale. Le pH du Paclitaxel pour Injection dilué dans une solution de chlorure de sodium pour injection à 0.9%, ou dans une solution de dextrose pour injection à 5%, jusqu'à l'obtention d'une concentration finale de 0.3 à 1.2 mg/mL a demeuré en dedans d'une marge de 4.5 à 5.0 dans une période de 24 heures.

Reconstitution et Préparation de la Solution

Remarque: Dû à l'effet extractif du Cremophor EL[®] sur les plastiques, les équipements ou les appareils fait de chlorure de polyvinyle (CPV) utilisés dans la préparation de la solution pour perfusion ne sont pas recommandés. Le contact du PACLITAXEL POUR INJECTION avec les CPV peut entraîner une lixiviation de DEHP (di-(2-ethylhexyl) phthalate). Les solutions diluées de PACLITAXEL POUR INJECTION (paclitaxel) doivent être entreposées dans des flacons de verre et administrées par des tubulures à revêtement de polyéthylène. Il est recommandé de filtrer la solution en utilisant un dispositif intégré ayant une membrane microporeuse de 0.22 µm.

Préparation pour l'Administration Intraveineuse

Administration: Le PACLITAXEL POUR INJECTION doit être dilué avant la perfusion. Diluer le PACLITAXEL POUR INJECTION dans une solution de chlorure de sodium pour injection de 0.9% ou, dans une solution de dextrose pour injection à 5% jusqu'à l'obtention d'une concentration finale de 0.3 à 1.2 mg/ml. Il est recommandé de filtrer la solution en utilisant une tubulure intraveineuse munie d'un filtre intégré à 0.22 microns. Les solutions sont stables du point de vue chimique et physique jusqu'à 24 heures à la température ambiante (15-30°C). Les solutions intraveineuses doivent être inspectées visuellement afin de s'assurer qu'elles sont transparentes et de déceler les particules, les précipités, les changements de couleur et les fuites avant l'administration. Les solutions obscurcies ou ayant des particules, un précipité, des changements de couleur ou des fuites ne doivent pas être utilisées.

Instructions Spéciales

Paclitaxel sous forme concentré ou dilué est un médicament cytotoxique, et doit être manipulé et administré avec soins. Si la solution de paclitaxel vient en contact avec la peau, laver celle-ci immédiatement et de façon vigoureuse avec de l'eau et du savon. En cas de contact avec les yeux ou les muqueuses, laver celles-ci à grande eau.

Directives Concernant L'Utilisation de la Solution en Vrac

L'utilisation de la fiole de solution en vrac est réservée aux pharmacies d'hôpitaux possédant un programme reconnu d'admixtion par voie intraveineuse. La fiole de solution en vrac est exclusivement destinée à la ponction simple, pour usages répétés et à l'administration par voie intraveineuse. La solution en vrac doit être utilisée dans les 8 heures suivant la ponction initiale.

PRÉSENTATION

La solution injectable de PACLITAXEL POUR Injection est présentée en fioles à dose unique de 5ml, 16.7 ml, 25 mL et en fioles de solution en vrac de 50 ml, contenant respectivement 30 mg, 100 mg, 150 mg et 300 mg de paclitaxel, à une concentration de 6 mg/mL. Ingrédients non-médicinaux: alcool déshydratée 49.7% v/v huile de ricin polyoxyéthylénée purifiée.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë du paclitaxel (*Taxus canadensis*) administré par voie intrapéritonéale a été déterminée chez des souris femelles Balb/C (poids moyen: 20g) aux doses de 5 à 500 mg/kg. Aucune mortalité n'a été observée 21 jours après le traitement dans les groupes recevant des doses inférieures à 250 mg/kg. Un taux de mortalité de 40% a été observé dans le groupe à 250 mg/kg 21 jours suivant l'administration du médicament. La mortalité a été observée 5 jours après l'administration du médicament dans le groupe de 500 mg/kg.

La toxicité du paclitaxel (*Taxus brevifolia*) a été étudiée chez des souris CD2F1, des rats Sprague-Dawley et des chiens de race beagle. Dans les études de létalité, les animaux ont été exposés à une dose unique pour 1 jour ou pendant 5 jours consécutifs. Ces études ont fourni des DL₁₀, DL₅₀, et DL₉₀ (dose létale jusqu'à 10%, 50% et 90%) valeurs de 138, 206, et 307 mg/m², respectivement, chez les rats à dose unique. Lorsque l'administration du paclitaxel a été répartie sur 5 jours, les valeurs de LD₁₀, LD₅₀, LD₉₀ ont diminué à un quart (36, 51, et 74 mg/m², respectivement).

Toxicité Subaiguë

Les effets toxiques du paclitaxel ont été trouvés dans les tissus avec une haute fréquence de renouvellement des cellules, tel que hématopoïétique, lymphatique, gastro-intestinal, et les tissus reproducteurs; cela a été

constaté chez les trois espèces. Chez les chiens de race beagle, la myélosuppression est survenue, étant cumulatif et réversible entre 45 et 180 mg/m² dans le schéma à dose unique. Sur un schéma de dose hebdomadaire de 5 jours, la dose pour la myélosuppression était de 15-30 mg/m². Les chiens ayant obtenu ce schéma ont présentés des effets gastro-intestinaux graves tels que; perte de poids, diarrhée, vomissements, adipsie, et des ulcérations des muqueuses. A des doses létales, les chiens détenaient de l'inflammation diffuse et de la congestion à la fois aux petit et gros intestins. La dépression du système nerveux central, à savoir la léthargie, le coma et l'ataxie a également été observée chez les chiens. Toutes les espèces ont présenté une déplétion lymphoïde reliée à la dose. Chez les rats et les souris, des lésions testiculaires ont été observées. Ces lésions étaient caractérisées par une nécrose de spermatocytes en développement, la formation de cellules géantes dans les tubules séminifères et une oligospermie.

Les tests *in vitro* ont dévoilés que le paclitaxel provoque la formation de faisceaux de microtubules anormaux dans tout le cytoplasme, ce qui conduit à une dérégulation des fonctions cellulaires normales, telle que la mitose, la prolifération cellulaire, l'initiation des neurites, et la ramification de neurites. L'injection directe de paclitaxel dans le nerf sciatique du rat a présenté un effet toxique durable et local, ce qui a conduit à des anomalies liées aux microtubules dans les cellules de Schwann et des axones. L'effet du paclitaxel sur les cellules de Schwann en corrélation avec les changements dans la myélinisation et le développement de nœuds de Ranvier.

L'examen de la distribution de ³H-paclitaxel dans des rats Sprague-Dawley adultes ont montré aucune distribution de la radioactivité dans le système nerveux (limite de détection <20 nM), avec seulement une petite quantité détectée dans le liquide céphalorachidien (LCR). Dans cette étude, des niveaux élevés de radioactivité ont été observés dans le parenchyme du foie, la rate, le cœur, les poumons et les muscles. Des concentrations élevées ont été observées dans le portail triade, le glomérule rénal, la médullaire rénale, et le plexus choroïde. Les études de toxicité précliniques ont démontrées que des effets mineurs sur les tissus nerveux, hépatique, cardio-vasculaire et rénaux, sans signes post mortem de dommages organiques. L'autoradiographie pan-corporelle des souris et des chiens ayant reçue du docétaxel marqué par une substance radioactive a révélé une absorption tissulaire rapide, par exemple, dans le foie, la bile, l'intestin, l'estomac, la rate, le myocarde, la moelle osseuse, le pancréas et les glandes salivaires, tandis qu'aucune absorption a été observée dans le système nerveux central.

Reproduction et tératologie

Les études de reproduction chez le rat et le lapin ayant reçu des doses de paclitaxel (*Taxus brevifolia*) par voie iv a doses de 1 mg/kg (6 mg /m² ou à des expositions systémiques approximativement équivalentes à 0.04 fois la dose maximale recommandée chez l'humain sur une base de mg/m²) et 3 mg/kg (33 mg/m²) ou à des expositions systémiques approximativement équivalente à 0.2 fois la dose maximale recommandée chez l'humain sur une base de mg/m²) respectivement, au cours de l'organogenèse a révélé des signes de toxicité maternelle, d'embryotoxicité et de foetotoxicité.

Le médicament a entraîné une mortalité intra-utérine, l'augmentation de la résorption, et a augmenté la mortalité fœtale. Aucun effet tératogène n'a été observé chez la progéniture de rats ayant reçu le paclitaxel (*Taxus brevifolia*) par doses iv quotidienne de 1 mg/kg. Toutefois, le potentiel tératogène du paclitaxel (*Taxus brevifolia*) par doses plus élevées n'a pu être évalué en raison de l'importante mortalité fœtale. Une diminution de la fécondité a été observé chez le rat traité avec une dose intraveineuse de 1 mg/kg (6 mg/m²) de paclitaxel(*Taxus brevifolia*).

Mutagénicité et Cancérogénicité

Il a été démontré que le Paclitaxel (*Taxus brevifolia*) in vitro provoque des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains et le médicament était mutagène dans l'essai in vivo du micronoyau chez la souris. Toutefois, l'épreuve d'Ames ainsi que le test de mutation génique CHO / HGPRT sur le paclitaxel (*Taxus brevifolia*) n'a révélé aucun effet mutagène.

Les études visant à déterminer le potentiel cancérigène du paclitaxel n'ont pas été réalisées à ce jour.

RÉFÉRENCES

- 1 Brown T, Havlin K, Weiss G, et al.
A phase I trial of taxol given by a 6-hour intravenous infusion.
J Clin Oncol 1991; 9: 1261-7
- 2 Cabral FR, Wible L, Brenner S, Brinkley BR
Taxol-requiring mutant of Chinese hamster ovary cells with impaired mitotic spindle assembly.
J Cell Biol 1983; 97: 30-39
- 3 De Brabander M
A model for the microtubule organizing activity of the centrosomes and kinetochores in mammalian cells.
Cell Biol Int Rep 1982; 6: 901-915
- 4 Donehower RC, Rowinsky EK, Grochow LB, et al.
Phase I trial of taxol in patients with advanced cancer.
Cancer Treat Rep 1987; 71: 1171-7

- 5 Hewinston L, Haavisto A, Simerley C, Jones J, Schatten G
Microtubules organization and chromatin configuration in oocytes during fertilization and pathogenic activation, and after insemination with human sperm.
Biol Reprod 1997; 57 (5): 967-975
- 6 Eisenhauer EA and Vermorken JB
The Taxoids: Comparative clinical pharmacology and therapeutic potential.
Drugs 1998; 55(1): p. 5-30
- 7 Legha SS, Tenny DM, Krakwo IR
Phase I study of taxol using a 5-day intermittent schedule.
J Clin Oncol 1986; 4: 762-6
- 8 Manfredi JJ, Horwitz SB
Taxol: an antimetabolic agent with a new mechanism of action.
Pharmacol Ther 1984; 25: 83-125
- 9 Manfredi JJ, Parness J, Horwitz SB
Taxol binds to cellular microtubules.
J Cell Biol 1982; 94: 688-696
- 10 McKay DB
Structure-activity study on the action of taxol and related taxanes on primary cultures of adrenal medullary cells.
J Pharmacol Exp Ther. 1989; 248: 1302-7
- 11 Mole-Bajer J, Bajer AS
Action of taxol on mitosis: modification of microtubule arrangements and function of the mitotic spindle in *Haemanthus endosperm*.
J Cell Biol 1983; 96: 527-540
- 12 Monsarrat B, Mariel E, Cros S, Gares M, et al.
Taxol metabolism. Isolation and identification of three major metabolites of taxol in rat bile.
Drug Metab Disp 1990; 18: 895-901
- 13 Peereboom DM, Donehower RC, Wiernik PH, et al.
Successful retreatment with taxol after major hypersensitivity reactions.
J Clin Oncol 1993; 11: 885-90

- 14 Roberts LP, Nath J, Friedman MM, et al.
Effects of taxol on human neutrophils
J Immunol 1982; 129: 2134-41
- 15 Walsky RL, Obach RS, Gaman EA, et al.
Selective inhibition of human cytochrome P4502C8 by montelukast.
Drug Metab Dispos. 2005 Mar;33(3):413-8
- 16 Walsky RL, Gaman EA, Obach RS.
Examination of 209 drugs for inhibition of cytochrome P450 2C8.
Clin Pharmacol. 2005 Jan;45(1):68-78.