

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **ABRAXANE**[®] pour suspension injectable

paclitaxel en poudre pour suspension injectable
paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine (nab[®])

100 mg de paclitaxel/flacon

Poudre lyophilisée

Agent antinéoplasique

Celgene Inc.
6755 Mississauga Road
Suite 600
Mississauga, ON
L5N 7Y2

Date de révision :
25 mai 2018

N° de contrôle : 214316

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	24
SURDOSAGE.....	30
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	30
CONSERVATION ET STABILITÉ	34
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	34
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	35
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	36
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	36
ESSAIS CLINIQUES.....	37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	45
TOXICOLOGIE.....	45
RÉFÉRENCES	49
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	51

ABRAXANE® pour suspension injectable
(paclitaxel en poudre pour suspension injectable)
(paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine [nab®])

100 mg de paclitaxel/flacon

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration	Ingrédient non médicamenteux cliniquement important
Perfusion intraveineuse	Poudre lyophilisée, 100 mg de paclitaxel par flacon monodose	Albumine humaine

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ABRAXANE® pour suspension injectable (paclitaxel en poudre pour suspension injectable) (paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine [nab®]) est indiqué pour :

- le traitement du cancer du sein métastatique;
- le traitement de première intention de l'adénocarcinome métastatique du pancréas, en association avec la gemcitabine.

ABRAXANE doit être administré sous la supervision d'un médecin qui connaît l'emploi des agents de chimiothérapie antinéoplasiques. La gestion appropriée du traitement et des complications n'est possible que si l'on a facilement accès au matériel diagnostique et thérapeutique adéquat.

Remarque : Une forme de paclitaxel liée à l'albumine peut affecter substantiellement les propriétés fonctionnelles d'un médicament comparativement au paclitaxel en solution. **Ne pas remplacer par d'autres préparations de paclitaxel.**

Gériatrie :

Les preuves tirées d'études cliniques sur le cancer du sein métastatique suggèrent que l'utilisation d'ABRAXANE chez des patientes de plus de 65 ans est associée à une incidence plus élevée d'épistaxis, de diarrhée, de déshydratation, de fatigue et d'œdème périphérique. Les preuves tirées de l'étude clinique pivot sur le cancer métastatique du pancréas indiquent que les patients de 75 ans ou plus qui ont reçu ABRAXANE en association avec la gemcitabine étaient exposés à un risque plus élevé de réactions indésirables graves et de réactions indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement. Aucun avantage sur la survie n'a été démontré avec le traitement d'association par ABRAXANE et gemcitabine chez les patients de 75 ans et plus; toutefois, les études cliniques n'incluaient pas un nombre suffisant de patients atteints de cancer métastatique du pancréas appartenant à ce groupe d'âge pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Pédiatrie (≤ 16 ans) :

L'innocuité et l'efficacité d'ABRAXANE chez les patients pédiatriques n'ont pas été évaluées.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au médicament ou à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation ou de son contenant. Pour une liste complète des ingrédients, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- ABRAXANE® pour suspension injectable (paclitaxel en poudre pour suspension injectable) (paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine [nab®]) ne doit pas être utilisé en présence d'une numération des neutrophiles au départ < 1 500 cellules/mm³ au Jour 1 de chaque cycle de traitement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- ABRAXANE® pour suspension injectable (paclitaxel en poudre pour suspension injectable) (paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine [nab®]) doit être administré sous la supervision d'un médecin qui connaît l'emploi des agents de chimiothérapie antinéoplasiques (voir la section **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**).
- **Remarque** : Une forme de paclitaxel liée à l'albumine peut affecter substantiellement les propriétés fonctionnelles d'un médicament comparativement au paclitaxel en solution. **Ne pas remplacer par d'autres préparations de paclitaxel.** Dans le traitement du cancer du sein métastatique, ABRAXANE a été évalué uniquement dans le contexte d'une administration en monothérapie.
- La myélosuppression (principalement la neutropénie) est une toxicité dose-dépendante et limitant la dose d'ABRAXANE (voir la section **CONTRE-INDICATIONS et Hématologiques** ci-après).
- Des cas de septicémie avec ou sans neutropénie ont été enregistrés chez des patients traités par ABRAXANE en association avec la gemcitabine (voir la section **Infection** ci-après).
- La pneumonie, y compris des cas fatals, est survenue chez des patients traités par ABRAXANE en association avec la gemcitabine (voir la section **Respiratoires** ci-après).
- Les patients ≥ 75 ans traités par ABRAXANE en association avec la gemcitabine ont manifesté plus de toxicités et n'ont obtenu aucun avantage au plan de la survie (voir section **Populations particulières, Gériatrie**).

Généralités

Albumine (humaine) : ABRAXANE® pour suspension injectable (paclitaxel en poudre pour suspension injectable) (paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine [nab®]) renferme de l'albumine (humaine), un dérivé du sang humain, ainsi qu'une forme de paclitaxel en nanoparticules liée à l'albumine. Compte tenu des stratégies efficaces de sélection des donneurs et des procédés de fabrication des produits, le risque de transmission de maladies virales est extrêmement faible. Le risque théorique de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) est également considéré extrêmement faible. Aucun cas de transmission de maladie virale ou de MCJ n'a été rapporté avec l'albumine.

Aptitude à conduire et à utiliser de la machinerie : Certains effets indésirables tels que fatigue, faiblesse et malaise peuvent affecter l'aptitude à conduire ou à utiliser de la machinerie.

Infection

La septicémie a été signalée chez 5 % des patients présentant ou non une neutropénie ayant reçu ABRAXANE en association avec la gemcitabine. Les complications du cancer du pancréas sous-jacent, surtout l'obstruction biliaire ou la présence d'une endoprothèse biliaire ont été reconnues comme d'importants facteurs contributifs. Si un patient devient fébrile (indépendamment de la numération de ses neutrophiles), instaurer un traitement par antibiothérapie à large spectre. Dans les cas de neutropénie fébrile, suspendre l'administration d'ABRAXANE et de gemcitabine jusqu'à résolution de l'épisode fébrile et $\text{NAN} \geq 1\ 500$, puis reprendre le traitement à des niveaux de doses moindres (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Cardiovasculaires

Le bloc AV a été signalé en cours de traitement avec le paclitaxel, de même qu'avec le paclitaxel en nanoparticules liées à l'albumine [nab] ABRAXANE. Les renseignements tirés d'essais cliniques évaluent l'incidence du bloc auriculoventriculaire (bloc AV) chez les patients traités par ABRAXANE à 1/1 310 (0,08 %). Après la mise en marché, une patiente qui ne présentait aucun facteur de risque (variable de confusion potentielle) a eu besoin d'un stimulateur cardiaque (voir **Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**). Des anomalies à l'ÉCG ont été notées chez 60 % des patientes traitées par ABRAXANE lors de l'essai randomisé sur le cancer du sein métastatique. Parmi les patientes qui présentaient un ÉCG normal au moment de leur admission à l'étude, 35 % de celles qui ont reçu ABRAXANE ont présenté un tracé anormal pendant le déroulement de l'étude (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques, Cardiovasculaires**). Il faut envisager une surveillance ÉCG particulièrement chez les patients cancéreux exposés à des risques cardiaques en raison de leur néoplasie sous-jacente, de leurs comorbidités ou de l'utilisation concomitante d'agents chimiothérapeutiques potentiellement cardiotoxiques pendant le traitement par ABRAXANE. Il faut continuer de suivre les patients qui manifestent des signes et symptômes de bloc AV et leur administrer le traitement médical approprié.

Cancérogenèse et mutagenèse

Le potentiel cancérogène d'ABRAXANE n'a pas été étudié.

Le paclitaxel s'est révélé clastogène *in vitro* (aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains) et *in vivo* (test du micronoyau chez la souris). L'injection de paclitaxel n'a pas été mutagène lors du test de Ames ou lors du test de mutation génétique CHO/HGPRT (voir **TOXICOLOGIE**).

Hématologiques

La myélosuppression (surtout la neutropénie) est dose-dépendante et constitue un symptôme de toxicité limitant la dose d'ABRAXANE. Dans des études cliniques, la neutropénie de grade 3-4 a été observée chez 34 % des patientes souffrant d'un cancer du sein métastatique et 38 % des patients atteints d'un cancer du pancréas. Le traitement par ABRAXANE ne doit pas être administré à des patients dont la numération des neutrophiles au départ est inférieure à $1\ 500$ cellules/mm³ et dont la numération plaquettaire au départ est inférieure à

100 000 cellules/mm³ au Jour 1 de chaque cycle de traitement. Pour surveiller les signes de myélotoxicité, il est recommandé de procéder fréquemment à des numérations globulaires du sang périphérique chez tous les patients qui reçoivent ABRAXANE. Les patients ne peuvent pas recevoir d'autres cycles d'ABRAXANE tant que leurs neutrophiles ne sont pas revenus à > 1 500 cellules/mm³, et leurs plaquettes à > 100 000 cellules/mm³ (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Immunitaires

On a signalé de très rares cas de réactions d'hypersensibilité graves, y compris des réactions anaphylactiques fatales. Les patients qui manifestent une réaction d'hypersensibilité grave à ABRAXANE ne doivent pas être exposés de nouveau au médicament. L'utilisation d'ABRAXANE chez des patients qui manifestent une hypersensibilité au paclitaxel ou à l'albumine humaine n'a pas fait l'objet d'études.

Neurologiques

La neuropathie sensorielle s'observe souvent avec ABRAXANE. La survenue de neuropathie sensorielle de grade 1 ou 2 ne requiert généralement pas de modifications des doses. Lorsque ABRAXANE est utilisé en monothérapie, si une neuropathie sensorielle de grade 3 se manifeste, il faut suspendre le traitement jusqu'au retour d'un grade 1 ou 2, après quoi on réduira la dose pour tous les cycles d'ABRAXANE subséquents (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Lors de l'utilisation d'ABRAXANE et de gemcitabine en association, si une neuropathie périphérique de grade 3 ou plus s'installe, suspendre le traitement par ABRAXANE jusqu'au retour à un grade ≤ 1 et reprendre à une dose moindre pour tous les cycles subséquents d'ABRAXANE. L'intervalle médian avant une première occurrence de neuropathie périphérique de grade 3 a été de 140 jours, tandis que l'intervalle médian avant l'amélioration d'une neuropathie périphérique de grade 3 à grade 0 ou 1 a été de 29 jours. Parmi les patients dont le traitement a été interrompu en raison d'une neuropathie périphérique, 44 % (31 patients sur 70) ont pu reprendre ABRAXANE à une dose moindre. Aucun des patients traités par ABRAXANE/gemcitabine n'a présenté de neuropathie périphérique de grade 4 (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Ophtalmologiques

On a signalé des cas de baisse de l'acuité visuelle due à l'œdème maculaire cystoïde (OMC) durant le traitement par ABRAXANE, de même qu'avec d'autres taxanes. La plupart des cas d'OMC sont rentrés dans l'ordre après l'arrêt du traitement par taxane (voir **Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**). Les patients qui présentent une anomalie visuelle pendant un traitement par ABRAXANE doivent rapidement subir un examen ophtalmologique complet. Il faut cesser ABRAXANE si un diagnostic d'OMC est confirmé.

Respiratoires

La pneumonie, y compris certains cas fatals, a été signalée chez 4 % des patients traités par ABRAXANE en association avec la gemcitabine. Parmi les 17 réactions indésirables de type pneumonie survenues dans le groupe sous ABRAXANE/gemcitabine, deux ont été fatales. En raison des cas de pneumonie observés durant l'essai clinique, les patients qui ont des antécédents de maladie pulmonaire interstitielle, d'allergies multiples ou de dyspnée progressive et de toux improductive ont été exclus des inscriptions ultérieures et il est recommandé de ne pas traiter ce type de patients par ABRAXANE. Surveiller étroitement les patients pour tout signe et symptôme de pneumonie et cesser le traitement durant l'évaluation d'une pneumonie présumée. Si un diagnostic de pneumonie est posé, cesser définitivement le traitement par ABRAXANE et gemcitabine (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES** et la monographie de GEMZAR).

Fonction sexuelle/reproduction

Les hommes doivent être informés qu'ils doivent utiliser une méthode de contraception efficace et ne pas engendrer d'enfant durant un traitement par ABRAXANE et jusqu'à six mois après ledit traitement. L'administration de paclitaxel en poudre pour suspension injectable à des rats mâles à raison de 42 mg/m² sur une base hebdomadaire (environ 16 % de l'exposition quotidienne maximum recommandée chez l'humain en mg/m²) pendant 11 semaines avant l'accouplement avec des rates non traitées a donné lieu à une réduction significative de la fertilité, accompagnée d'une baisse des taux de grossesses et d'une augmentation des avortements chez les femelles fécondées. Les doses exprimées en mg/m² correspondent aux mg de paclitaxel dans ABRAXANE. Une faible incidence d'anomalies du squelette et des tissus fœtaux mous a aussi été observée avec les doses de 3 et de 12 mg/m²/semaine lors de cette étude (environ 1 à 5 % de l'exposition quotidienne maximum recommandée chez l'humain en mg/m²). Des études sur ABRAXANE menées chez l'animal ont montré des effets toxiques irréversibles sur les organes reproducteurs mâles, y compris une atrophie/dégénérescence testiculaire et une diminution des cellules épithéliales germinales à des taux d'exposition cliniquement pertinents. ABRAXANE a induit une infertilité chez des rats mâles (voir **TOXICOLOGIE**).

Réactions au point d'injection

Des réactions au point d'injection peuvent survenir avec ABRAXANE. Compte tenu du risque d'extravasation, il est conseillé de surveiller étroitement le point de perfusion pour tout signe d'infiltration durant l'administration du médicament.

Populations particulières

Femmes enceintes/effets tératogènes : ABRAXANE peut causer du tort au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. L'administration de paclitaxel en poudre pour suspension injectable à des rats aux jours 7 à 17 de la gestation à raison de 6 mg/m² (environ 2 % de la dose quotidienne maximum recommandée chez l'humain en mg/m²) a donné lieu à une embryo- et fœto-toxicité, comme en témoignent la mortalité intra-utérine, l'accroissement des résorptions (par un facteur allant jusqu'à 5 fois), la réduction du nombre de rejetons et de fœtus vivants, la réduction de la masse corporelle fœtale, et l'augmentation des anomalies fœtales. Les anomalies fœtales comprenaient des malformations des tissus mous et du squelette, telles qu'exophtalmie, rétine repliée, microphthalmie et dilatation des ventricules cérébraux. Une faible incidence de

malformations des tissus mous et du squelette a également été observée à la dose de 3 mg/m² (environ 1 % de la dose quotidienne maximum recommandée chez l'humain en mg/m²).

Aucune étude adéquate et rigoureuse n'a porté sur ABRAXANE chez des femmes enceintes. Les femmes aptes à procréer doivent passer un test de grossesse avant de commencer le traitement par ABRAXANE.

Si le médicament est utilisé durant la grossesse ou si la patiente devient enceinte alors qu'elle reçoit ce médicament, elle doit être informée du risque potentiel pour le fœtus. Les femmes fertiles doivent être mises en garde contre toute grossesse durant un traitement par ABRAXANE.

Il faut informer les femmes aptes à procréer qu'elles doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par ABRAXANE et durant au moins 1 mois après l'administration de la dernière dose.

Aucune exposition au produit n'a été déclarée durant la grossesse lors des essais cliniques.

Femmes qui allaitent : On ignore si le paclitaxel est excrété dans le lait maternel. Chez les rates, après l'administration intraveineuse de paclitaxel marqué au carbone 14 aux jours 9 et 10 post-partum, les concentrations de radioactivité dans le lait ont été plus élevées que dans le plasma et ont diminué en parallèle avec les concentrations plasmatiques. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et en raison du risque de réactions indésirables graves chez les nourrissons, il faut cesser l'allaitement lorsqu'un traitement par ABRAXANE est administré.

Pédiatrie (≤ 16 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'ABRAXANE chez les patients pédiatriques n'ont pas été évaluées.

Gériatrie : Une analyse regroupée réalisée auprès de 981 patientes traitées par ABRAXANE en monothérapie pour un cancer du sein métastatique, dont 15 % avaient ≥ 65 ans et 2 % avaient ≥ 75 ans a révélé une incidence plus élevée d'épistaxis, de diarrhée, de déshydratation, de fatigue et d'œdème périphérique chez les patientes de ≥ 65 ans.

Parmi les 421 patients atteints d'un adénocarcinome métastatique du pancréas de l'étude randomisée qui ont reçu ABRAXANE et gemcitabine, 41% avaient 65 ans ou plus et 10 % avaient 75 ans ou plus. La diarrhée, la perte d'appétit, la déshydratation et l'épistaxis ont été plus fréquents chez les patients de 65 ans ou plus comparativement aux patients de moins de 65 ans. Chez les patients de 75 ans et plus qui ont reçu ABRAXANE et gemcitabine, on a noté une incidence plus élevée de réactions indésirables graves et de réactions indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement, y compris des toxicités hématologiques, la neuropathie périphérique, la baisse de l'appétit et la déshydratation, et on n'a démontré aucun avantage au plan de la survie. Évaluer attentivement la tolérance des patients de 75 ans et plus au traitement par ABRAXANE

en association avec gemcitabine. Accorder une attention spéciale au rendement fonctionnel, aux comorbidités et au risque accru d'infection.

Selon les modèles pharmacocinétiques/pharmacodynamiques élaborés à partir des données de 125 patients atteints de tumeurs solides avancées, les patients ≥ 65 ans pourraient être plus sujets à la neutropénie au cours du premier cycle de traitement.

Insuffisance hépatique

Lors des essais randomisés et contrôlés, les patients ont été exclus s'ils avaient un taux de bilirubine sérique élevé au départ. L'exposition au paclitaxel et sa toxicité pourraient augmenter en présence d'insuffisance hépatique. Les patients atteints d'insuffisance hépatique pourraient être exposés à un risque plus élevé de toxicité, particulièrement en raison de la myélosuppression. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à l'égard d'une myélosuppression profonde. ABRAXANE n'est pas recommandé chez les patients qui ont une bilirubine totale > 5 x LSN ou un taux d'AST > 10 x LSN. De plus, ABRAXANE n'est pas recommandé chez les patients atteints d'un cancer métastatique du pancréas qui souffrent d'insuffisance hépatique de modérée à grave (bilirubine totale $> 1,5$ x LSN et AST < 10 x LSN). La dose de départ doit être diminuée chez les patients qui ont une insuffisance hépatique modérée ou grave (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Insuffisance rénale

L'utilisation d'ABRAXANE n'a pas été étudiée adéquatement chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave ou d'insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine estimée < 30 mL/min). Lors des essais randomisés et contrôlés, les patients étaient exclus si leurs taux de créatinine sérique étaient élevés au départ.

Surveillance et analyses de laboratoire

Pour surveiller la survenue d'une myélosuppression, surtout la neutropénie, qui peut être prononcée et favoriser les infections, il est recommandé de procéder fréquemment à des numérations globulaires du sang périphérique chez tous les patients qui reçoivent ABRAXANE. Les patients ne peuvent pas recevoir d'autres cycles d'ABRAXANE tant que leurs neutrophiles ne sont pas revenus à $> 1\,500$ cellules/mm³, et leurs plaquettes à $> 100\,000$ cellules/mm³ (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Lors de l'étude de phase III sur le cancer du sein métastatique, les effets indésirables plus courants ont été ceux qui accompagnent typiquement l'administration du paclitaxel, soit notamment l'alopecie (90 %), la neutropénie (80 %), la leucopénie (72 %), la neuropathie sensorielle (71 %), l'asthénie (47 %), l'arthralgie/myalgie (44 %), les hausses de l'AST (SGPT) (39 %), les hausses de la phosphatase alcaline (36 %), les anomalies à l'ÉCG [toutes les patientes (60 %) et les patients dont les données de départ étaient normales (35 %)], l'anémie chez les patientes dont les données de départ étaient normales (20 %), les nausées (30 %), les

vomissements (18 %), les infections (24 %), la diarrhée (27 %), la dyspnée (12 %) et la rétention liquidienne/œdème (10 %). Environ 27 % des patientes qui recevaient ABRAXANE[®] pour suspension injectable (paclitaxel en poudre pour suspension injectable) (paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine [nab[®]]) pour un cycle de trois semaines ont présenté des effets indésirables graves. Les manifestations survenues chez plus de dix patientes ont été : neutropénie de grade 4 (9 %), infection (3 %) et hausse du taux de GGT (3 %).

Dans l'étude de Phase III sur le cancer métastatique du pancréas, les réactions indésirables les plus fréquentes liées au traitement (≥ 20 %) chez les patients qui recevaient ABRAXANE en association avec la gemcitabine ont été : fatigue (59 %), nausées (54 %), neuropathie périphérique SMQ (54 %), alopecie (50 %), œdème périphérique (46 %), diarrhée (44 %), anémie (42 %), neutropénie (42 %), pyrexie (41 %), vomissements (36 %), baisse de l'appétit (36 %), constipation (30 %), thrombocytopenie (30 %), érythème cutané (28 %), douleur abdominale (23 %) et déshydratation (21 %). Environ 50 % des patients sous ABRAXANE et gemcitabine ont présenté des réactions indésirables graves, dont pyrexie, déshydratation due aux vomissements et pneumonie. Des réactions indésirables ayant entraîné la mort dans les 30 jours suivant la dernière dose du médicament de l'étude ont été signalées chez 4 % des patients du groupe sous ABRAXANE et gemcitabine et chez 4 % des patients du groupe sous gemcitabine.

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les événements indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés au médicament et pour l'approximation des taux.

Cancer du sein métastatique

Le tableau suivant montre la fréquence des effets indésirables courants et importants chez les patientes qui recevaient une monothérapie par ABRAXANE[®] pour suspension injectable (paclitaxel en poudre pour suspension injectable) (paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine [nab[®]]) ou par paclitaxel en injection en traitement d'un cancer du sein métastatique lors de l'essai randomisé comparatif de phase III.

Tableau 1 : Fréquence^a des effets indésirables courants et importants liés au traitement lors de l'étude randomisée

	ABRAXANE[®] pour suspension injectable^b 260 mg/m²/30 minutes n = 229 (%)	Paclitaxel en injection^b 175 mg/m²/3 heures n = 225 (%)
Moelle osseuse		
Neutropénie < 2,0 x 10 ⁹ /L < 0,5 x 10 ⁹ /L	80 9	82 22
Leucopénie < 4,0 x 10 ⁹ /L < 1,0 x 10 ⁹ /L	72 0	79 1
Thrombocytopénie < 100 x 10 ⁹ /L < 50 x 10 ⁹ /L	2 < 1	3 < 1
Anémie (normale au départ) < 110 g/L < 80 g/L	33 1	25 < 1
Infections	24	20
Neutropénie fébrile	2	1
Saignement	2	2
Réaction d'hypersensibilité^c		
Toutes	4	12
Graves ^d	0	2
Cardiovasculaires		
Anomalies aux signes vitaux ^e		
Bradycardie	< 1	< 1
Hypotension	5	5
Manifestations cardiovasculaires graves ^d	3	4
Anomalies à l'ÉCG		
Toutes les patientes	60	52
Patientes dont les résultats étaient normaux au départ	35	30
Respiratoires		
Toux	7	6
Dyspnée	12	9
Neuropathie sensorielle		
Tout symptôme	71	56
Symptômes graves ^d	10	2
Myalgie/arthralgie		
Tout symptôme	44	49
Symptômes graves ^d	8	4

Tableau 1 – Fréquence^a des effets indésirables courants et importants liés au traitement lors de l'étude randomisée (suite)

	ABRAXANE® pour suspension injectable^b 260 mg/m²/30 minutes n = 229 (%)	Paclitaxel en injection^b 175 mg/m²/3 heures n = 225 (%)
Rétention liquidienne/œdème		
Tout symptôme	10	8
Symptômes graves ^d	0	< 1
Gastro-intestinaux		
Nausées – Tout symptôme	30	22
Vomissements – Tout symptôme	18	10
Diarrhée – Tout symptôme	27	15
Mucosite – Tout symptôme	7	6
Alopécie	90	94
Asthénie		
Tout symptôme	47	39
Symptômes graves ^d	8	3
Hépatique (analyses normales au départ)		
Élévations de la bilirubine	7	7
Élévations de la phosphatase alcaline	36	31
Élévations de l'AST	39	32
Réactions au point d'injection	< 1	1
Peau/dermatologie		
Changements unguéaux	1	0

^a Basé sur le pire grade.

^b Les patientes du groupe paclitaxel en injection avaient reçu une prémédication.

^c Inclut les événements liés au traitement ayant trait à l'hypersensibilité (p. ex., bouffées vasomotrices, dyspnée, douleurs thoraciques, hypotension) qui ont commencé un jour où le médicament était administré.

^d Réactions graves définies comme un signe de toxicité de grade ≥ 3 .

^e Durant l'administration du médicament de l'étude. Bradycardie définie par un pouls < 50 bpm et hypotension définie par une tension artérielle diastolique < 40 mm Hg ou une chute de la tension artérielle systolique ≥ 30 mm Hg.

Effets indésirables selon le système touché : À moins d'avis contraire, la présentation qui suit fait référence à une base de données d'innocuité primaire regroupant 229 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique traitées au moyen d'ABRAXANE en monothérapie dans le cadre de l'essai randomisé contrôlé. La fréquence et la gravité des effets indésirables importants cliniquement pertinents survenus lors de cette étude sont présentées plus haut sous forme de tableau. Dans certains cas, les réactions graves rarement observées avec le paclitaxel en injection sont prévisibles avec ABRAXANE. Consulter la section suivante **Effets indésirables peu courants au médicament déterminés au cours des essais cliniques** pour les effets indésirables qui sont survenus selon une proportion inférieure à 1 %.

Hématologiques : La neutropénie, le symptôme de toxicité hématologique le plus important, a été dose-dépendante et a, en général, été rapidement réversible. Pour les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, lors de l'essai randomisé, la numération des neutrophiles a chuté sous les 500 cellules/mm³ (grade 4) chez 9 % des patientes traitées par ABRAXANE à raison de 260 mg/m², contre 22 % chez les patientes qui recevaient des injections de paclitaxel à base de Cremophor^{MD} à raison de 175 mg/m².

Lors de l'étude randomisée sur le cancer du sein métastatique, des épisodes infectieux ont été signalés chez 24 % des patientes traitées à raison de 260 mg/m² en perfusions de 30 minutes. La candidose orale, les infections respiratoires et la pneumonie ont été les complications infectieuses les plus souvent signalées. La neutropénie fébrile a été mentionnée chez 2 % des patientes du groupe sous ABRAXANE et chez 1 % des patientes qui recevaient le paclitaxel en injection. La fièvre à n'importe quel moment durant le cycle de traitement a été signalée chez 14 % des patientes du groupe sous ABRAXANE.

La thrombocytopénie n'a presque jamais été grave (< 50 x 10⁹/L). Deux pour cent des patientes traitées par ABRAXANE dans l'essai randomisé ont présenté une baisse de leur numération plaquettaire sous les 100 x 10⁹/L au moins une fois durant le traitement. Lors de l'étude randomisée sur le cancer du sein métastatique, des épisodes hémorragiques ont été signalés chez 2 % des patientes de chaque groupe.

L'anémie (Hb < 110 g/L) a été observée chez 20 % des patientes qui recevaient ABRAXANE lors de l'essai randomisé et elle a été grave (Hb < 80 g/L) chez 1 % des patientes qui présentaient une hémoglobine normale au départ. Des transfusions de culots globulaires ont été nécessaires chez 2 % des patientes de l'étude de phase III et chez 1 % des patientes dont les taux d'hémoglobine étaient normaux au départ.

Réactions d'hypersensibilité : Des réactions d'hypersensibilité à ABRAXANE ont été observées chez 4 % de toutes les patientes. Aucune réaction d'hypersensibilité de grade 3 ou 4 en lien avec le traitement n'est survenue dans le groupe traité par ABRAXANE. Lors de l'étude de phase III, les réactions d'hypersensibilité (c.-à-d., liées à une hypersensibilité et survenant un jour où le médicament était administré) ont été : dyspnée (1 %) et bouffées vasomotrices, hypotension, douleurs thoraciques et arythmies (toutes < 1 %).

Cardiovasculaires : L'hypotension a été signalée chez 5 % des patientes traitées par ABRAXANE dans le cadre de l'essai randomisé sur le cancer du sein métastatique au cours de la perfusion de 30 minutes. Dans la plupart des cas, ce changement à l'un des signes vitaux n'a causé aucun symptôme et n'a nécessité ni traitement spécifique ni arrêt de la chimiothérapie.

Des effets cardiovasculaires graves en lien possible avec ABRAXANE en monothérapie sont survenus chez environ 3 % des patientes de l'essai randomisé. Ces effets ont été notamment : douleurs thoraciques, arrêt cardiaque, tachycardie supraventriculaire, œdème, thrombose, thrombo-embolie pulmonaire, embolie pulmonaire et hypertension.

Les anomalies électrocardiographiques (ÉCG) étaient fréquentes chez les patientes au départ. Les anomalies ÉCG durant l'étude n'ont en général donné lieu à aucun symptôme, n'ont pas justifié une réduction de la dose ni nécessité une intervention. Des anomalies ÉCG ont été notées chez 60 % des patientes traitées par ABRAXANE dans le cadre de l'essai randomisé sur le cancer du sein métastatique. Parmi les patientes dont l'ÉCG était normal avant le début de l'étude, 35 % des patientes traitées par ABRAXANE ont par la suite présenté un tracé d'ÉCG anormal pendant l'étude. Les anomalies ÉCG les plus souvent signalées ont été des anomalies non spécifiques de repolarisation, la bradycardie sinusale et la tachycardie sinusale.

Respiratoires : La dyspnée (12 %) et la toux (7 %) ont été signalées après le traitement par ABRAXANE lors de l'essai randomisé.

Neurologiques : La fréquence et la gravité des manifestations neurologiques ont été sous l'influence des traitements antérieurs et/ou concomitants au moyen d'agents neurotoxiques.

En général, la fréquence et la gravité des manifestations neurologiques ont été dose-dépendantes chez les patientes qui recevaient ABRAXANE en monothérapie. Lors de l'essai randomisé, la neuropathie sensorielle a été observée chez 71 % des patientes (10 % grave) du groupe sous ABRAXANE et chez 56 % des patientes (2 % grave) du groupe sous paclitaxel en injection. La fréquence de la neuropathie sensorielle a augmenté avec la dose cumulative. La neuropathie sensorielle a été la cause de l'arrêt du traitement chez sept patientes sur 229 (3 %) qui recevaient ABRAXANE lors de l'essai randomisé. Les symptômes sensoriels graves se sont en général améliorés après une période médiane de 22 jours suivant l'arrêt du traitement par ABRAXANE. Aucune incidence de neuropathie sensorielle de grade 4 n'a été signalée lors des essais cliniques. Des cas de neuropathie autonome donnant lieu à un iléus paralytique ont été signalés dans le cadre du programme de surveillance continue de l'innocuité du paclitaxel en injection.

Troubles oculaires/visuels : Treize pour cent (13 %) de toutes les patientes (n = 366) traitées par ABRAXANE lors des essais randomisés ne comportant qu'un seul groupe ont signalé des troubles oculaires/visuels dont 1 % se sont révélés graves. Des cas graves (kératite et vision trouble) ont été signalés chez des patientes d'une étude ne comptant qu'un seul groupe qui recevait des doses plus fortes que les doses recommandées (300 ou 375 mg/m²). Ces effets ont en général été réversibles. Par contre, de rares cas de potentiels évoqués visuels anormaux ont été

mentionnés dans la littérature chez des patientes traitées par le paclitaxel en injection, ces cas évoquant une atteinte persistante du nerf optique.

Arthralgie/myalgie : Quarante-quatre pour cent (44 %) des patientes traitées avec ABRAXANE lors de l'essai randomisé ont éprouvé de l'arthralgie/myalgie; 8 % ont manifesté des symptômes graves. Les symptômes étaient en général transitoires, sont survenus deux ou trois jours après l'administration d'ABRAXANE et sont rentrés dans l'ordre en quelques jours. On n'a noté aucun lien constant entre la dose d'ABRAXANE et la fréquence de l'arthralgie/myalgie.

Hépatiques : Parmi les patientes qui présentaient au départ une fonction hépatique normale et qui ont été traitées avec ABRAXANE lors de l'essai randomisé, 7 %, 36 %, 39 %, 36 % et 50 % ont présenté des élévations de leurs taux de bilirubine, phosphatase alcaline, AST (SGOT), ALT (SGPT) et GGT, respectivement. Des élévations de grade 3 ou 4 de la GGT ont été signalées chez 14 % des patientes traitées par ABRAXANE et chez 10 % des patientes traitées par paclitaxel en injection lors de l'essai randomisé. L'exposition prolongée à ABRAXANE n'a été associée à aucune toxicité hépatique cumulative.

Rénaux : Onze pour cent (11 %) des patientes traitées par ABRAXANE lors de l'essai randomisé ont présenté une élévation de la créatinine, < 1 % des cas ayant été graves. La toxicité rénale n'a donné lieu à aucun abandon, aucune réduction ni report de doses.

Gastro-intestinaux (GI) : Nausées, vomissements, diarrhée et mucosite ont été signalés par 30 %, 18 %, 27 % et 7 % des patientes traitées par ABRAXANE lors de l'essai randomisé. Ces manifestations ont en général été de légères à modérées. La fréquence et la gravité des effets indésirables GI n'ont pas semblé être systématiquement liées à la dose. Quelques rapports d'œsophagite ont été signalés lors des essais cliniques. La déshydratation a été mentionnée souvent lors des essais cliniques. La constipation et l'anorexie ont été jugées très fréquentes.

Réactions au point d'injection : Des réactions au point d'injection ont été signalées chez 1 % des patientes traitées par ABRAXANE et incluaient des réactions secondaires à l'extravasation qui ont en général été légères, notamment l'érythème.

Asthénie : L'asthénie a été signalée chez 47 % des patientes (grave dans 8 % des cas) traitées par ABRAXANE lors de l'essai randomisé. L'asthénie comprend les cas d'asthénie, de fatigue, de faiblesse, de léthargie et de malaise.

Alopécie : L'alopécie a été observée chez pour ainsi dire toutes les patientes.

Peau : Des anomalies unguéales (pigmentation ou dyschromie du lit unguéal) sont survenues chez 1 % des patientes traitées par ABRAXANE lors de l'essai randomisé. Des signes cutanés transitoires (éruptions 9 %; rougeurs 2 %; prurit 6 %) ont été observés lors de l'essai randomisé. Aucune autre réaction indésirable cutanée n'a été significativement associée à l'administration d'ABRAXANE.

Effets indésirables peu courants au médicament déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Cardiovasculaires : La bradycardie a été observée chez < 1 % des patientes de l'étude de phase III durant la perfusion de 30 minutes. Les cas d'ischémie/infarctus du myocarde et de thrombose/embolie en lien possible avec le traitement par ABRAXANE ont été peu fréquents. Les cas d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et d'accidents ischémiques transitoires cérébraux (AITC) ont été peu fréquents.

Gastro-intestinaux : Quelques cas d'obstruction intestinale, de perforation intestinale, de pancréatite et de colite ischémique ont été signalés dans le cadre du programme de surveillance continue de l'innocuité du paclitaxel en injection et pourraient survenir après un traitement par ABRAXANE. De rares rapports d'entérocolite neutropénique (typhlite), malgré la co-administration de G-CSF, ont été mentionnés chez des patientes traitées au moyen de paclitaxel en injection, seul et en association avec d'autres agents de chimiothérapie.

Hépatiques : Quelques rapports de nécrose hépatique et d'encéphalopathie hépatique ayant entraîné le décès ont été mentionnés dans le cadre du programme de surveillance continue de l'innocuité du paclitaxel en injection et peuvent survenir après un traitement par ABRAXANE.

Réactions d'hypersensibilité : Bouffées vasomotrices, hypotension, douleurs thoraciques et arythmies survenues un jour où le médicament était administré ont toutes été signalées selon une fréquence < 1 %.

Infections et infestations: De rares cas de septicémie et de septicémie neutropénique ont été observés chez des patients traités par ABRAXANE lors d'essais cliniques précédant et suivant sa mise en marché.

Réactions au point d'injection : De rares rapports de réactions plus graves comme la phlébite, la cellulite, l'induration, l'exfoliation cutanée, la nécrose et la fibrose ont été mentionnés dans le cadre du programme de surveillance continue de l'innocuité du paclitaxel en injection. Dans certains cas, la réaction au point d'injection chez les patientes qui recevaient le paclitaxel en injection a débuté soit durant une perfusion prolongée ou s'est manifestée sept à dix jours plus tard. La récurrence d'une réaction cutanée au point d'une extravasation antérieure, c'est-à-dire, l'effet « mémoire », a rarement été signalée après l'injection du paclitaxel ailleurs.

Compte tenu du risque d'extravasation, il est à conseiller de surveiller étroitement le point de perfusion pour tout signe d'infiltration durant l'administration du médicament.

Neurologiques : Quelques réactions neurologiques graves ont été mentionnées après l'administration d'ABRAXANE notamment l'AVC ischémique, l'encéphalopathie métabolique, la confusion, les étourdissements/vertiges et la dépression/labilité de l'humeur.

Respiratoires : Quelques cas (< 1 %) de pneumothorax ont été signalés après le traitement par ABRIXANE lors de l'essai randomisé. De rares cas de pneumonie interstitielle, de fibrose pulmonaire et d'embolie pulmonaire ont été signalés dans le cadre du programme de surveillance continue de l'innocuité du paclitaxel en injection et peuvent survenir après un traitement par ABRIXANE.

Cancer métastatique du pancréas

Les effets indésirables ont été évalués chez 421 patients traités par ABRIXANE plus gemcitabine et 402 patients traités par gemcitabine en monothérapie qui recevaient un traitement systémique de première intention pour l'adénocarcinome métastatique du pancréas dans le cadre d'un essai ouvert, multicentrique, multinational, randomisé et contrôlé.

Le Tableau 2 indique la fréquence et la gravité des anomalies hématologiques détectées par analyses de laboratoire dans les groupes sous ABRIXANE/gemcitabine et gemcitabine.

Tableau 2 : Anomalies hématologiques détectées par analyses de laboratoire lors de l'essai clinique sur le cancer métastatique du pancréas

	ABRIXANE (125 mg/m ²)/ gemcitabine		Gemcitabine	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
Anémie ^{a,b}	97	13	96	12
Neutropénie ^{a,b}	73	38	58	27
Thrombocytopénie ^{b,c}	74	13	70	9

^a 405 patients évalués dans le groupe sous ABRIXANE/gemcitabine

^b 388 patients évalués dans le groupe sous gemcitabine

^c 404 patients évalués dans le groupe sous ABRIXANE/gemcitabine

Le Tableau 3 indique la fréquence et la gravité des effets indésirables selon les classes par système et organe/termes préférés qui ont été signalés chez ≥ 10 % des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas ayant été traités par ABRIXANE et par gemcitabine ou par gemcitabine en monothérapie. À l'intérieur de chaque classe par système et organe, les effets indésirables sont présentés par ordre de fréquence décroissante.

Tableau 3 : Effets indésirables signalés chez ≥ 10 % des patients de l'essai sur le cancer métastatique du pancréas (selon les classes par système et organe/termes préférés MedDRA)

Classe par système et organe/Terms préférés	ABRAXANE (125 mg/m ²) et gemcitabine (n = 421)		Gemcitabine (n = 402)	
	Tous grades	Grade 3 ou plus	Tous grades	Grade 3 ou plus
Troubles généraux et au point d'administration	361 (86 %)	132 (31 %)	299 (74 %)	76 (19 %)
Fatigue	248 (59 %)	77 (18 %)	183 (46 %)	37 (9 %)
Edème périphérique	194 (46 %)	13 (3 %)	122 (30 %)	12 (3 %)
Pyrexie	171 (41 %)	12 (3 %)	114 (28 %)	4 (1 %)
Asthénie	79 (19 %)	29 (7 %)	54 (13 %)	17 (4 %)
Frissons	49 (12 %)	0	35 (9 %)	0
Troubles gastro-intestinaux	352 (84 %)	114 (27 %)	315 (78 %)	92 (23 %)
Nausées	228 (54 %)	27 (6 %)	192 (48 %)	14 (3 %)
Diarrhée	184 (44 %)	26 (6 %)	95 (24 %)	6 (1 %)
Vomissements	151 (36 %)	25 (6 %)	113 (28 %)	15 (4 %)
Constipation	126 (30 %)	12 (3 %)	111 (28 %)	7 (2 %)
Douleur abdominale	98 (23 %)	27 (6 %)	89 (22 %)	32 (8 %)
Douleur abdominale haute	43 (10 %)	10 (2 %)	28 (7 %)	3 (1 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	294 (70 %)	19 (5 %)	127 (32 %)	3 (1 %)
Alopécie	212 (50 %)	6 (1 %)	21 (5 %)	0
Érythème cutané	117 (28 %)	7 (2 %)	39 (10 %)	2 (< 1 %)
Troubles sanguins et du système lymphatique^a	280 (67 %)	202 (48 %)	238 (59 %)	128 (32 %)
Anémie	176 (42 %)	49 (12 %)	133 (33 %)	32 (8 %)
Neutropénie	175 (42 %)	138 (33 %)	122 (30 %)	85 (21 %)
Thrombocytopénie	128 (30 %)	53 (13 %)	117 (29 %)	33 (8 %)
Leucopénie	59 (14 %)	39 (9 %)	39 (10 %)	15 (4 %)
Troubles du système nerveux	277 (66 %)	82 (19 %)	149 (37 %)	19 (5 %)
Neuropathie périphérique SMQ ^b	227 (54 %)	70 (17 %)	51 (13 %)	3 (1 %)
Dysgueusie	68 (16 %)	0	33 (8 %)	0
Céphalées	60 (14 %)	1 (< 1 %)	38 (9 %)	1 (< 1 %)
Étourdissements	48 (11 %)	3 (1 %)	34 (8 %)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	245 (58 %)	76 (18 %)	182 (45 %)	48 (12 %)
Baisse de l'appétit	152 (36 %)	23 (5 %)	104 (26 %)	8 (2 %)
Déshydratation	87 (21 %)	31 (7 %)	45 (11 %)	10 (2 %)
Hypokaliémie	52 (12 %)	18 (4 %)	28 (7 %)	6 (1 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	212 (50 %)	41 (10 %)	149 (37 %)	45 (11 %)
Toux	72 (17 %)	0	30 (7 %)	0

Tableau 3 : Effets indésirables signalés chez ≥ 10 % des patients de l'essai sur le cancer métastatique du pancréas (selon les classes par système et organe/termes préférés MedDRA) (suite)

Classe par système et organe/Terms préférés	ABRAXANE (125 mg/m ²) et gemcitabine (n = 421)		Gemcitabine (n = 402)	
	Tous grades	Grade 3 ou plus	Tous grades	Grade 3 ou plus
Dyspnée	72 (17 %)	12 (3 %)	62 (15 %)	11 (3 %)
Épistaxis	64 (15 %)	1 (<1 %)	14 (3 %)	1 (<1 %)
Analyses de laboratoire	186 (44 %)	66 (16 %)	172 (43 %)	61 (15 %)
Perte de poids	57 (14 %)	1 (<1 %)	48 (12 %)	2 (<1 %)
Augmentation de l'alanine aminotransférase	46 (11 %)	13 (3 %)	36 (9 %)	15 (4 %)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	177 (42 %)	19 (5 %)	107 (27 %)	12 (3 %)
Douleur aux extrémités	48 (11 %)	3 (1 %)	24 (6 %)	3 (1 %)
Arthralgie	47 (11 %)	3 (1 %)	13 (3 %)	1 (<1 %)
Myalgie	44 (10 %)	4 (1 %)	15 (4 %)	0
Troubles psychiatriques	151 (36 %)	7 (2 %)	103 (26 %)	16 (4 %)
Insomnie	64 (15 %)	0	46 (11 %)	3 (1 %)
Dépression	51 (12 %)	1 (<1 %)	24 (6 %)	0
Anxiété	35 (8 %)	1 (<1 %)	45 (11 %)	7 (2 %)

MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

^a Les événements signalés dans ce tableau sont des réactions indésirables aux médicaments. Les anomalies hématologiques détectées par les analyses de laboratoire sont présentées au Tableau 2.

^b Neuropathie périphérique évaluée à l'aide de la version 15.0 de MedDRA (SMQ ou *Standardized MedDRA Query* à portée élargie)

Effets indésirables aux médicaments lors des essais cliniques

Parmi les autres effets indésirables pertinents signalés chez < 10 % des patients souffrant d'un adénocarcinome du pancréas et traités par ABRAXANE/gemcitabine, mentionnons :

Les estimations de fréquence des effets indésirables sont définies selon la convention suivante :

Courants (fréquents) : $\geq 1/100$ et < $1/10$ (≥ 1 % et < 10 %)

Peu courants (peu fréquents) : $\geq 1/1\ 000$ et < $1/100$ ($\geq 0,1$ % et < 1 %)

Troubles généraux et au point d'administration :

Courants : Réaction au point de perfusion

Troubles gastro-intestinaux courants :

Courants : Stomatite, sécheresse de la bouche, obstruction intestinale, colite

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

Courants : Prurit, sécheresse de la peau, anomalies unguéales, bouffées vasomotrices

Troubles du sang et du système lymphatique :

Courants : Pancytopénie

Peu courants : Purpura thrombocytopénique thrombotique

Troubles du système nerveux :

Courants : Neuropathie motrice périphérique

Peu courants : Paralysie du VII^e nerf

Troubles respiratoires thoraciques et médiastinaux :

Courants : Congestion nasale, pneumonie

Peu courants : Sécheresse de la gorge, sécheresse du nez

Infections et infestations :

Courantes : Candidose orale, pneumonie, septicémie avec ou sans neutropénie

Analyses de laboratoire :

Courants : Augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation de la créatinine sanguine

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :

Courants : Douleur osseuse, faiblesse musculaire

Troubles vasculaires :

Courants : Hypotension, hypertension

Troubles cardiaques :

Courants : Tachycardie, insuffisance cardiaque congestive

Troubles oculaires :

Courants : Larmoiement

Peu courants : Œdème maculaire cystoïde

Troubles hépatobiliaires :

Courants : Cholangite

Troubles rénaux et urinaires :

Courants : Insuffisance rénale aiguë

Peu courants : Syndrome urémique hémolytique

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés après l'approbation d'ABRAXANE. Étant donné que ces effets sont signalés sur une base volontaire, par une population dont on ignore la taille exacte, il n'est pas toujours possible d'estimer avec justesse leur fréquence ni d'établir un lien causal avec l'exposition au médicament.

Troubles du sang et du système lymphatique : Des cas de pancytopénie et de lymphopénie ont été observés.

Troubles cardiaques : Des cas d'insuffisance cardiaque congestive, de dysfonction ventriculaire gauche et de bloc auriculoventriculaire (y compris bloc AV du second degré nécessitant la pose d'un stimulateur cardiaque) ont été observés. La plupart de ces personnes avaient déjà été ou étaient concomitamment exposées à des médicaments cardiotoxiques, comme les anthracyclines, ou avaient déjà des antécédents cardiaques.

Troubles oculaires : On a signalé de rares cas de conjonctivite, de larmoiement, de perte visuelle, d'œdème maculaire, de neuropathie optique, de sécheresse oculaire et d'hypoesthésie de l'œil.

Il y a eu des rapports de baisse de l'acuité visuelle due à l'œdème maculaire cystoïde (OMC) durant le traitement par ABRAXANE. Selon certains rapports bien documentés, y compris des cas cités dans la littérature, on juge que le lien entre OMC et ABRAXANE est raisonnablement établi. Les caractéristiques particulières de cette entité clinique rare incluent l'absence de fuite vasculaire sans autres facteurs déclencheurs et les résultats positifs à l'arrêt du médicament dans la plupart des cas.

Troubles généraux et problèmes au point d'administration : Des cas d'extravasation ont été signalés.

Blessure, empoisonnement et complications lors des interventions : La réactivation de lésions radiques a été observée.

Troubles du système immunitaire : On a signalé de rares cas de réactions d'hypersensibilité grave, y compris des réactions anaphylactiques. Dans de très rares cas, des patients sont décédés. Les patients qui manifestent une réaction d'hypersensibilité grave à ABRAXANE ne doivent pas être exposés de nouveau au médicament.

Troubles métaboliques : On a signalé de très rares cas de syndrome de lyse tumorale, certains ayant été fatals.

Troubles du système nerveux : On a signalé des cas de paralysie des nerfs crâniens, de parésie des cordes vocales et de neuropathie motrice.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : On a signalé des cas d'épanchement pleural, d'œdème pulmonaire, d'atteinte alvéolaire diffuse et de pneumonie diffuse, de même que des cas de pneumonie radique chez des patients traités concomitamment par radiothérapie.

Troubles cutanés/sous-cutanés : On a signalé des cas d'érythème, de rougeurs généralisées ou maculo-papulaires, de prurit, de réactions de photosensibilité et, chez certains patients qui avaient déjà été exposés à la capécitabine, des cas d'érythrodysesthésie palmoplantaire. De rares cas de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell ont aussi été observés. Durant la surveillance après la mise en marché, des anomalies de type sclérodermie précédées d'œdème chronique ont été signalées avec les injections de paclitaxel à base de solvant.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude n'a porté sur les interactions médicamenteuses avec ABRAXANE® pour suspension injectable (paclitaxel en poudre pour suspension injectable) (paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine [nab®]).

Le métabolisme du paclitaxel est catalysé par le CYP 2C8 et le CYP 3A4. En l'absence d'études cliniques formelles sur les interactions médicamenteuses, la prudence s'impose lorsque l'on administre ABRAXANE avec des substances qui inhibent (comme le kétoconazole et autres antifongiques imidazolés, l'érythromycine, la fluoxétine, le gemfibrozil, le clopidogrel, le cimétidine, le ritonavir, le saquinavir, l'indinavir, le nelfinavir et le pamplemousse) ou qui induisent (comme la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, l'éfavirenz, la névirapine et le millepertuis) le CYP 2C8 ou le CYP 3A4 (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

Le paclitaxel et la gemcitabine ne partagent pas la même voie métabolique. L'élimination du paclitaxel est principalement déterminée par le métabolisme médié par les isoenzymes 2C8 et 3A4 du cytochrome P450, suivi de l'excrétion biliaire, tandis que la gemcitabine est inactivée par la cytidine désaminase suivie de l'excrétion urinaire. Des études *in vitro* ont montré les effets du paclitaxel sur les taux intracellulaires des métabolites actifs et inactifs de la gemcitabine, mais on ignore quelle est la portée clinique de ces observations. Les interactions pharmacocinétiques entre ABRAXANE et la gemcitabine n'ont pas fait l'objet d'études chez l'être humain.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament-analyse de laboratoire

Les interactions avec les résultats des analyses de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Aucune prémédication n'est nécessaire pour prévenir les réactions d'hypersensibilité avant l'administration d'ABRAXANE[®] pour suspension injectable (paclitaxel en poudre pour suspension injectable) (paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine [nab[®]]).

La principale voie d'élimination d'ABRAXANE est le métabolisme hépatique suivi de l'excrétion biliaire. L'exposition au paclitaxel pourrait être plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique que chez les patients dont la fonction hépatique est normale. La dose de départ d'ABRAXANE doit être réduite chez les patients qui ont une insuffisance hépatique de modérée à grave (voir **Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance hépatique**). Comme l'excrétion rénale est une voie d'élimination mineure d'ABRAXANE, on ne s'attend pas à ce qu'une exposition accrue au paclitaxel s'observe chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère ou modérée. Un ajustement de la dose d'ABRAXANE de départ n'est pas requis chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale de légère à modérée (voir **Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale**).

Ne pas remplacer par d'autres préparations de paclitaxel.

Dose recommandée et modification posologique

Cancer du sein métastatique

Le schéma posologique d'ABRAXANE recommandé est de 260 mg/m², administré par voie intraveineuse en 30 minutes, toutes les trois semaines. Les niveaux de doses exprimés en mg/m² font référence aux mg de paclitaxel contenus dans ABRAXANE.

Ajustement posologique pour le traitement du cancer du sein :

Les patientes qui manifestent une neutropénie grave (neutrophiles < 500 cellules/mm³ pendant une semaine ou plus) ou une neuropathie sensorielle grave durant leur traitement par ABRAXANE devraient faire ajuster leur posologie à la baisse, soit à 220 mg/m² pour les cycles subséquents d'ABRAXANE. Pour les récurrences de neutropénie ou de neuropathie sensorielle graves, une réduction additionnelle de la dose est recommandée pour la ramener à 180 mg/m². Dans les cas de neuropathie sensorielle de grade 3, suspendre le traitement jusqu'au retour d'un grade 1 ou 2, suivi d'une réduction de la dose pour tous les cycles subséquents d'ABRAXANE.

Cancer métastatique du pancréas

La dose recommandée d'ABRAXANE est de 125 mg/m² administrée en perfusion intraveineuse de 30 à 40 minutes aux Jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. La dose recommandée de gemcitabine est de 1 000 mg/m² en perfusion intraveineuse de 30 à 40 minutes débutant immédiatement après la fin de la perfusion d'ABRAXANE aux Jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours.

Ajustement posologique pour le traitement du cancer métastatique du pancréas :

Les réductions de dose d'ABRAXANE et de gemcitabine recommandées selon l'essai clinique sont résumées aux tableaux 4 à 6 ci-dessous. Lorsqu'une réduction de dose était nécessaire, aucune réaugmentation de la dose n'était autorisée durant l'essai (à l'exception du Jour 15, voir Tableau 5 ci-dessous).

En raison de la myélosuppression (surtout la neutropénie) dose-dépendante et limitant la dose d'ABRAXANE en association avec la gemcitabine, des modifications de dose plus conservatrices pourraient être nécessaires selon le jugement clinique et l'expérience du clinicien avec les agents de chimiothérapie. Noter que les modifications de la dose de gemcitabine utilisées lors de l'essai clinique diffèrent des recommandations de la monographie de GEMZAR.

Tableau 4 : Réductions des niveaux de dose pour les patients atteints d'un cancer métastatique du pancréas

Niveau de dose	Dose d'ABRAXANE® (mg/m²)	Dose de gemcitabine (mg/m²)
Dose complète	125	1 000 ^a
1 ^{re} réduction d'un niveau de dose	100	800 ^a
2 ^e réduction d'un niveau de dose	75	600 ^a
Si d'autres réductions de dose sont nécessaires	Cesser le traitement	Cesser le traitement ^a

^a Les modifications de doses diffèrent des recommandations formulées dans la monographie de GEMZAR.

Tableau 5 : Recommandations posologiques et modifications de doses en cas de neutropénie et/ou de thrombocytopenie au début ou au cours d'un cycle chez les patients atteints d'un cancer métastatique du pancréas

Jour du cycle	NAN (cellules/mm ³)		Numération plaquettaire (cellules/mm ³)	Dose d'ABRAXANE	Dose de gemcitabine
Jour 1	≥ 1 500	ET	≥ 100 000	Traiter au moment prévu aux niveaux de dose courants	
	< 1 500	OU	< 100 000	Retarder les doses jusqu'à remontée	
Jour 8	≥ 1 000	ET	≥ 75 000	Traiter au moment prévu aux niveaux de dose courants	
	≥ 500 mais < 1 000	OU	≥ 50 000 mais < 75 000	Réduire les doses de 1 niveau de dose	
	< 500	OU	< 50 000	Suspendre les doses	
Jour 15 : Si les doses du Jour 8 ont été administrées sans modifications :					
Jour 15	≥ 1 000	ET	≥ 75 000	Traiter au moment prévu aux niveaux de dose courants	
	≥ 500 mais < 1 000	OU	≥ 50 000 mais < 75 000	Traiter au niveau de dose courant et faire suivre de facteurs de croissance leucocytaire ^{a, b}	
	< 500	OU	< 50 000	Suspendre les doses	
Jour 15 : Si les doses du Jour 8 ont été réduites :					
Jour 15	≥ 1 000	ET	≥ 75 000	Retourner au niveau de dose du Jour 1 et faire suivre de facteurs de croissance leucocytaire ^{a, b}	
	≥ 500 mais < 1 000	OU	≥ 50 000 mais < 75 000	Traiter au niveau de dose du Jour 8 et faire suivre de facteurs de croissance leucocytaire ^{a, b}	
	< 500	OU	< 50 000	Suspendre les doses	
Jour 15 : Si les doses du Jour 8 ont été suspendues :					
Jour 15	≥ 1 000	ET	≥ 75 000	Retourner au niveau de dose du Jour 1 et faire suivre de facteurs de croissance leucocyttaire ^{a, b}	
	≥ 500 mais < 1000	OU	≥ 50 000 mais < 75 000	Réduire de 1 niveau de dose et faire suivre de facteurs de croissance leucocytaire ^{a, b}	
	< 500	OU	< 50 000	Suspendre les doses	

Abréviation : NAN = numération absolue des neutrophiles

^a Dans les essais cliniques, le G-CSF était optionnel si la baisse n'affectait que les plaquettes.

^b Si les facteurs de croissance leucocytaire ne sont pas accessibles, une réduction des niveaux de dose est recommandée. Même si cette option n'était pas incluse dans le protocole de l'essai clinique, cette approche concorde avec la pratique clinique.

Tableau 6 : Modifications de dose pour d'autres effets indésirables au médicament chez les patients atteints d'un cancer métastatique du pancréas

Réaction indésirable au médicament	Dose d'ABRAXANE	Dose de gemcitabine
Neutropénie fébrile : Grade 3 ou 4	Suspendre les doses jusqu'à résolution de l'épisode fébrile et NAN \geq 1 500; reprendre aux niveaux de dose moindres.	
Neuropathie périphérique : Grade 3 ou 4	Suspendre la dose jusqu'à amélioration à un grade \leq 1; reprendre à un niveau de dose moindre	Traiter avec la même dose
Toxicité cutanée : Grade 2 or 3	Réduire les doses de 1 niveau; cesser le traitement si la réaction persiste	
Toxicité gastro-intestinale : Mucosite ou diarrhée de grade 3	Suspendre les doses jusqu'à amélioration à un grade \leq 1; reprendre aux niveaux de dose moindres	

Insuffisance hépatique

Pour les patients qui ont une légère insuffisance hépatique (bilirubine totale > 1 à $\leq 1,5$ x LSN et aspartate aminotransférase [AST] ≤ 10 x LSN), aucun ajustement de dose n'est requis, peu importe l'indication. Administrer les mêmes doses que chez les patients dont la fonction hépatique est normale.

Pour les patients qui ont une insuffisance hépatique de modérée à grave (bilirubine totale $> 1,5$ à ≤ 5 x LSN et aspartate aminotransférase [AST] ≤ 10 x LSN), une réduction de 20 % de la dose est recommandée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. La dose réduite peut être augmentée jusqu'à la dose destinée aux patients ayant une fonction hépatique normale si le patient tolère le traitement pendant au moins deux cycles. Les données sont insuffisantes pour formuler des recommandations posologiques chez les patients atteints d'un cancer métastatique du pancréas qui souffrent d'insuffisance hépatique de modérée à grave.

Pour les patients qui ont une bilirubine totale > 5 x LSN ou un taux d'AST > 10 x LSN, les données sont insuffisantes pour formuler des recommandations posologiques, indépendamment de l'indication.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose de départ d'ABRAXANE n'est requis pour les patients souffrant d'insuffisance rénale de légère à modérée (clairance de la créatinine estimée ≥ 30 à < 90 mL/min). Les données sont insuffisantes pour formuler des recommandations posologiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou d'insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine estimée < 30 mL/min).

Administration

Étant donné le risque d'extravasation, il est préférable de surveiller étroitement le point de perfusion pour tout signe d'infiltration durant l'administration du médicament. Le fait de limiter la durée de la perfusion d'ABRAXANE à 30 minutes, comme prescrit, réduit les risques de réactions liées à la perfusion (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions au point d'injection**).

Chaque mL de la préparation reconstituée renfermera 5 mg/mL de paclitaxel. Calculer le volume posologique total exact de la suspension à 5 mg/mL requis pour le patient :
volume posologique (mL) = dose totale (mg)/5 (mg/mL).

Aspirer lentement dans une seringue le volume requis à partir du (des) flacon(s) de suspension d'ABRAXANE reconstituée. Injecter la quantité appropriée d'ABRAXANE reconstitué dans un contenant ou un sac à perfusion intraveineuse (de chlorure de polyvinyle plastifié [PVC], ou un sac à perfusion i.v. de PVC ou d'un type sans PVC) stérile vide. Le produit reconstitué n'a pas besoin d'être dilué davantage. La préparation ou l'administration des perfusions d'ABRAXANE ne requièrent pas de solutions spécialisées sans DEHP ni de trouses particulières.

L'utilisation de dispositifs médicaux contenant de l'huile de silicone comme lubrifiant (p.ex., seringues et sacs i.v.) pour reconstituer et administrer ABRAXANE peut entraîner la formation de filaments protéiques. Inspecter visuellement la suspension d'ABRAXANE reconstituée dans le sac i.v. avant l'administration. Si des filaments s'observent, administrer la suspension d'ABRAXANE reconstituée au moyen d'un filtre de 15 µm. Si des filaments sont présents et qu'on ne dispose pas d'un filtre de 15 µm, jeter le produit. Ne pas utiliser un filtre dont les pores mesurent moins de 15 µm.

Ne mélanger aucun autre médicament avec la perfusion d'ABRAXANE.

Reconstitution

ABRAXANE est présenté sous forme de poudre lyophilisée stérile pour reconstitution avant usage. **Éviter les erreurs. Lire toutes les instructions de préparation avant la reconstitution.**

Format du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume approximatif disponible	Concentration nominale par mL
50 mL	20 mL de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP	20 mL	5 mg/mL

1. Par technique aseptique, reconstituer le contenu de chaque flacon en y injectant 20 mL de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP.
2. Injecter lentement (en au moins une minute) les 20 mL de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP au moyen de la seringue stérile, tout en dirigeant le jet contre la PAROI INTERNE DU FLACON.



3. NE PAS INJECTER le chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP, directement sur la poudre lyophilisée compacte puisque cela entraînerait la formation de mousse.
4. Une fois l'injection terminée, laisser le flacon reposer pendant au moins cinq minutes pour bien hydrater toute la poudre lyophilisée compacte.
5. Agiter et/ou tourner délicatement le flacon sur lui-même pendant au moins deux minutes jusqu'à dissolution complète de la poudre compacte. Éviter la formation de mousse.
6. Si de la mousse ou des grumeaux se forment, laisser la solution reposer pendant au moins 15 minutes, jusqu'à ce qu'ils disparaissent.

La suspension reconstituée devrait être laiteuse et homogène sans particules visibles. En présence de particules ou de dépôts, retourner **délicatement** le flacon à nouveau pour assurer une remise en suspension complète avant l'utilisation. Jeter la suspension reconstituée s'il se forme des précipités. Jeter toute portion inutilisée.

Ni le gel ni la réfrigération n'affectent négativement la stabilité du produit.

Stabilité de la suspension reconstituée dans le flacon

ABRAXANE reconstitué dans son flacon devrait être utilisé immédiatement, mais peut être réfrigéré entre 2 et 8 °C pendant un maximum de huit (8) heures au besoin. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, chaque flacon de suspension reconstituée doit être replacé dans sa boîte d'origine pour le protéger de la lumière vive. Jeter toute portion inutilisée. La suspension reconstituée peut en partie se déposer. En présence de particules ou de dépôts, retourner **délicatement** le flacon à nouveau pour assurer une remise en suspension complète avant l'utilisation. Jeter la suspension reconstituée s'il se forme des précipités.

Injecter la quantité appropriée d'ABRAXANE reconstitué dans un contenant ou un sac à perfusion intraveineuse (de chlorure de polyvinyle plastifié [PVC], ou un sac à perfusion i.v. de PVC ou d'un type sans PVC) stérile vide. Le produit reconstitué n'a pas besoin d'être dilué davantage. L'utilisation de contenants à solution spécialisée sans DEHP ou de trouses particulières est possible mais n'est pas nécessaire pour préparer ou administrer les perfusions d'ABRAXANE.

L'utilisation de dispositifs médicaux contenant de l'huile de silicone comme lubrifiant (p.ex., seringues et sacs i.v.) pour reconstituer et administrer ABRAXANE peut entraîner la formation de filaments protéiques. Inspecter visuellement la suspension d'ABRAXANE reconstituée dans le sac i.v. avant l'administration. Si des filaments s'observent, administrer la suspension d'ABRAXANE reconstituée au moyen d'un filtre de 15 µm. Si des filaments sont présents et qu'on ne dispose pas d'un filtre de 15 µm, jeter le produit. Ne pas utiliser un filtre dont les pores mesurent moins de 15 µm.

Stabilité de la suspension reconstituée dans le sac à perfusion

Une fois préparée dans un sac à perfusion selon les instructions fournies, la suspension pour perfusion peut être utilisée immédiatement ou être conservée à la température (environ 20 à 25 °C) et à la lumière ambiante pendant un maximum de huit heures.

Les produits médicamenteux parentéraux doivent être inspectés visuellement pour toute présence de particules ou de coloration anormale avant leur administration dans la mesure où la solution et son contenant le permettent.

ABRAXANE est un médicament anticancéreux cytotoxique et, comme dans le cas d'autres composés de paclitaxel potentiellement toxiques, la prudence s'impose lorsqu'on manipule ABRAXANE. L'utilisation de gants est recommandée. Si ABRAXANE (poudre compacte lyophilisée ou suspension reconstituée) entre en contact avec la peau, laver immédiatement et complètement avec de l'eau et du savon. Après une exposition topique au paclitaxel, les réactions peuvent inclure des picotements, une sensation de brûlure et des rougeurs. Si ABRAXANE entre en contact avec les muqueuses, celles-ci doivent être rincées à grande eau.

SURDOSAGE

On ne connaît aucun antidote contre le surdosage par ABRAXANE® pour suspension injectable (paclitaxel en poudre pour suspension injectable) (paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine [nab®]). Les principales complications prévisibles lors d'un surdosage seraient : myélosuppression, neurotoxicité sensorielle et mucosite.

Pour la prise en charge d'un surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le paclitaxel, le principe pharmaceutique actif contenu dans ABRAXANE® pour suspension injectable (paclitaxel en poudre pour suspension injectable) (paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine [nab®]), est un agent antimicrotubule qui favorise l'assemblage de microtubules à partir des dimères de tubuline et stabilise les microtubules en prévenant leur dépolymérisation. Cette stabilité entraîne l'inhibition de la réorganisation dynamique normale du réseau de microtubules qui est essentielle aux fonctions cellulaires vitales de l'interphase et de la mitose. Le paclitaxel induit la formation de faisceaux ou « amas » anormaux de microtubules dans le cycle cellulaire entier et de multiples asters de microtubules durant la mitose.

Pharmacodynamie

Dans les modèles précliniques, ABRAXANE a donné lieu à des concentrations intratumorales plus élevées de paclitaxel que le paclitaxel en injection. L'albumine est connue pour moduler la transcytose endothéliale des éléments plasmatiques et, sur la base de données *in vitro*, une hypothèse a été avancée selon laquelle le paclitaxel lié à l'albumine facilite le transport du paclitaxel dans la cellule endothéliale par le biais d'un mécanisme dépendant du récepteur de l'albumine (gp60).

Pharmacocinétique

Absorption: Les propriétés pharmacocinétiques du paclitaxel total, après des perfusions de 30 et de 180 minutes d'ABRAXANE, à raison de 80 à 375 mg/m², ont été déterminées lors d'études cliniques. Après l'administration intraveineuse d'ABRAXANE, les concentrations plasmatiques de paclitaxel ont diminué selon un mode biphasique, le déclin initial rapide représentant la distribution vers le compartiment périphérique et la seconde phase, plus lente, représentant l'élimination du médicament.

L'exposition plasmatique au paclitaxel (ASC) a été proportionnelle à la dose de 2 653 à 16 736 h•ng/mL après l'administration des doses d'ABRAXANE éventail de 80 à 300 mg/m² et les propriétés pharmacocinétiques du paclitaxel ont été indépendantes de la durée de son administration intraveineuse. .

Distribution : Après l'administration d'ABRAXANE à des patients porteurs de tumeurs solides, le paclitaxel est distribué également dans les cellules sanguines et le plasma et il est fortement lié aux protéines du plasma (94 %). Dans une étude de comparaison intra-patients, la fraction de paclitaxel plasmatique non lié a été significativement plus élevée avec ABRAXANE (6,2 %) qu'avec le paclitaxel à base de solvant (2,3 %). Cela contribue à l'exposition significativement plus élevée au paclitaxel non lié associée à ABRAXANE comparativement au paclitaxel à base de solvant, lorsque l'exposition totale est comparable. Des études *in vitro* sur la fixation aux protéines sériques humaines du paclitaxel à des concentrations allant de 0,1 à 50 µg/mL, indiquent que la présence de cimétidine, ranitidine, dexaméthasone ou diphénhydramine n'a pas affecté la fixation du paclitaxel aux protéines.

Selon une analyse pharmacocinétique de population, le volume total de distribution est d'environ 1741 L; le fort volume de distribution indique une distribution extravasculaire étendue et/ou une fixation du paclitaxel aux tissus.

Les données pharmacocinétiques sur ABRAXANE à raison de 260 mg/m² administré en 30 minutes ont été comparées à celles du paclitaxel en injection administré à raison de 175 mg/m² en trois heures. Le volume de distribution et la clairance du paclitaxel en poudre pour suspension injectable ont été supérieurs (de 53 % et de 43 %, respectivement) à ceux du paclitaxel en injection. Les différences de C_{max} et de C_{max} corrigée pour tenir compte des doses ont reflété les différences de doses totales et la vitesse de perfusion. On n'a noté aucune différence quant aux demi-vies terminales (environ 21 heures pour chacune).

Métabolisme : Des études *in vitro* sur des microsomes de foie humain et sur des coupes tissulaires ont montré que le paclitaxel était principalement métabolisé en 6 α -hydroxypaclitaxel par le CYP 2C8; et en deux métabolites mineurs, le 3'-*p*-hydroxypaclitaxel et le 6 α , 3'-*p*-dihydroxypaclitaxel, par le CYP 3A4. *In vitro*, la métabolisation du paclitaxel en 6 α -hydroxypaclitaxel a été inhibée par un certain nombre d'agents (kétoconazole, vérapamil, diazépam, quinidine, dexaméthasone, cyclosporine, téniposide, étoposide et vincristine), mais les concentrations utilisées excédaient celles que l'on retrouve *in vivo* après les doses thérapeutiques normales. La testostérone, le 17 α -éthinyloestradiol, l'acide rétinoïque et la quercétine, un inhibiteur spécifique du CYP 2C8, ont aussi inhibé la formation de 6 α -hydroxypaclitaxel *in vitro*. La pharmacocinétique du paclitaxel peut aussi être modifiée *in vivo* par suite d'interactions avec des composés qui sont des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP 2C8 et/ou du CYP 3A4 (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Excrétion et élimination : Après l'administration de paclitaxel en poudre pour suspension injectable à raison de 260 mg/m² en perfusions de 30 minutes, les taux moyens de récupération urinaire cumulative du médicament inchangé (4 %) ont indiqué une importante clairance non rénale. Moins de 1 % de la dose totale administrée a été excrété dans l'urine sous forme des métabolites 6 α -hydroxypaclitaxel et 3'-*p*-hydroxypaclitaxel. L'excrétion fécale a été d'environ 20 % de la dose totale administrée.

Avec l'éventail des doses cliniques de 80 à 300 mg/m², la clairance totale moyenne du paclitaxel varie de 13 à 30 L/h/m² et l'éventail des demi-vies terminales moyennes varie de 13 à 27 heures.

Les interactions possibles du paclitaxel avec les médicaments administrés concomitamment n'ont pas fait l'objet d'études formelles. Dans une étude chez le rat au cours de laquelle une dose simple d'ABRAXANE a été administrée avec de la gemcitabine, l'exposition au métabolite inactif de la gemcitabine, le dFdU, a été multiplié par deux, tandis que l'exposition systémique à la gemcitabine n'a pas été affectée. Les métabolites actifs de la gemcitabine, le dFdCDP et le dFdCTP, n'ont pas été mesurés. L'exposition au paclitaxel n'a pas été affectée.

Populations particulières

Gériatrie : L'analyse pharmacocinétique de populations pour ABRAXANE a inclus des patients dont l'âge variait de 24 à 85 ans et montrent que l'âge n'influe pas significativement sur le taux d'élimination maximum du paclitaxel.

Selon les modèles pharmacocinétiques/pharmacodynamiques élaborés à partir des données de 125 patients porteurs de tumeurs solides avancées, le risque de neutropénie au cours du premier cycle est en corrélation positive avec l'avancée en âge, après ajustement pour tenir compte de l'exposition à ABRAXANE.

Insuffisance hépatique : L'effet de l'atteinte hépatique sur la pharmacocinétique d'ABRAXANE dans la population a été étudié chez des patients porteurs de tumeurs solides avancées. Cette analyse a inclus des patients ayant une fonction hépatique normale (n = 130) et une insuffisance

hépatique préexistante légère (n = 8), modérée (n = 7) ou grave (n = 5) (selon les critères de l'*Organ Dysfunction Working Group* du NCI). Les résultats montrent qu'une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1 à ≤ 1,5 x LSN) n'a aucun effet cliniquement important sur la pharmacocinétique du paclitaxel. Les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale > 1,5 à ≤ 3 x LSN) ou grave (bilirubine totale > 3 à ≤ 5 x LSN) présentent une diminution de 22 % à 26 % du taux d'élimination maximal du paclitaxel et une augmentation d'environ 20 % de l'ASC moyenne du paclitaxel comparativement aux patients dont la fonction hépatique est normale. L'atteinte hépatique n'a aucun effet sur la C_{max} moyenne du paclitaxel. De plus, l'élimination du paclitaxel montre une corrélation inverse avec la bilirubine totale et une corrélation positive avec l'albumine sérique. Selon les modèles pharmacocinétiques/pharmacodynamiques, il n'y a aucune corrélation entre le taux d'albumine ou de bilirubine totale de départ et la neutropénie après ajustement pour tenir compte de l'exposition à ABRAXANE. Les données pharmacocinétiques ne sont pas disponibles pour les patients dont la bilirubine totale atteint > 5 x LSN ou chez les patients souffrant d'un cancer métastatique du pancréas (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique**).

Insuffisance rénale : L'analyse pharmacocinétique de population a inclus des patients présentant une fonction rénale normale (n = 65) et une insuffisance rénale préexistante légère (n = 61), modérée (n = 23) ou grave (n = 1) (selon les critères d'orientation provisoire de la FDA de 2010). L'insuffisance rénale de légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 à < 90 mL/min) n'a eu aucun effet cliniquement important sur le taux d'élimination maximum du paclitaxel et sur son exposition systémique (ASC et C_{max}). Les données pharmacocinétiques sont insuffisantes en ce qui concerne les patients présentant une grave insuffisance rénale et ne sont pas disponibles pour les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale**).

Autres facteurs intrinsèques : Les analyses pharmacocinétiques de population pour ABRAXANE montrent que le poids corporel (entre 40 et 143 kg), la surface corporelle (de 1,3 à 2,4 m²), le sexe, la race (asiatique vs blanche) et le type de tumeurs solides n'ont pas d'effets cliniquement importants sur le taux d'élimination maximum du paclitaxel.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les flacons d'ABRAXANE[®] pour suspension injectable (paclitaxel en poudre pour suspension injectable) (paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine [nab[®]]) dans leur boîte d'origine entre 20 et 25 °C. Conserver l'emballage d'origine du produit pour pouvoir protéger ce dernier de la lumière vive.

Ni le gel ni la réfrigération n'affectent négativement la stabilité du produit.

ABRAXANE reconstitué dans son flacon d'origine devrait être utilisé immédiatement, mais peut être réfrigéré entre 2 et 8 °C pendant un maximum de huit heures, au besoin. S'il n'est pas utilisé immédiatement, le flacon de suspension reconstituée doit être replacé dans sa boîte d'origine pour le protéger de la lumière vive. Jeter toute portion inutilisée. La suspension reconstituée peut se déposer en partie. S'assurer d'agiter délicatement la solution pour la remettre complètement en suspension. Jeter la suspension reconstituée s'il se forme des précipités.

Une fois préparée dans un sac à perfusion selon les instructions fournies, la suspension pour perfusion peut être utilisée immédiatement ou être conservée à la température (environ 20 à 25 °C) et à la lumière ambiantes pendant un maximum de huit heures.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

ABRAXANE[®] pour suspension injectable (paclitaxel en poudre pour suspension injectable) (paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine [nab[®]]) est un médicament anticancéreux cytotoxique et, comme dans le cas d'autres composés de paclitaxel potentiellement toxiques, la prudence s'impose lorsqu'on manipule ABRAXANE. L'utilisation de gants est recommandée.

Manipulation et élimination : Il faut respecter les protocoles établis pour la manipulation et l'élimination des antinéoplasiques. Plusieurs directives à ce sujet ont été publiées¹⁻⁸. Il n'y a pas de consensus général sur la nécessité d'appliquer toutes les étapes des lignes directrices (voir **RÉFÉRENCES**).

Exposition accidentelle : Aucun cas d'exposition accidentelle à ABRAXANE n'a été rapporté. Par contre, l'inhalation du paclitaxel aurait causé de la dyspnée, des douleurs thoraciques, des brûlures oculaires, des maux de gorge et des nausées. Après une exposition topique, les réactions ont notamment été : picotements, sensation de brûlure et rougeurs. Si ABRAXANE (poudre compacte lyophilisée ou suspension reconstituée) entre en contact avec la peau, laver immédiatement et complètement la peau avec de l'eau et du savon. Après une exposition topique au paclitaxel, les réactions peuvent être notamment des picotements, une sensation de brûlure et des rougeurs. Si ABRAXANE entre en contact avec les muqueuses, celles-ci doivent être rincées à grande eau.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ABRAXANE[®] pour suspension injectable (paclitaxel en poudre pour suspension injectable) (paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine [nab[®]]) est présenté sous forme de poudre lyophilisée compacte de blanc à jaunâtre stérile pour reconstitution avec 20 mL de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP, avant la perfusion intraveineuse. Les nanoparticules de paclitaxel présentes dans la molécule sont à l'état non cristallin et amorphe. Chaque flacon monodose renferme 100 mg de paclitaxel et environ 900 mg d'albumine humaine. Chaque millilitre (mL) de suspension reconstituée renferme 5 mg de paclitaxel. ABRAXANE ne contient aucun solvant.

ABRAXANE est offert en flacons de verre monodoses surmontés d'un bouchon sans latex et conditionnés individuellement dans une boîte.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

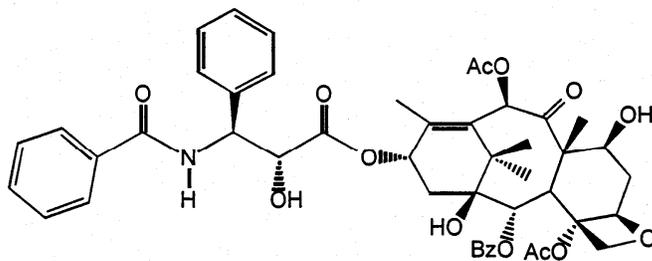
Substance pharmaceutique

Nom propre : Paclitaxel

Nom chimique : 5 β ,20-époxy-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahydroxytax-11-en-9-one 4,10-diacétate 2-benzoate 13-ester avec (2*R*,3*S*)-*N*-benzoyl-3-phénylisosérine

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₄₇H₅₁NO₁₄ 853,91

Formule développée : Paclitaxel a la formule développée suivante :



Propriétés physicochimiques : Le paclitaxel est une poudre cristalline de blanc à blanc cassé. Il est hautement lipophile, insoluble dans l'eau et son point de fusion est d'environ 216 à 217 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Caractéristiques démographiques et plan de l'essai

Cancer du sein métastatique

L'utilisation d'ABRAXANE[®] pour suspension injectable (paclitaxel en poudre pour suspension injectable) (paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine [nab[®]]) dans le cancer du sein métastatique repose sur les données provenant de 460 patientes inscrites à une étude comparative randomisée.

Tableau 8 : Résumé des données démographiques des patientes ayant participé à un essai clinique sur le cancer du sein métastatique

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (éventail)	Sexe et race
CA012-0	Déterminant : Étude contrôlée, randomisée, multicentrique, ouverte de phase III sur ABRAXANE pour suspension injectable vs paclitaxel en injection chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique.	ABRAXANE : 260 mg/m ² administré en perfusions de 30 minutes vs paclitaxel en injection à raison de 175 mg/m ² administré en perfusions de trois heures. Chaque patiente recevait le médicament à trois semaines d'intervalle.	460, divisés en deux groupes	53,2 (26 à 83)	Femme (100 %) Race blanche : 221 (97 %) Noire : 1 (< 1 %) Asiatique : 1 (< 1 %) Indienne – moyen-orientale : 2 (< 1 %) Hispanique : 3 (1 %) Autre : 1 (< 1 %)

Étude comparative randomisée – Cette étude multicentrique a été réalisée auprès de 460 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Les patientes ont été assignées aléatoirement soit à ABRAXANE, à raison de 260 mg/m² administré en perfusion de 30 minutes, soit au paclitaxel en injection de 175 mg/m² administré en perfusion de trois heures. Soixante-quatre pour cent des patientes présentaient une atteinte de leur statut fonctionnel (ECOG 1 ou 2) au moment de leur admission à l'étude; 79 % présentaient des métastases viscérales et 76 % avaient plus de trois foyers métastatiques. Quatorze pour cent des patientes n'avaient encore reçu aucune chimiothérapie; 27 % avaient reçu de la chimiothérapie dans un contexte adjuvant, 40 % dans un contexte métastatique et 19 % dans les deux contextes. Cinquante-neuf pour cent ont reçu le médicament de l'étude en traitement de seconde intention ou plus. Soixante-dix-sept pour cent des patientes avaient déjà été exposées à des anthracyclines.

Le principal paramètre était le taux de réponse de la lésion-cible mesuré à l'aide du protocole RECIST.

Résultats de l'étude

Lors de l'essai randomisé contrôlé multicentrique, de l'avis de l'investigateur, les patientes sous ABRAXANE ont présenté un taux de réponse global de la lésion-cible supérieur, soit 33,2 % (IC 95 % : 27,09 à 39,29 %), contre 18,7 % (IC 95 % : 13,58 à 23,76 %) pour les patientes sous paclitaxel en injection. (Voir Tableau 9.)

Tableau 9 : Efficacité dans le cancer du sein métastatique

Paramètre du taux de réponse global de la lésion-cible selon l'investigateur	ABRAXANE® 260 mg/m ² (n = 229)	Paclitaxel en injection 175 mg/m ² (n = 225)	Valeur <i>p</i>
Toutes les patientes %	33,2	18,7	0,001 ^{a*}
Intervalle de confiance de 95 % ^b	(27,09 à 39,29)	(13,58 à 23,76)	

^a Valeur *p* obtenue par test CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) stratifié selon 1^{re} intention vs > 1^{re} intention; **p* < 0,05

^b Intervalle de confiance binominal de 95 % pour le taux de réponse.

Le temps de progression de la tumeur (TPT) a été significativement plus long dans le groupe sous ABRAXANE que dans le groupe sous paclitaxel en injection pour toutes les patientes [23,0 vs 16,6 semaines (5,3 vs 3,8 mois), risque relatif (RR) = 0,726, (IC 95 % : 0,589 à 0,895), *p* = 0,002]. (Voir Tableau 10.)

Tableau 10 : Temps avant progression de la tumeur

Catégorie	ABRAXANE 260 mg/m ² (n = 229)	Paclitaxel en injection 175 mg/m ² (n = 225)	Valeur <i>p</i> ^a (Risque relatif) IC à 95 %
Toutes les patientes			
Temps médian avant progression de la maladie (semaines)	23,0	16,6	0,002* (0,726) 0,589 à 0,895
Intervalle de confiance à 95 %	19,4 à 26,1	15,1 à 20,1	
Temps médian avant progression de la maladie (mois) ^b	5,3	3,8	
Intervalle de confiance à 95 %	4,5 à 6,0	3,5 à 4,6	

Remarque : Le temps avant progression de la tumeur se définit par le nombre de semaines entre la première dose du médicament à l'étude et le début de la progression de la maladie. Les patientes dont la maladie n'a pas progressé ont été exclues à la dernière étape connue où la réponse a été évaluée.

IC = Intervalle de confiance.

^a Valeur *p* tirée du test de Mantel-Haenszel. * *p* < 0,050.

^b Conversion entre semaines et mois sur la base de 30,5 jours/mois ou 4,3571 semaines/mois.

La durée médiane de la survie sans maladie (SSM) a été significativement plus longue dans le groupe sous ABRAXANE que dans le groupe sous paclitaxel en injection pour toutes les patientes [22,7 vs 16,6 semaines (5,2 vs 3,8 mois), RR = 0,734, (IC 95 % : 0,597 - 0,903), $p = 0,003$]. (Voir Tableau 11.)

Tableau 11 : Survie sans maladie

Catégorie	ABRAXANE 260 mg/m ² (n = 229)	Paclitaxel en injection 175 mg/m ² (n = 225)	Valeur p^a (Risque relatif) IC à 95 %
Toutes les patientes			
Survie médiane sans maladie (semaines)	22,7	16,6	0,003* (0,734) 0,597 à 0,903
Intervalle de confiance à 95 %	19,3 à 26,1	15,1 à 19,9	
Survie médiane sans maladie (mois) ^b	5,2	3,8	
Intervalle de confiance à 95 %	4,4 à 6,0	3,5 à 4,6	

Remarque : La survie sans maladie se définit comme le temps écoulé entre la première dose du médicament étudié et la récurrence de la maladie ou le décès de la patiente (selon la première des deux éventualités). Les données sur les patientes dont la maladie n'a pas progressé ou qui ne sont pas décédées sont tronquées à la dernière journée de survie connue de la patiente. Si une patiente débutait un autre traitement oncologique durant le suivi de l'étude avant la récurrence de la maladie ou le décès, les données sur cette patiente étaient tronquées en date du début du nouveau traitement antinéoplasique.

IdT = intention de traiter; IC = intervalle de confiance.

^a Valeur p tirée du test de Mantel-Haenszel. * $p < 0,050$.

^b Conversion entre semaines et mois sur la base de 30,5 jours/mois ou 4,3571 semaines/mois.

Le temps médian avant décès dans les groupes sous ABRAXANE et paclitaxel en injection pour toutes les patientes a été de 65,0 vs 55,3 semaines (14,9 vs 12,7 mois), respectivement, RR = 0,899, (IC à 95 % : 0,728 à 1,110), $p = 0,322$. (Voir Tableau 12.)

Tableau 12 : Survie des patientes

Catégorie	ABRAXANE 260 mg/m ² (n = 229)	Paclitaxel en injection 175 mg/m ² (n = 225)	Valeur <i>p</i> ^a (Risque relatif) IC à 95 %
Toutes les patientes			
Temps médian avant décès (semaines)	65,0	55,3	0,322 (0,899) 0,728–1,110
Intervalle de confiance à 95 % ^b	53,4–76,9	48,0–66,4	
Temps médian avant décès (mois)	14,9	12,7	
Intervalle de confiance à 95 % ^b	12,3–17,6	11,0–15,2	

Remarque : L'analyse inclut les renseignements sur la survie des patientes durant le suivi de l'étude. Les données sur les patientes qui ne sont pas décédées sont tronquées au moment où les dernières mesures connues ont été prises du vivant de la patiente.

IC = intervalle de confiance.

^a Valeur *p* tirée du test de Mantel-Haenszel. * *p* < 0,050.

^b Intervalle de confiance à 95 % pour le temps médian avant décès.

Cancer métastatique du pancréas

Une étude multicentrique, multinationale, randomisée, ouverte a été réalisée auprès de 861 patients afin de comparer ABRAXANE/gemcitabine à la gemcitabine en monothérapie en traitement de première intention chez des patients souffrant d'un adénocarcinome métastatique du pancréas. Les patients qui avaient reçu une chimiothérapie adjuvante n'y étaient pas admissibles. ABRAXANE a été administré aux patients (n = 431) en perfusion intraveineuse de 30 à 40 minutes à raison de 125 mg/m² suivie de la gemcitabine en perfusion intraveineuse de 30 à 40 minutes à une dose de 1 000 mg/m² aux Jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. Dans le groupe soumis au traitement comparatif, la gemcitabine en monothérapie a été administrée aux patients (n = 430) à raison de 1 000 mg/m² chaque semaine pendant sept semaines suivie d'une pause d'une semaine aux Cycles 1 et 2 et a été administrée par la suite aux Jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours (conformément à la dose et au schéma posologique officiellement recommandés). Le traitement a été administré jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Le Tableau 13 présente les caractéristiques démographiques des patients de la population en intention de traiter. Les caractéristiques démographiques et pathologiques étaient bien équilibrées entre les deux groupes traités.

Tableau 13 : Sommaire des caractéristiques des patients de l'essai randomisé sur l'adénocarcinome du pancréas (population en intention de traiter)

Caractéristiques des patients	ABRAXANE (125 mg/m²) et gemcitabine (n = 431)	Gemcitabine (n = 430)
Âge (ans)		
Médian (éventail)	62 (27, 86)	63 (32, 88)
< 65 ans, n (%)	254 (59 %)	242 (56 %)
≥ 65 ans, n (%)	177 (41 %)	188 (44 %)
Sexe (%)		
Hommes/femmes	57 %/43 %	60 %/40 %
Score de Karnofsky au départ, n (%)		
100	69 (16 %)	69 (16 %)
90	179 (42 %)	199 (46 %)
80	149 (35 %)	128 (30 %)
70	30 (7 %)	33 (8 %)
CA 19-9 au départ, n (%)		
À l'intérieur des limites de la normale selon le laboratoire	60 (14 %)	56 (13 %)
> LSN mais < 59 x LSN	122 (28 %)	120 (28 %)
≥ 59 x LSN	197 (46 %)	195 (45 %)
Nombre de foyers métastatiques, n (%)		
1	33 (8 %)	21 (5 %)
2	202 (47 %)	206 (48 %)
3	136 (32 %)	140 (33 %)
> 3	60 (14 %)	63 (15 %)
Nombre actuel de foyers métastatiques, n (%)		
Foie	365 (85 %)	360 (84 %)
Pulmonaires/thoraciques	153 (35 %)	184 (43 %)
Localisation de la tumeur pancréatique primaire, n (%)		
Tête	191 (44 %)	180 (42 %)
Corps	132 (31 %)	136 (32 %)
Queue	105 (24 %)	110 (26 %)
Endoprothèse biliaire, n (%)		
Présente au départ	80 (19 %)	68 (16 %)
Technique de Whipple, n (%)		
Effectuée avant l'admission à l'étude	32 (7 %)	30 (7 %)

Les patients ont reçu un traitement d'une durée médiane de 3,9 mois dans le groupe sous ABRAXANE/gemcitabine et de 2,8 mois dans le groupe sous gemcitabine.

Le principal paramètre d'efficacité était la survie globale (SG). Les principaux paramètres secondaires étaient la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse globale (TRG), tous deux évalués par examen radiologique indépendant centralisé, à l'insu, selon lignes directrices RECIST (Version 1.0). Les résultats pour la survie globale, la survie sans progression et le taux de réponse globale sont présentés au [Tableau 14](#).

Tableau 14 : Résultats d'efficacité d'une étude randomisée chez des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas (population en IdT)

	ABRAXANE (125 mg/m²) et gemcitabine (n = 431)	Gemcitabine (n = 430)
Survie globale		
Nombre de décès, n (%)	333 (77)	359 (83)
Survie médiane globale (mois)	8,5	6,7
RR (IC à 95 %) ^a , valeur <i>p</i> ^b	0,72 (0,62, 0,83), < 0,0001	
Survie sans progression^c		
Décès ou progression, n (%)	277 (64)	265 (62)
Survie médiane sans progression (mois)	5,5	3,7
RR (IC à 95 %) ^a , valeur <i>p</i> ^b	0,69 (0,58, 0,82), < 0,0001	
Taux de réponse globale^c		
Réponse globale complète ou partielle confirmée, n (%)	99 (23)	31 (7)
(IC à 95 %), valeur <i>p</i> ^d	3,19 (2,18, 4,66), < 0,0001	

IC = intervalle de confiance; RR = risque relatif pour ABI-007/gemcitabine /gemcitabine; IdT = population en intention de traiter.

^a Le risque relatif associé et l'IC à 95 % sont estimés à l'aide du modèle de risques proportionnels de Cox stratifié.

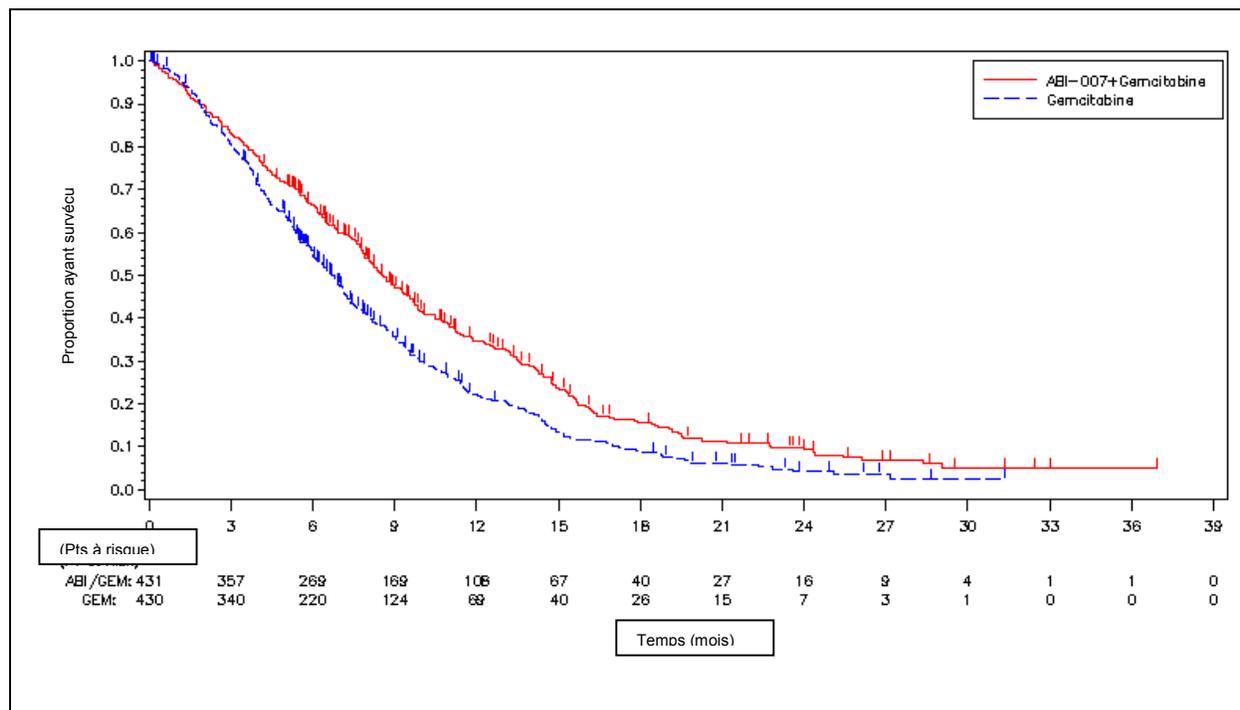
^b La valeur *p* se fonde sur le test log-rank stratifié selon la région géographique (Amérique du Nord vs autres), les scores de Karnofsky (de 70 à 80 vs de 90 à 100) et la présence de métastases hépatiques (oui vs non).

^c Selon l'évaluation de l'examen radiologique indépendant

^d La valeur *p* concerne le rapport des taux de réponse et se fonde sur le test du chi carré.

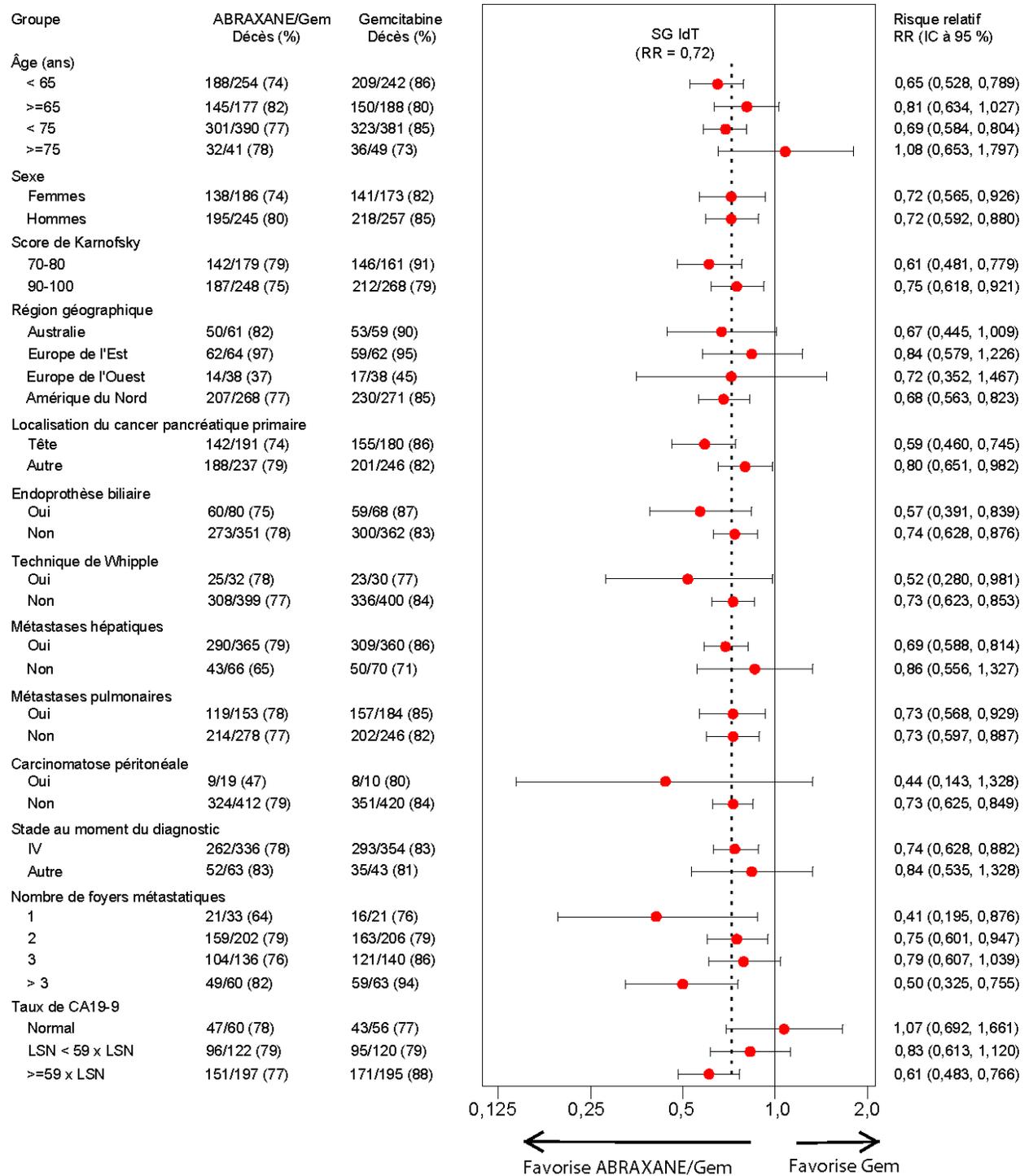
On a noté une amélioration statistiquement significative de la SG chez les patients traités par ABRAXANE/gemcitabine vs gemcitabine seule, avec une augmentation de 1,8 mois de la SG médiane, une réduction globale de 28 % du risque de décès et une amélioration de 59 % de la survie à un an. La courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale selon le groupe traité est présentée à la Figure 1.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale (population en intention de traiter)



La Figure 2 montre une analyse de la SG selon des sous-groupes présélectionnés.

Figure 2 : Graphique en forêt pour la survie globale



PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

TOXICOLOGIE

Tableau 15 : Sommaire des études de toxicité avec une dose unique

N° de l'étude Objectif	Espèces/ sexe, n	Dose/voie d'administration	Résultats
P0397006 Toxicité aiguë d'une dose unique	Rat Sprague Dawley/ 6 femelles, 6 mâles par groupe, 10 groupes n = 120	Doses intraveineuses d'ABRAXANE de 5, 9, 30, 90 et 120 mg/kg Doses de paclitaxel en injection de 5, 9 et 30 mg/kg	<ul style="list-style-type: none">• 1 animal traité par ABRAXANE (90 mg/kg) est mort pour une raison inexpliquée; aucun autre décès; les 12 animaux traités par 30 mg/kg de paclitaxel en injection sont décédés au jour 4 de l'étude.• Dégénérescence diffuse significative et nécrose des testicules/épididymite chez les rats mâles qui recevaient ABRAXANE à des doses de 9 mg/kg et plus. Aucun changement notable à l'autopsie à 31 jours vs 8 jours; aucun changement observé dans les testicules des animaux traités au moyen de 5 et de 9 mg/kg de paclitaxel en injection.• Chez les animaux traités par ABRAXANE, des anomalies des organes observées chez 2 rates à la dose de 9 mg/kg, chez 1 rate à la dose de 90 mg/kg; aucune autre toxicité notable chez les femelles.• Nécrose du cortex cérébral chez les rats qui recevaient 9 mg/kg de paclitaxel en injection; aucune anomalie du cortex chez les rats qui recevaient jusqu'à 120 mg/kg d'ABRAXANE.
P0897001 Toxicité aiguë d'une dose unique	Chien Beagle/ 2 femelles et 2 mâles, n = 4	175 mg/m ² d'ABRAXANE par voie i.v. Aucun agent de comparaison	<ul style="list-style-type: none">• ABRAXANE a causé des symptômes gastro-intestinaux temporaires tardifs, de l'œdème, la vasculite et une augmentation des numérations leucocytaires. Une probable maladie sérique aiguë (réaction immunitaire de type I) due à la réaction canine à l'albumine humaine.• Aucun décès.
P0997006 Toxicité aiguë d'une dose i.v. unique	Chien Beagle/ 2 femelles et 2 mâles par groupe, n = 12	175 mg/m ² d'ABRAXANE, albumine ou solution excipient témoin par voie i.v.	<ul style="list-style-type: none">• Tous les groupes (ABRAXANE, excipient témoin ABRAXANE [préparation à base d'albumine humaine] et albumine humaine, USP) ont présenté des symptômes de maladie sérique causée par la réaction canine à l'albumine humaine. L'atrophie testiculaire a été observée chez les mâles traités par ABRAXANE.
LyChron-001 Toxicité aiguë d'une dose unique	Porc domestique, n = 12	ABRAXANE : 1 mg/kg, 3 mg/kg ou 6 mg/kg, ou excipient (albumine humaine en solution physiologique) par voie i.v.	<ul style="list-style-type: none">• La toxicité d'ABRAXANE n'a pas été observée avec la dose de 1 mg/kg ou de 3 mg/kg; des symptômes gastro-intestinaux et une hausse de la température ont été notés avec la dose de 6 mg/kg; 1 animal sur 3 à la dose de 6 mg/kg est décédé de pneumonite. La neutrophilie a été observée dans le groupe sous dose élevée. La pneumonite et la neutrophilie suggèrent une pneumonie d'hypersensibilité liée à l'albumine humaine qui est exacerbée par le paclitaxel. Aucune toxicité n'a été observée avec l'excipient (albumine humaine).

Tableau 16 : Sommaire des études de toxicité avec des doses répétées

N° de l'étude Objectif	Espèces/ n	Dose/voie d'administration	Résultats
SRI-LIF-97-171-9024.2 Efficacité et toxicité de multiples doses i.v. d'ABRAXANE	Souris femelles NCr-nu avec tumeurs mammaires humaines MX-1, n = 175	1. ABRAXANE ou paclitaxel en injection 30, 20, 13,4 mg/kg/jour, <i>die</i> x 5, administration i.v. 2. ABRAXANE, paclitaxel en vrac ou paclitaxel 100, 67, 45 mg/kg/jour, <i>die</i> x 5, administration i.v. 3. ABRAXANE, 45, 30, 20, 13,4 mg/kg/jour, <i>die</i> x 5, administration i.v.; AH, 600 mg/kg/jour, <i>die</i> x 5, i.v. paclitaxel en injection, 30, 20, 13,4 mg/kg/jour, <i>die</i> x 5, i.v.	1. Aucun signe de toxicité manifeste après 5 doses i.v. quotidiennes d'ABRAXANE® et de Taxol jusqu'à 30 mg/kg/jour. Aucun décès non spécifique chez les animaux traités par ABRAXANE à des doses de 13,4 à 45 mg/kg/jour. 2. Les doses quotidiennes i.v. de paclitaxel en injection pendant jusqu'à 5 jours ont causé le décès chez tous les animaux aux doses de 45, 67 et 100 mg/kg/jour. 3. ABRAXANE a donné lieu à une RC des tumeurs chez tous les animaux aux trois doses supérieures et chez 4/5 et 3/5, à la dose de 13,4 mg/kg/jour.
08CA21 Étude sur la toxicité d'une dose intraveineuse intermittente d'ABI-007 pendant 1 mois chez des rats avec période de récupération de 4 semaines	Rat, souche CrI:CD(SD) Étude principale : n = 16/sexe/groupe de dose; Portion réversibilité de l'étude : n = 6/groupe	Administration répétée d'ABI-007 (0, 10, 20 et 30 mg/kg) IV en tout 6 fois à intervalle de 5 jours pendant 30 jours	La toxicité s'est principalement manifestée par des signes cliniques (alopécie, formation de croûtes, œdème, démarche anormale, perte de poids, baisse de la consommation alimentaire), des changements atrophiques des tissus lymphatiques/hématopoïétiques, des organes reproducteurs mâles et de la peau et des anomalies dégénératives du système nerveux et des yeux. La plupart des anomalies ont été irréversibles avec les doses de 20 et 30 mg/kg au moment de la récupération ou de l'euthanasie, y compris des anomalies du système nerveux, des yeux et des organes reproducteurs mâles. L'exposition systémique à 20 mg/kg chez le rat a été similaire à l'exposition chez l'être humain au schéma posologique cliniquement recommandé. Mortalité : 1/32 (Jour 24) à 10 mg/kg; 4/32 (Jour 29) à 20 mg/kg; 23/32 (du Jour 17 au Jour 30) à 30 mg/kg. Une DSENO n'a pas été établie puisque la toxicité a été observée à toutes les doses de manière dose-dépendante.

Tableau 16 : Sommaire des études de toxicité avec des doses répétées (suite)

N° de l'étude Objectif	Espèces/ n	Dose/voie d'administration	Résultats
SNBL.119.11 Étude sur la toxicologie de 3 doses intraveineuses hebdomadaires d'ABRAXANE (nab-paclitaxel) chez des singes macaques	Singes macaques n = 3/de chaque sexe	9 mg/kg une fois par semaine pendant 3 semaines en perfusion intraveineuse lente	Les anomalies ont été des manifestations cliniques indésirables (posture voûtée, vomissements, diarrhée), baisse de la consommation alimentaire (chez les femelles) et du poids corporel (chez les femelles) et anomalies aux analyses d'urine et hématologiques et biochimiques sériques. Les changements observés à l'autopsie incluaient réduction de la taille du thymus, anomalies du poids et de la taille des organes et lésions histopathologiques (leucocytose et vacuolisation centrolobulaire hépatique, caryomégalie myocardique, dégénérescence des tubules séminifères testiculaires). Chez les singes, l'exposition systémique à une dose de 9 mg/kg a été environ le tiers de l'exposition chez l'être humain au schéma posologique cliniquement recommandé.

AH = albumine humaine

Tableau 17 : Sommaire des études de toxicité reproductives

N° de l'étude Objectif	Espèces/ n	Dose/voie d'administration	Résultats
4701-001 Étude de toxicité développementale du paclitaxel chez des rates	rates Crl:CD ^{MD} (SD)IGS BR VAF/Plus ^{MD} , n = 25 ou 28 par groupe (193)	Doses de 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 mg de paclitaxel/kg, <i>die</i> jours 7-17 de la gestation Excipient (AH), <i>die</i> jours 7-17 de la gestation Solution témoin (physiologique), <i>die</i> jours 7-17 de la gestation, Injection intraveineuse en bolus lent	DSENO, ABRAXANE 0,5 mg/kg/jour; toxicité maternelle et développementale à ≥ 1 mg/kg/jour; tératogénicité à 1-2 mg/kg/jour; mortalité fœtale à ≥ 4 mg/kg/jour.
4701-002 Étude de toxicité du paclitaxel sur la fertilité et la reproduction générale chez des rats	rats Crl:CD ^{MD} (SD)IGS BR VAF/Plus ^{MD} , n = 30 rats par groupe (210)	Doses de 0,5, 2, 7, 16 et 32 mg de paclitaxel/kg/sem., 1 f.p.s. x 12 Excipient (AH) 1 f.p.s. x 12 Solution témoin (physiologique) 1 f.p.s. x 12	DSENO sur la fertilité des mâles, 2 mg/kg/semaine. Réduction significative de la fertilité à 7 mg/kg/semaine et infertilité à 16 mg/kg/semaine. DSENO pour les rejetons des rats mâles, 7 mg/kg/sem. Mortalité : 1, 1, 3, 9 et 30 rats dans les groupes recevant des doses de 0,5, 2, 7, 16 et 32 mg/kg, moribonds sacrifiés ou retrouvés morts. Rats moribonds ou décédés ayant manifesté des lésions GI; réduction de la taille des organes reproducteurs des mâles observée aux autopsies prévues. Réductions dose-dépendantes du gain pondéral observées avec 2 et 7 mg/kg/sem.; perte de poids dose-dépendante observée avec 16 et 32 mg/kg/sem. Rendement reproducteur/fertilité avec 7 mg/kg/sem. rétabli à la 3 ^e cohabitation, rendement reproducteur avec 16 mg/kg/sem. rétabli à la 3 ^e cohabitation/fertilité à la 4 ^e .

DSENO = dose sans effet nocif observé; AH = albumine humaine

L'administration de paclitaxel avant et pendant l'accouplement a entraîné une altération de la fertilité chez des rats mâles et femelles.

Le paclitaxel s'est révélé clastogène *in vitro* (aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains) et *in vivo* (test du micronoyau chez la souris). Le paclitaxel en injection n'a pas été mutagène lors du test de Ames ni lors du test de mutation génétique CHO/HGPRT.

RÉFÉRENCES

1. Recommendations for the Safe Handling of Parenteral Antineoplastic Drugs. Publication No. 83-2621. For sale by the Superintendent of Documents, US Government NIH Printing Office, Washington, DC 20402.
2. AMA Council Report. Guidelines for Handling Parenteral Antineoplastics. *JAMA*, 1985; 253(11):1590-1592.
3. National Study Commission on Cytotoxic Exposure Recommendations for Handling Cytotoxic Agents. Available from Louis R Jeffrey, ScD, Chairman, National Study Commission on Cytotoxic Exposure. Massachusetts College of Pharmacy and Allied Health Sciences. 179 Longwood Avenue, Boston, Massachusetts 02115.
4. Clinical Oncological Society of Australia. Guidelines and Recommendations for Safe Handling of Antineoplastic Agents. *Med J Australia*, 1983; 1:426-428.
5. Jones RB, et coll. Safe Handling of Chemotherapeutic Agents: A Report from the Mount Sinai Medical Center. *CA-A Cancer Journal for Clinicians*, 1983; (Sept/Oct) 258-263.
6. American Society of Hospital Pharmacists Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs. *Am J Hosp Pharm*, 1990; 47:1033-1049.
7. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. (OSHA WORK-PRACTICE GUIDELINES.) *Am J Health-Syst Pharm*, 1996; 53:1669-1686.
8. ONS Clinical Practice Committee. Cancer Chemotherapy Guidelines and Recommendations for Practice. Pittsburgh, Pa. Oncology Nursing Society; 1999:32-41.
9. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N et coll. Phase III Trial of Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel Compared With Polyethylated Castor Oil-Based Paclitaxel in Women With Breast Cancer. *J Clin Onc*, 2005; (Nov)23(31):7794-7803.
10. Ibrahim NK, Samuel B, Page R et coll. Multicenter Phase II Trial of ABI-007, an Albumin-Bound Paclitaxel, in Women With Metastatic Breast Cancer. *J Clin Onc*, 2005; (Sep)23(25):6019-6026
11. Ibrahim NK, Desai N, Legha S et coll. Phase I and Pharmacokinetic Study of ABI-007, a Cremophor-free Protein-stabilized, Nanoparticle formulation of Paclitaxel. *Clin Cancer Res*, 2002; (May)8:1038-1044.
12. Desai N, Trieu V, Yao Z et coll. Increased Antitumor Activity, Intratumor paclitaxel concentrations, and Endothelial Cell Transport of Cremophor-Free, Albumin-Bound Paclitaxel, ABI-007, Compared with Cremophor-Based Paclitaxel. *Clin Cancer Res*, 2006;(Feb)12(4): 1317-1324.

13. Baskin D, Garg S, Abraxane-induced cystoid macular edema refractory to concomitant intravenous bevacizumab. *Can J Ophthalmol* 46(2), 200-201, 2011.
14. Murphy C, Walsh J. Cystoid Macular Edema Secondary to nab-Paclitaxel Therapy. *J Clin Oncol* 28(33), 2010, e684-e687.
15. Smith S, Benz M. Cystoid Macular Edema Secondary to Albumin-Bound Paclitaxel Therapy. *Arch Ophthalmol*, 126(11), 2008, 1605-1606.
16. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP et coll. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med*, 2013; 369(18):1691-1703.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **ABRAXANE®** pour suspension injectable
(paclitaxel en poudre pour suspension injectable)
(paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine [nab®])

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'ABRAXANE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ABRAXANE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

ABRAXANE est un médicament prescrit contre le cancer. Il est injecté dans une veine et est utilisé pour traiter le cancer du sein avancé et le cancer métastatique du pancréas.

QU'EST-CE QUE LE CANCER?

En temps normal, les cellules du corps se divisent et se développent d'une façon ordonnée et contrôlée. La division et la croissance cellulaires sont nécessaires au fonctionnement normal de l'organisme et à sa réparation en cas de besoin. Les cellules cancéreuses sont différentes des cellules normales car leur croissance est désordonnée. Les raisons de cette croissance anormale sont encore mal élucidées. Une tumeur est une masse de cellules malades qui se divisent et croissent rapidement et de manière désordonnée. Lorsqu'une tumeur envahit des tissus avoisinants sains de l'organisme, on parle de tumeur maligne. Une tumeur maligne peut se propager (par métastases) à partir du foyer primaire vers d'autres parties du corps si elle n'est pas trouvée et traitée à temps.

Les effets de ce médicament :

ABRAXANE est un type de traitement médicamenteux appelé chimiothérapie. Le but de la chimiothérapie est de détruire les cellules cancéreuses ou de prévenir leur prolifération.

Toutes les cellules, qu'elles soient saines ou cancéreuses, passent par divers stades de croissance. Durant l'un de ces stades, la cellule commence à se diviser. ABRAXANE peut enrayer la division et la prolifération cellulaires de sorte que les cellules sont éventuellement détruites. En revanche, les cellules normales peuvent aussi être affectées par ABRAXANE, ce qui occasionne des effets secondaires. (Voir PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES ci-après.)

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

ABRAXANE ne doit pas être administré à des patients dont les numérations leucocytaires sont dangereusement basses ou à des patients qui sont allergiques au médicament ou à l'un ou l'autre de ses ingrédients.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le paclitaxel

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

L'albumine humaine

Les formes posologiques sont :

ABRAXANE est présenté en flacons qui renferment chacun 100 mg de paclitaxel sous forme de poudre. Il peut être utilisé après qu'un professionnel de la santé y ait ajouté une solution. À ce moment, ABRAXANE est administré par injection intraveineuse (perfusion intraveineuse [i.v.]) sur une période de 30 minutes.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- ABRAXANE doit être administré sous la supervision d'un médecin qui connaît bien les médicaments contre le cancer.
- ABRAXANE ne doit pas être administré à des patients dont la numération leucocytaire est dangereusement basse. Vous devrez subir des tests fréquents qui permettront de vérifier que votre formule sanguine se situe dans les limites de la normale.
- Votre médecin vous a prescrit cette préparation particulière de paclitaxel qui ne renferme aucun solvant, contrairement aux autres préparations de paclitaxel. Il peut s'ensuivre une diminution de certains effets indésirables, comme les réactions allergiques, que les ingrédients des autres préparations sont susceptibles d'occasionner. Comme il est possible que votre médecin ne souhaite pas que d'autres préparations de paclitaxel soient substituées à votre ordonnance d'ABRAXANE, veuillez vérifier que vous avez bien reçu le bon médicament.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ABRAXANE si :

- vous éprouvez un engourdissement ou des picotements aux membres;
- si vous croyez être enceinte ou prévoyez le devenir ou si vous allaitez. ABRAXANE peut causer du tort au fœtus. Évitez de devenir enceinte durant votre traitement par ABRAXANE et, si vous le devenez, communiquez sans tarder avec votre médecin. Les hommes doivent être informés qu'ils doivent utiliser une méthode de contraception efficace et ne pas engendrer d'enfant durant un traitement par ABRAXANE et jusqu'à six mois après ledit traitement ;
- si vous allaitez ou projetez d'allaiter, votre médecin pourra vous conseiller de ne pas allaiter durant votre traitement par ABRAXANE;

- si vous souffrez d'allergies à ce médicament, à ses ingrédients ou à l'un ou l'autre des éléments de son contenant;
- si vous avez des antécédents de maladie pulmonaire interstitielle, d'allergies multiples, de toux chronique ou d'essoufflement;
- si vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques, des évanouissements (syncope) ou des battements cardiaques irréguliers;
- si vous avez des problèmes de foie ou de reins.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude n'a été effectuée sur les possibles interactions de cet agent avec d'autres médicaments.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle chez l'adulte :

Pour le traitement du cancer du sein avancé, ABRAXANE est injecté par voie intraveineuse (perfusion intraveineuse [i.v.]) en 30 minutes à une dose de 260 mg/m² toutes les 3 semaines. La dose habituelle d'ABRAXANE pour le cancer métastatique du pancréas est de 125 mg/m² en 30 à 40 minutes aux Jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de traitement de 28 jours, immédiatement suivie de la gemcitabine.

Surdose :

On ne connaît aucun antidote contre le surdosage par ABRAXANE.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise :

Parlez à votre médecin si vous avez omis de vous présenter à un traitement.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

La plupart des patients qui prennent ABRAXANE[®] éprouveront des effets secondaires, bien qu'il ne soit pas toujours possible de déterminer si de tels effets sont causés par ABRAXANE, par un autre médicament qu'ils prennent peut-être ou par le cancer lui-même. Les effets secondaires importants sont décrits ci-dessous; en revanche, certains patients peuvent manifester d'autres effets secondaires qui sont moins courants. Signalez tout symptôme inhabituel à votre médecin.

Les effets secondaires importants observés lors des études auprès de patients qui prenaient ABRAXANE sont les suivants :

Perte des cheveux : Une perte complète des cheveux, ou alopecie, survient presque toujours avec ABRAXANE. Cela suppose en général tout aussi bien la chute des sourcils, des cils et du poil pubien, que des cheveux. Elle peut survenir subitement après le début du traitement, mais s'observe en général 14 à 21 jours après le traitement. En général, les cheveux et les poils repoussent une fois le traitement par ABRAXANE terminé.

Infections dues à la baisse de la numération leucocytaire :

Parmi les mécanismes de défense de l'organisme contre les infections bactériennes se trouvent les globules blancs ou leucocytes. Entre vos cycles de traitement par ABRAXANE, vous devrez subir de fréquentes analyses sanguines qui permettront de surveiller votre numération leucocytaire. ABRAXANE provoque en général une brève chute des globules blancs. Si vous faites de la fièvre (température supérieure à 100,4 °F/38 °C) ou d'autres signes d'infection, informez immédiatement votre médecin. Parfois, des infections graves se développent et requièrent une antibiothérapie administrée à l'hôpital. Des maladies graves, voire le décès, peuvent résulter de telles infections si elles ne sont pas traitées lorsque les numérations de globules blancs sont basses.

Engourdissements, picotements ou sensation de brûlure

(neuropathie) : Des symptômes de brûlure aux mains et/ou aux pieds surviennent souvent avec ABRAXANE et rentrent dans l'ordre ou disparaissent sans autre forme de traitement en l'espace de trois semaines suivant l'interruption du traitement. On a également fait état de faiblesse ou de paralysie des muscles du visage en lien avec l'utilisation d'ABRAXANE. Assurez-vous d'informer votre médecin si vous présentez des engourdissements, des picotements ou une sensation de brûlure au visage, aux mains ou aux pieds pour qu'il puisse décider de la meilleure approche pour soulager vos symptômes. Il est parfois nécessaire de suspendre le traitement par ABRAXANE jusqu'à l'amélioration de ces symptômes. Une fois les symptômes corrigés, le traitement peut reprendre à une dose plus faible.

Fatigue et faiblesse : ABRAXANE peut causer de la fatigue, de la faiblesse, de la léthargie et une sensation de malaise. Ces effets secondaires rentrent habituellement dans l'ordre et ne requièrent pas de modification des doses ni l'interruption du traitement.

Baisse des globules rouges : Les globules rouges acheminent l'oxygène aux tissus partout dans l'organisme et captent le dioxyde de carbone des tissus à l'aide d'une protéine appelée l'hémoglobine. Une baisse du volume de globules rouges peut survenir après un traitement par ABRAXANE et causer l'anémie. Certains patients peuvent nécessiter une transfusion sanguine pour corriger leur anémie. Les patients peuvent se sentir las, se fatiguer facilement, sembler pâles et être essoufflés. Communiquez avec votre médecin si vous manifestez l'un ou l'autre de ces symptômes après votre traitement par ABRAXANE.

Plaies à la bouche ou aux lèvres (mucosite) : Certains patients développent des rougeurs et/ou des plaies à la bouche ou aux lèvres. Ces symptômes peuvent survenir quelques jours après le traitement par ABRAXANE et diminuent ou disparaissent généralement en une semaine. Informez-vous auprès de votre

médecin sur les soins buccaux appropriés et autres façons de prévenir ou d'atténuer les risques de développer une mucosite.

Douleurs articulaires et musculaires : Vous éprouverez peut-être des douleurs articulaires et musculaires quelques jours après avoir reçu votre traitement par ABRAXANE. Ces symptômes rentrent généralement dans l'ordre en quelques jours. Bien que les analgésiques ne soient pas toujours nécessaires, informez votre médecin si vous éprouvez de tels maux.

Malaises gastriques et diarrhée : Certains patients éprouvent des nausées, des vomissements et/ou de la diarrhée après avoir reçu ABRAXANE. Si vous présentez des nausées ou des malaises gastriques, informez votre médecin, parce que certains médicaments peuvent être administrés pour réduire ou éliminer ces symptômes. La diarrhée disparaît habituellement sans traitement. Par contre, si vous éprouvez des douleurs abdominales ou gastriques graves et/ou une diarrhée importante, informez votre médecin immédiatement.

Effets sur le cœur et les vaisseaux sanguins (cardiovasculaires) : ABRAXANE peut ralentir la pulsation (bradycardie), réduire la tension artérielle (hypotension), causer des battements cardiaques irréguliers et occasionner des douleurs à la poitrine. Les patients ne remarquent habituellement pas ces anomalies. Vous devez cependant informer votre médecin si vous avez des étourdissements, des douleurs à la poitrine ou le souffle court durant le traitement par ABRAXANE.

Irritation au point d'injection : ABRAXANE peut causer de l'irritation au point d'injection intraveineuse. Les réactions peuvent aller du malaise à la rougeur en passant par l'enflure, l'inflammation (des tissus cutanés avoisinants ou de la veine elle-même) et une ulcération (plaie ouverte). Ces réactions sont en général causées par une fuite du liquide i.v. (intraveineux) hors de la veine. *Si vous remarquez quoique ce soit d'inhabituel au point d'injection (là où est insérée l'aiguille), durant ou après le traitement, informez votre médecin immédiatement.*

Appareil respiratoire : ABRAXANE peut occasionner un essoufflement et de la toux. Ces symptômes sont parfois le signe d'une inflammation pulmonaire grave due à ABRAXANE. Vous devez informer votre médecin immédiatement si vous présentez une toux et/ou un essoufflement alors que vous prenez ABRAXANE.

Aptitude à conduire et à utiliser de la machinerie : Certains effets indésirables (fatigue, faiblesse, malaise, etc.) peuvent affecter votre habileté à conduire ou à utiliser de la machinerie.

Autres effets indésirables : Lors de sa perfusion, ABRAXANE peut provoquer de légères réactions allergiques, telles des bouffées de chaleur. ABRAXANE peut aussi causer des troubles de la vue, des changements au niveau des ongles et des éruptions cutanées (rash). Informez votre médecin si vous manifestez une vision trouble ou une vision centrale diminuée.

De rares cas de graves réactions allergiques ont été signalés en lien avec ABRAXANE. Dans de très rares cas, ces réactions ont été

fatales. Les patients qui éprouvent une grave réaction allergique à ABRAXANE ne doivent pas recevoir à nouveau ABRAXANE.

Parlez avec votre médecin ou avec un autre professionnel de la santé pour vérifier de quelle façon vous pouvez prévenir ou atténuer certains de ces effets secondaires. Étant donné que ce feuillet n'inclut pas tous les effets secondaires possibles susceptibles de survenir avec ABRAXANE, il est important de parler avec votre médecin des autres effets secondaires possibles.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	fièvre		X	
	engourdissements, picotements ou sensation de brûlure aux membres		X	
Peu fréquent	rougeur, enflure, irritation ou malaise au point d'injection		X	
	toux, essoufflement		X	
Rares	évanouissements, étourdissement, essoufflement, douleur à la poitrine		X	
Très rares	symptômes du syndrome de lyse tumorale : absence de miction, faiblesse musculaire importante, perturbations du rythme cardiaque et convulsions			X

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'ABRAXANE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Votre médecin ou votre pharmacien conservera ABRAXANE pour vous.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1 866 234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
- par télécopieur, au numéro sans frais 1 866 678-6789

ou

- par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour des professionnels de la santé à l'adresse : <http://www.celgenecanada.net> ou en communiquant avec : Celgene Inc., au 1 877 923-5436, poste 4850.

Les renseignements contenus dans ce document sont à jour en date de la dernière révision indiquée ci-dessous. Pour les renseignements les plus à jour, veuillez consulter notre site Web ou communiquer avec nous directement.

Ce dépliant a été rédigé par Celgene Inc.

Dernière révision : 25 mai 2018