

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### <sup>Pt</sup>PACLITAXEL INJECTION USP Paclitaxel pour injection

**Paclitaxel 6 mg/mL  
stérile**

**Agent antinéoplasique**

Sandoz Canada Inc.  
110 rue de Lauzon  
Boucherville (Québec) Canada  
J4B 1E6

Date de révision : 18 octobre, 2021

N° de contrôle de la soumission : 253724

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### <sup>Pt</sup>PACLITAXEL INJECTION USP Paclitaxel pour injection

Paclitaxel 6 mg/mL  
stérile

### CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent antinéoplasique

**Paclitaxel injection USP doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation d'agents chimiothérapeutiques anticancéreux.**

**Les patients recevant du Paclitaxel injection USP doivent être prétraités avec des corticostéroïdes, des antihistaminiques et des antagonistes H<sub>2</sub> (comme la dexaméthasone, la diphenhydramine et la cimétidine ou la ranitidine) afin de minimiser les réactions d'hypersensibilité (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Des réactions d'hypersensibilité graves caractérisées par une dyspnée et une hypotension nécessitant un traitement, un angioedème et une urticaire généralisée se sont produites chez les patients recevant du paclitaxel. Ces réactions sont probablement à médiation histaminique. De rares réactions fatales sont survenues chez des patients en dépit d'un prétraitement. Les patients qui souffrent de réactions d'hypersensibilité graves au Paclitaxel injection USP ne doivent pas être exposés de nouveau au médicament.**

### ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le paclitaxel est un nouvel agent antimicrotubule qui favorise l'assemblage des dimères de la tubuline en microtubules et qui les stabilise en prévenant leur dépolymérisation.

*In vitro*, le paclitaxel exerce une activité cytotoxique contre une vaste gamme de lignées cellulaires tumorales chez l'humain et les rongeurs, y compris celles de la leucémie, du carcinome du poumon non à petites cellules, du carcinome du poumon à petites cellules, du carcinome du côlon, du carcinome du SNC, du mélanome, du carcinome du rein, du carcinome de l'ovaire et du carcinome du sein (voir la section PHARMACOLOGIE).

La pharmacocinétique du paclitaxel a été évaluée sur une large étendue de doses allant jusqu'à 300 mg/m<sup>2</sup> et des schémas de perfusion se situant entre 3 et 24 heures. Les concentrations

plasmatiques de paclitaxel ont présenté un déclin biphasique après une administration par voie intraveineuse. Le déclin initial rapide représente la distribution dans le compartiment périphérique et l'élimination du médicament. La phase ultérieure est en partie due à un écoulement relativement lent du paclitaxel à partir du compartiment périphérique. Chez les patients ayant reçu des doses allant de 135 à 175 mg/m<sup>2</sup> administrées en perfusion de 3 et 24 heures, les valeurs moyennes de la demi-vie terminale se sont situées entre 3,0 et 52,7 heures et celles de la clairance corporelle totale entre 11,6 et 24,0 L/h/m<sup>2</sup>. Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre s'est situé entre 198 et 688 L/m<sup>2</sup>, ce qui indique une importante répartition extravasculaire et/ou une liaison tissulaire marquée.

La demi-vie terminale moyenne a été estimée à 9,9 heures et la clairance corporelle totale moyenne a été de 12,4 L/h/m<sup>2</sup> après l'administration de 175 mg/m<sup>2</sup> lors de perfusions pendant 3 heures.

Les variations du temps d'exposition systémique au paclitaxel mesurées selon l'ASC<sub>0-∞</sub> lors des cycles de traitement successifs ont été minimales; on n'a relevé aucune preuve d'accumulation du paclitaxel à la suite de plusieurs cycles de traitement.

Il a été démontré que la pharmacocinétique du paclitaxel est non linéaire. Il y a une forte hausse disproportionnée de la C<sub>max</sub> et de l'ASC lorsque la dose est accrue, accompagnée d'une diminution apparente de la clairance corporelle totale liée à la dose. Ces résultats sont le plus souvent observés chez les patients qui présentent des concentrations plasmatiques élevées de paclitaxel. Un processus de distribution et d'élimination/de métabolisme saturable pourrait expliquer ces résultats.

Des études de liaison aux protéines sériques humaines *in vitro* utilisant des concentrations de paclitaxel allant de 0,1 à 50 mcg/mL ont indiqué qu'en moyenne 89 % du médicament est lié; la présence de cimétidine, de ranitidine, de dexaméthasone ou de diphenhydramine n'a pas eu d'incidence sur la liaison aux protéines du paclitaxel.

Des études sur des microsomes hépatiques humains et des tranches de tissus *in vitro* ont montré que le paclitaxel est métabolisé principalement en 6α-hydroxypaclitaxel par l'isoenzyme CYP2C8 du cytochrome P450 et en deux métabolites mineurs, le 3-p-hydroxypaclitaxel et le 6α, 3'-p-dihydroxypaclitaxel, par le CYP3A4. *In vitro*, le métabolisme du paclitaxel vers le 6α-hydroxypaclitaxel a été inhibé par un certain nombre d'agents (voir la section PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses). L'effet d'une insuffisance rénale ou hépatique sur l'élimination du paclitaxel n'a pas été étudié.

L'élimination du paclitaxel n'a pas été pleinement élucidée chez l'humain; les valeurs moyennes pour la récupération urinaire cumulative du médicament sous forme inchangée ont varié de 1,3 à 12,7 % de la dose après une administration de paclitaxel par voie intraveineuse, indiquant ainsi une importante clairance non rénale. Lors de l'administration d'une dose de paclitaxel radiomarquée de 225 ou 250 mg/m<sup>2</sup> par une perfusion sur 3 heures chez cinq patients, 14 % de la radioactivité a été retrouvée dans les urines et 71 % a été excrétée dans les selles en 120 heures. La récupération de la radioactivité totale a varié de 56 % à 101 % de la dose. Le paclitaxel a représenté une moyenne de 5 % de la radioactivité administrée qui a été

retrouvée dans les selles tandis que les métabolites, principalement le 6 $\alpha$ -hydroxypaclitaxel, représentaient le reste.

## INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Paclitaxel injection USP est indiqué, seul ou en association, pour le traitement du carcinome de l'ovaire, du sein et du poumon.

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

- Traitement de première intention en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques.
- Traitement de deuxième intention du carcinome métastatique de l'ovaire après échec d'un traitement standard.

### **Carcinome du sein**

- Traitement adjuvant du cancer du sein avec envahissement ganglionnaire administré séquentiellement au traitement combiné standard. Lors de l'étude clinique, on a observé un effet global favorable sur la survie sans récurrence et sur la survie globale dans la population totale de sujets atteints d'une tumeur dont les récepteurs sont positifs ou négatifs. Les données disponibles (suivi médian de 30 mois) ont toutefois démontré un effet bénéfique seulement chez les sujets présentant une tumeur négative pour les récepteurs de l'œstrogène et de la progestérone (voir la section PHARMACOLOGIE, Essais cliniques).
- Traitement de deuxième intention du carcinome métastatique du sein après échec d'un traitement standard.

### **Carcinome du poumon**

- Traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules de stade avancé.

## CONTRE-INDICATIONS

Le paclitaxel est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents de réactions d'hypersensibilité graves au paclitaxel ou à d'autres médicaments formulés avec Cremophor<sup>1</sup> EL (huile de ricin polyéthoxylée).

Le paclitaxel ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une neutropénie grave au départ (< 1500 cellules/mm<sup>3</sup>).

## MISES EN GARDE

Le paclitaxel doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des agents chimiothérapeutiques anticancéreux.

---

<sup>1</sup> MC de BASF

Le paclitaxel doit être administré en perfusion diluée. Les patients recevant du paclitaxel doivent être pré-traités avec des corticostéroïdes, des antihistaminiques et des antagonistes H<sub>2</sub> (comme la dexaméthasone, la diphenhydramine et la cimétidine ou la ranitidine) afin de minimiser les réactions d'hypersensibilité (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). L'anaphylaxie et des réactions d'hypersensibilité graves caractérisées par une dyspnée et une hypotension nécessitant un traitement, un angioœdème ou une urticaire généralisée se sont produites chez environ 2 % des patients recevant du paclitaxel. Ces réactions sont probablement à médiation histaminique. De rares réactions fatales sont survenues chez des patients en dépit d'un prétraitement. En cas de réaction d'hypersensibilité grave, la perfusion de paclitaxel doit être interrompue immédiatement et le patient ne doit pas être exposé de nouveau au médicament (voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Le paclitaxel ne doit pas être administré aux patients dont le décompte des neutrophiles est inférieur à 1500 cellules/mm<sup>3</sup> au départ. La myélosuppression (principalement la neutropénie) est dépendante de la dose et du schéma d'administration; c'est la toxicité qui limite la dose dans un schéma thérapeutique. Le nadir des neutrophiles a été observé après une durée médiane de 11 jours. Une surveillance fréquente du décompte des cellules sanguines doit être mis en place pendant le traitement par le paclitaxel. Les patients ne doivent pas recevoir de cycles de traitement ultérieurs avec du paclitaxel jusqu'à ce que les neutrophiles remontent à un niveau > 1500 cellules/mm<sup>3</sup> et que le niveau de plaquettes soit > 100.000 cellules/mm<sup>3</sup> (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

De graves anomalies de la conduction cardiaque ont été signalées chez < 1 % des patients au cours du traitement par le paclitaxel. Si les patients développent des anomalies de la conduction importantes lors de l'administration, un traitement approprié doit être administré et une surveillance électrocardiographique continue doit être effectuée pendant tout traitement ultérieur avec du paclitaxel (voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

### **Utilisation pendant la grossesse**

Le paclitaxel peut causer des dommages au fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Le paclitaxel s'est révélé embryotoxique et fœtotoxique chez le lapin et il a diminué la fertilité chez le rat. Il n'existe aucune étude chez les femmes enceintes. Les femmes en âge de procréer doivent être informées d'éviter toute grossesse pendant un traitement par le paclitaxel. La patiente doit être informée du danger éventuel pour le fœtus si le paclitaxel est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant qu'elle prend ce médicament.

### **Mères qui allaitent**

On ne sait pas si le paclitaxel est excrété dans le lait maternel. L'allaitement doit être interrompu pendant la durée du traitement par le paclitaxel.

### **Utilisation chez les enfants**

On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité du paclitaxel chez les patients d'âge pédiatrique. On a signalé des cas de toxicité du système nerveux central (SNC) (rarement d'issue fatale) chez des patients d'âge pédiatrique ayant reçu du paclitaxel par perfusion intraveineuse pendant 3 heures à des doses allant de 350 mg/m<sup>2</sup> à 420 mg/m<sup>2</sup> au cours d'un essai clinique. La toxicité est probablement attribuable à la dose élevée d'éthanol contenue dans l'excipient du paclitaxel

qui est administré sur une courte durée de perfusion. L'utilisation concomitante d'antihistaminiques peut intensifier cet effet. Bien que l'effet direct du paclitaxel en soi ne puisse être écarté, les fortes doses utilisées dans cette étude (plus de deux fois la dose recommandée chez l'adulte) doivent être prises en compte lors de l'évaluation de l'innocuité du paclitaxel pour une utilisation avec cette population.

## PRÉCAUTIONS

Le contact entre le concentré non dilué et les équipements ou dispositifs en polychlorure de vinyle (PVC) utilisés pour préparer des solutions pour perfusion n'est pas recommandé. Les solutions diluées de paclitaxel doivent de préférence être conservées dans des fioles (en verre ou en polypropylène) ou dans des sacs en plastique (en polypropylène ou en polyoléfine) et administrées par le biais de tubulures à revêtement en polyéthylène afin de réduire l'exposition du patient au plastifiant DEHP (phtalate de bis[2-éthylhexyle]) qui peut provenir des tubulures ou des sacs de perfusion en PVC.

### Interactions médicamenteuses

#### Cisplatine :

Dans un essai de phase I au cours duquel le paclitaxel a été administré en tant que perfusion sur 24 heures et le cisplatine en tant que perfusion à un débit de 1 mg/min, la myélosuppression a été plus importante lorsque le paclitaxel a été administré après le cisplatine (par rapport au paclitaxel avant le cisplatine). Lorsque le paclitaxel est administré avant le cisplatine, le profil d'innocuité du paclitaxel est conforme à celui rapporté pour son utilisation en tant qu'agent unique. Les données pharmacocinétiques provenant de ces patients montrent une diminution de la clairance du paclitaxel d'environ 33 % lorsque le paclitaxel est administré après le cisplatine. Par conséquent, le paclitaxel doit être administré avant le cisplatine lorsque les deux sont utilisés en association. Les patients traités par le paclitaxel et le cisplatine peuvent présenter un risque accru d'insuffisance rénale au cours d'un traitement par le paclitaxel et le cisplatine en association pour les cancers gynécologiques par rapport au cisplatine seul.

#### Cimétidine :

L'effet d'une prémédication à base de cimétidine sur le métabolisme du paclitaxel a été étudié; la clairance du paclitaxel n'a pas été affectée par le prétraitement avec la cimétidine.

#### Substrats, inducteurs et inhibiteurs des isoenzymes 2C8 et 3A4 du cytochrome P450 :

Le métabolisme du paclitaxel est catalysé par les isoenzymes CYP2C8 et CYP3A4 du cytochrome P450. Il faut être prudent lors de l'administration de paclitaxel en association avec des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs connus des isoenzymes CYP2C8 et CYP3A4 du cytochrome P450. *In vitro*, le métabolisme du paclitaxel en 6 $\alpha$ -hydroxypaclitaxel a été inhibé par un certain nombre d'agents (kétoconazole, vérapamil, diazépam, quinidine, dexaméthasone, cyclosporine, téniposide, étoposide et vincristine); les concentrations utilisées ont cependant dépassé celles mesurées *in vivo* après l'administration de doses thérapeutiques normales. La testostérone, le 17  $\alpha$ -éthinyloestradiol, l'acide rétinoïque, le montelukast et la quercétine, un inhibiteur spécifique du CYP2C8, ont également inhibé la formation de 6 $\alpha$ -

hydroxypaclitaxel *in vitro*. La pharmacocinétique du paclitaxel peut également être modifiée *in vivo* à la suite d'interactions avec les composés qui sont des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP2C8 et/ou du CYP3A4.

Les interactions potentielles entre le paclitaxel, un substrat du CYP3A4 et les inhibiteurs de la protéase (ritonavir, saquinavir, indinavir et nelfinavir), qui sont des substrats et/ou des inhibiteurs du CYP3A4, n'ont pas été évaluées dans des essais cliniques. La prudence est de mise et une surveillance étroite de la fonction hépatique est nécessaire; de plus, aucun inhibiteur de la protéase non approuvé (par exemple, expérimental) ne doit être administré avec le paclitaxel.

### **Doxorubicine :**

Des effets séquentiels caractérisés par des épisodes de neutropénie et de stomatite plus graves ont été observés lors de l'administration concomitante de paclitaxel et de doxorubicine lorsque le paclitaxel a été administré AVANT la doxorubicine et lorsque les temps de perfusion ont été plus longs que ceux recommandés (le paclitaxel a été administré pendant 24 heures et la doxorubicine pendant 48 heures). Les taux plasmatiques de doxorubicine (et de son métabolite actif le doxorubicinol) peuvent être augmentés lorsque le paclitaxel et la doxorubicine sont utilisés en association. Les données provenant d'un essai utilisant la doxorubicine en bolus et une perfusion de paclitaxel sur 3 heures ne permettent cependant pas d'établir d'effet du schéma thérapeutique sur le profil de toxicité.

### **Hématologie :**

Le paclitaxel ne doit pas être administré aux patients avec un décompte de neutrophiles inférieur à 1500 cellules/mm<sup>3</sup> (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE). Il est recommandé d'effectuer des numérations fréquentes des cellules du sang périphérique sur tous les patients recevant du paclitaxel afin de surveiller la survenue d'une myélotoxicité. Il ne faut pas administrer d'autres cycles de traitement de paclitaxel avant que la numération des neutrophiles et des plaquettes ne remonte à des taux supérieurs à respectivement 1500 cellules/mm<sup>3</sup> et 100.000 cellules/mm<sup>3</sup>. Dans le cas de neutropénie sévère (< 500 cellules/mm<sup>3</sup>) lors d'un traitement avec le paclitaxel, une réduction de 20 % de la dose est recommandée pour les cycles de traitement subséquents.

### **Réactions d'hypersensibilité :**

Les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité graves aux produits contenant Cremophor<sup>1</sup> EL ne doivent pas être traités avec le paclitaxel (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE). Les symptômes mineurs comme les bouffées de chaleur, les réactions cutanées, la dyspnée, l'hypotension ou la tachycardie ne nécessitent pas l'interruption du traitement. Il faut cesser immédiatement l'administration de paclitaxel et assurer un traitement symptomatique agressif en cas de réactions graves comme une hypotension nécessitant un traitement, une dyspnée nécessitant l'administration de bronchodilatateurs, un angioedème ou une urticaire généralisée. Les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité graves ne doivent pas être exposés de nouveau au paclitaxel.

### **Cardiovasculaires :**

---

<sup>1</sup> MC de BASF

Une hypotension, une hypertension et une bradycardie ont été observées lors de l'administration du paclitaxel; les patients sont généralement asymptomatiques et ne nécessitent habituellement pas de traitement. Dans les cas graves, il peut être nécessaire d'interrompre ou de cesser les perfusions de paclitaxel à la discrétion du médecin traitant. Une surveillance fréquente des signes vitaux est conseillée, en particulier pendant la première heure de la perfusion de paclitaxel. Une surveillance cardiaque continue n'est pas obligatoire, sauf pour les patients qui développent de graves anomalies de la conduction cardiaque (voir les sections MISES EN GARDE et RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Une surveillance de la fonction cardiaque est recommandée lorsque le paclitaxel est utilisé en association avec de la doxorubicine pour le traitement du cancer du sein métastatique.

### **Système nerveux :**

Bien que la survenue d'une neuropathie périphérique soit fréquente, le développement d'une symptomatologie grave est inhabituel. On recommande, dans les cas de neuropathie grave, une réduction de 20 % de la dose de paclitaxel pendant tous les traitements ultérieurs (voir les sections RÉACTIONS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Paclitaxel injection USP contient 401 mg/mL d'éthanol déshydraté; les effets possibles de l'éthanol sur le SNC et autres doivent être considérés. Les enfants peuvent être plus sensibles que les adultes aux effets de l'éthanol (voir la section MISES EN GARDE, Utilisation chez les enfants).

### **Hépatiques :**

Il est prouvé que la toxicité du paclitaxel est augmentée chez les patients ayant des taux d'enzymes hépatiques élevés. Les patients présentant une insuffisance hépatique peuvent présenter un risque accru de toxicité, en particulier une myélosuppression de grade III-IV. Il faut être prudent lors de l'administration du paclitaxel chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à grave. Les patients doivent être étroitement surveillés pour le développement d'une myélosuppression importante (voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

### **Réactions au point d'injection :**

Les réactions au point d'injection (incluant les réactions secondaires à l'extravasation) ont été habituellement légères et comprenaient une douleur, un érythème, une sensibilité, une coloration anormale de la peau ou un œdème. Ces réactions ont été observées plus fréquemment lors de la perfusion sur 24 heures que lors de celle sur 3 heures. Une récurrence des réactions cutanées au point d'une extravasation antérieure (c.-à-d. une réaction de « rappel ») lors de l'administration de paclitaxel à un point d'injection différent a été rarement signalée.

On a rarement observé des événements plus graves comme une phlébite, une cellulite, une induration, une exfoliation cutanée, une nécrose et une fibrose lors du suivi sur l'innocuité du paclitaxel. La manifestation d'une réaction au point d'injection est survenue dans certains cas soit au moment d'une perfusion prolongée ou une semaine à dix jours plus tard.



À l'heure actuelle, aucun traitement particulier n'est connu pour les réactions d'extravasation. Compte tenu de la possibilité d'extravasation, il est conseillé de surveiller de près le point de perfusion pour une infiltration possible pendant l'administration du médicament.

**Conduite/utilisation de machinerie :**

Les effets de l'éthanol sur le SNC et sur d'autres fonctions doivent être considérés étant donné que Paclitaxel injection USP contient de l'éthanol.

**RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

Les paramètres de fréquence et de gravité des événements indésirables sont généralement similaires entre les patients recevant du paclitaxel pour le traitement du carcinome de l'ovaire, du carcinome du sein ou du carcinome du poumon non à petites cellules.

La fréquence des réactions indésirables indiquées dans le tableau ci-dessous provient de dix essais cliniques sur le carcinome de l'ovaire et du sein qui ont été menés chez 812 patientes traitées avec le paclitaxel en monothérapie à des doses se situant entre 135 et 300 mg/m<sup>2</sup>/jour et administrées en perfusion sur 3 ou 24 heures. Les données provenant d'un sous-groupe de 181 patientes ayant reçu la dose recommandée de 175 mg/m<sup>2</sup> en perfusion sur 3 heures paraissent aussi dans ce tableau.

	<b>135 à 300 mg/m<sup>2</sup></b> <b>% des patients</b> <b>N = 812</b>	<b>175 mg/m<sup>2</sup></b> <b>% des patients</b> <b>N = 181</b>
<b>Moelle osseuse</b>		
Neutropénie < 2000/mm <sup>3</sup>	90	87
< 500/mm <sup>3</sup>	52	27
Leucopénie < 4000/mm <sup>3</sup>	90	86
< 1000/mm <sup>3</sup>	17	4
Thrombocytopénie < 100.000/mm <sup>3</sup>	20	6
< 50.000/mm <sup>3</sup>	7	1
Anémie < 11 g/dl	78	62
< 8 g/dl	16	6
Infections	30	18
Saignements	14	9
Transfusions de globules rouges	25	13
Transfusions de globules rouges (valeurs de référence normales)	12	6
Transfusions de plaquettes	2	0
<b>Réactions d'hypersensibilité</b>		
Toutes	41	40
Graves	2	1
<b>Système cardiovasculaire</b>		
Bradycardie (3 premières heures de la perfusion)	3	3
Hypotension (3 premières heures de la perfusion)	12	11
Événements graves	1	2
<b>ECG anormal</b>		
Tous les patients	23	13
Patients avec des valeurs de référence normales	14	8
<b>Neuropathie périphérique</b>		

	<b>135 à 300 mg/m<sup>2</sup></b> <b>% des patients</b> <b>N = 812</b>	<b>175 mg/m<sup>2</sup></b> <b>% des patients</b> <b>N = 181</b>
N'importe quel symptôme	60	64
Symptômes graves	3	4
<b>Myalgie/arthralgie</b>		
N'importe quel symptôme	60	54
Symptômes graves	8	12
<b>Système gastro-intestinal</b>		
Nausées et vomissements	52	44
Diarrhée	38	25
Mucosite	31	20
<b>Alopécie</b>	87	93
<b>Hépatique</b> (patients avec des valeurs de référence normales)		
Augmentations du taux de bilirubine	7	4
Augmentations du taux de phosphatase alcaline	22	18
Augmentations du taux d'AST	19	18
<b>Réactions au point d'injection</b>	13	4

L'innocuité a été évaluée lors d'un essai important à répartition aléatoire sur l'association paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> sur une durée de 24 heures) + cisplatine (75 mg/m<sup>2</sup>) comparée à l'association cyclophosphamide + cisplatine qui comprenait 410 patients (196 d'entre eux recevant du paclitaxel). L'association paclitaxel + agents à base de platine n'a entraîné aucune modification pertinente sur le plan clinique du profil d'innocuité du médicament lorsqu'elle était administrée selon les doses recommandées.

Des données sur l'innocuité ont été recueillies auprès de 3121 patientes lors d'une étude de phase III portant sur le traitement adjuvant du carcinome du sein. Le profil des événements indésirables subis par les patientes recevant du paclitaxel après de la cyclophosphamide et de la doxorubicine a été similaire à celui observé lors de l'analyse des données regroupées provenant de 812 patientes traitées avec du paclitaxel en monothérapie dans le cadre de 10 études cliniques.

### **Sommaire des données pour une dose de 175 mg/m<sup>2</sup> en perfusion sur 3 heures**

Sauf indication contraire, les données d'innocuité suivantes portent sur 62 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et sur 119 patientes atteintes d'un cancer du sein traitées avec une dose de 175 mg/m<sup>2</sup> selon un schéma de perfusion sur 3 heures dans des essais cliniques de phase III. Toutes les patientes ont reçu une prémédication visant à réduire les risques de réactions d'hypersensibilité. Les données provenant de ces essais cliniques montrent que le paclitaxel, administré à cette dose et selon ce schéma, est bien toléré. La myélosuppression et la neuropathie périphérique ont été les principaux effets indésirables liés à la dose du paclitaxel. Les cas de neutropénie ont été moins fréquents lorsque le paclitaxel a été administré par une perfusion sur 3 heures plutôt que sur 24 heures. Elle a en général été rapidement réversible et ne s'est pas aggravée lors des expositions cumulatives. La fréquence des symptômes neurologiques augmente avec les expositions répétées.

Aucune des toxicités observées n'a été reliée à l'âge.

### **Effets indésirables par appareil organique**

Sauf indication contraire, les renseignements suivants portent sur une base de données globale sur l'innocuité regroupant 10 études cliniques auxquelles ont participé 812 patients présentant des tumeurs solides et qui ont été traités avec du paclitaxel en monothérapie. On y décrit également les toxicités qui se sont manifestées de façon plus grave, plus fréquemment ou qui étaient cliniquement notables chez des patients atteints d'un carcinome de l'ovaire ou d'un CPNPC n'ayant pas reçu de traitement antérieur et qui ont pris du paclitaxel en association avec du cisplatine ou chez des patientes atteintes d'un cancer du sein qui ont reçu du paclitaxel après un traitement adjuvant à base de doxorubicine/cyclophosphamide. On a également signalé des événements rares après la commercialisation ou lors d'autres études cliniques.

Les paramètres de fréquence et de gravité des événements indésirables ont généralement été similaires à ce qui a été observé chez tous les patients recevant du paclitaxel.

### **Hématologiques :**

La myélosuppression a été l'effet indésirable le plus fréquent et le plus important du paclitaxel. La neutropénie a été dépendante de la dose et du schéma posologique et elle a généralement été rapidement réversible. Une neutropénie grave ( $< 500$  cellules/mm<sup>3</sup>) s'est manifestée chez 27 % des patients recevant une dose de 175 mg/m<sup>2</sup>; elle n'a cependant pas été associée à des épisodes fébriles. On a signalé une neutropénie grave d'une durée de 7 jours ou plus que chez 1 % des patients. La neutropénie n'a pas été plus fréquente ni plus grave chez les patients qui avaient reçu une radiothérapie antérieure et n'a pas semblé être influencée par la durée du traitement ou par les expositions cumulatives.

La fréquence des cas de neutropénie grave ou de neutropénie fébrile a été similaire lorsque le paclitaxel a été administré à des patientes atteintes d'un carcinome de l'ovaire à une dose de 175 mg/m<sup>2</sup> pendant 3 heures et en association avec le cisplatine comparativement au groupe témoin ayant reçu de la cyclophosphamide et du cisplatine.

Dans le cadre de l'étude de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), l'administration concomitante de paclitaxel et de cisplatine à des patients souffrant d'un CPNPC de stade avancé a été associée à une fréquence des cas de neutropénie (grade IV) de 74 % (paclitaxel à une dose de 135 mg/m<sup>2</sup> sur 24 heures plus cisplatine) et de 65 % (paclitaxel à une dose de 250 mg/m<sup>2</sup> sur 24 heures plus cisplatine et G-CSF) comparativement à une fréquence de 55 % chez les patients ayant reçu l'association cisplatine/étoposide. On a observé beaucoup moins de cas de neutropénie de grade IV lors des études de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (28 %) et CA139-208 (45 %) pour la dose de 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel sur 3 heures plus cisplatine (sans G-CSF).

Les cas de fièvre ont été fréquents (12 % de tous les cycles de traitement). Des épisodes d'infection sont survenus chez 30 % de tous les patients et lors de 9 % de tous les cycles de traitement; ces épisodes ont été d'issue fatale chez 1 % de tous les patients et ont inclus des septicémies, des pneumonies et des péritonites. On a signalé des épisodes d'infection chez 20 % des patientes ayant reçu une dose de 135 mg/m<sup>2</sup> et chez 26 % de celles ayant reçu une dose de 175 mg/m<sup>2</sup> en perfusion pendant 3 heures lors de l'étude de phase III sur un traitement de deuxième intention pour le cancer de l'ovaire. Les infections urinaires et les infections des

voies respiratoires supérieures ont été les complications infectieuses les plus fréquemment rapportées. L'utilisation d'un traitement de soutien, y compris du G-CSF, est recommandée pour les patients qui ont présenté une neutropénie sévère (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

On a observé une chute du décompte plaquettaire sous le seuil des 100.000 cellules/mm<sup>3</sup> chez 20 % des patients au moins une fois pendant la durée du traitement; 7 % des patients ont présenté un décompte plaquettaire inférieur à 50.000 cellules/mm<sup>3</sup> au moment où leur nadir était au plus bas. On a signalé des épisodes de saignements lors de 4 % de tous les cycles de traitement et chez 14 % de tous les patients, mais la plupart des épisodes hémorragiques étaient localisés et leur fréquence n'a pas été reliée à la dose ou au schéma posologique du paclitaxel. Lors de l'étude de phase III en tant que traitement de deuxième intention pour le cancer de l'ovaire, on a signalé des épisodes de saignements chez 10 % des patientes qui avaient reçu le médicament à l'étude; aucune des patientes traitées avec la perfusion de 3 heures n'a toutefois reçu de transfusion de plaquettes. La fréquence de thrombocytopenie grave et de transfusions de plaquettes a augmenté avec les doses de doxorubicine plus élevées lors de l'essai adjuvant portant sur le carcinome du sein.

Une anémie (Hb < 11 g/dL) a été observée chez 78 % de tous les patients, mais a été grave (Hb < 8 g/dL) chez 16 % d'entre eux. On n'a observé aucun lien constant entre la dose ou la posologie et la fréquence de l'anémie. Parmi tous les patients présentant des taux d'hémoglobine de référence normaux, 69 % sont devenus anémiques au cours de l'étude, mais seulement 7 % d'entre eux étaient gravement atteints. Des transfusions de globules rouges ont été nécessaires chez 25 % de tous les patients et chez 12 % de ceux ayant un taux d'hémoglobine de référence normal.

#### **Réactions d'hypersensibilité (RHS) :**

Tous les patients ont reçu une prémédication avant le paclitaxel (voir la section MISES EN GARDE). La fréquence et la gravité des RHS n'ont pas été modifiées par la dose ou le schéma posologique du paclitaxel. Une perfusion d'une durée de 3 heures n'a pas été associée à une hausse accrue des RHS par rapport à la perfusion d'une durée de 24 heures lors de l'étude de phase III en tant que traitement de deuxième intention pour le cancer de l'ovaire. On a observé des réactions d'hypersensibilité lors de 20 % de tous les cycles de traitement et chez 41 % de toutes les patientes. Ces réactions ont été sévères chez moins de 2 % des patientes et lors de moins de 1 % des cycles de traitement. Aucune réaction grave n'a été observée après le troisième cycle de traitement et les symptômes graves sont généralement survenus au cours de la première heure de la perfusion de paclitaxel. Les symptômes les plus fréquemment observés lors de ces réactions graves ont été une dyspnée, des bouffées vasomotrices, une douleur thoracique et une tachycardie. Des douleurs abdominales, des douleurs dans les extrémités, une diaphorèse et une hypertension ont également été notées.

Les réactions d'hypersensibilité mineures se composaient principalement de bouffées vasomotrices (28 %), d'éruptions cutanées (12 %), d'hypotension (4 %), de dyspnée (2 %), de tachycardie (2 %) et d'hypertension (1 %). La fréquence des réactions d'hypersensibilité est demeurée relativement stable au cours de la totalité de la période de traitement.

De rares cas de frissons et des cas de douleurs dorsales associés aux réactions d'hypersensibilité ont été signalés lors du suivi continu de l'innocuité du paclitaxel.

### **Cardiovasculaires :**

Une hypotension est survenue au cours des 3 premières heures de perfusion chez 12 % des patients et lors de 3 % de tous les cycles de traitement administrés. Une bradycardie s'est aussi manifestée chez 3 % de tous les patients et lors de 1 % de tous les cycles de traitement. Ni la dose ni le schéma posologique n'ont eu d'effet sur la fréquence de l'hypotension et de la bradycardie lors de l'étude de phase III en tant que traitement de deuxième intention pour le cancer de l'ovaire. Ces modifications des signes vitaux n'ont entraîné la plupart du temps aucun symptôme et n'ont pas dicté de traitement particulier ni de cessation du traitement. Les fréquences de l'hypotension et de la bradycardie n'ont pas été influencées par le traitement antérieur avec l'anthracycline.

Des événements cardiovasculaires importants et possiblement liés au paclitaxel en monothérapie sont survenus chez environ 1 % de tous les patients. Ces événements comprennent : syncope, troubles du rythme, hypertension et thrombose veineuse. Un des patients souffrant d'une syncope et ayant été traité avec du paclitaxel à une dose de 175 mg/m<sup>2</sup> sur 24 heures a manifesté une hypotension progressive et est décédé. Les arythmies ont inclus une tachycardie ventriculaire asymptomatique, un pouls bigéminé et un bloc auriculo-ventriculaire total dictant l'installation d'un stimulateur cardiaque. La fréquence des événements cardiovasculaires de grade III ou plus était de 13 % (paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> sur 24 heures plus cisplatine), 12 % (paclitaxel 250 mg/m<sup>2</sup> sur 24 heures plus cisplatine et G-CSF) et 6 % (paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> sur 3 heures plus cisplatine) lors de l'administration de paclitaxel suivi de cisplatine à des patients atteints de CPNPC de stade avancé; la fréquence était similaire dans les groupes témoins ne recevant pas de paclitaxel. L'augmentation apparente du nombre d'événements cardiovasculaires chez les patients souffrant de cancer du poumon non à petites cellules comparativement aux patientes souffrant d'un cancer du sein ou de l'ovaire est possiblement liée aux différences en matière de facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients atteints d'un cancer du poumon.

La présence d'anomalies à l'électrocardiogramme (ECG) chez les patients était fréquente au départ. Les anomalies à l'ECG constatées lors de l'étude n'ont généralement pas causé de symptômes, n'ont pas limité la dose et n'ont pas nécessité d'intervention. Des anomalies à l'ECG ont été notées chez 23 % de tous les patients. 14 % des patients présentant un ECG normal avant l'admission à l'étude ont présenté un tracé anormal pendant l'étude. Les modifications électrocardiographiques les plus souvent signalées ont été des anomalies de la repolarisation non spécifiques, une bradycardie sinusale, une tachycardie sinusale et des extrasystoles. Un traitement antérieur par des anthracyclines n'a pas influencé la fréquence des anomalies à l'ECG chez les patients dont l'ECG initial était normal.

On a rarement signalé des cas d'infarctus du myocarde. L'insuffisance cardiaque (dysfonctionnement cardiaque et réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ou insuffisance ventriculaire) a été habituellement observée chez des patients qui avaient reçu d'autres agents chimiothérapeutiques, notamment des anthracyclines (voir la section PRÉCAUTIONS : Interactions médicamenteuses).

De rares signalements de fibrillation auriculaire et de tachycardie supraventriculaire ont été reçus dans le cadre de la surveillance continue de l'innocuité du paclitaxel.

### **Respiratoires :**

De rares signalements de pneumopathie interstitielle, de fibrose pulmonaire et d'embolie pulmonaire ont été reçus dans le cadre de la surveillance continue de l'innocuité du paclitaxel. On a également rarement signalé une pneumopathie radique chez les patients qui suivaient simultanément une radiothérapie.

### **Neurologiques :**

La fréquence et la gravité des manifestations neurologiques ont été influencées par un traitement préalable et concomitant avec le cisplatine. En général, la fréquence et la gravité des manifestations neurologiques étaient dépendantes à la dose chez les patients recevant du paclitaxel en monothérapie. La paresthésie se manifeste généralement sous forme d'hyperesthésie. On a observé une neuropathie périphérique chez 60 % de tous les patients (3 % des cas étaient graves) et chez 52 % (2 % des cas étaient graves) des patients n'ayant pas de neuropathie antérieure.

La fréquence des neuropathies périphériques a augmenté avec l'accumulation de la dose; les symptômes neurologiques ont été observés chez 27 % des patients après le premier cycle de traitement et chez 34 à 51 % des patients du deuxième au dixième cycle de traitement. Une neuropathie périphérique a été la cause de l'interruption de la prise du paclitaxel chez 1 % des patients. Les symptômes sensoriels se sont généralement estompés ou résorbés quelques mois après la cessation du paclitaxel. La fréquence des symptômes neurologiques n'a pas augmenté dans le sous-groupe de patients ayant déjà été traités avec le cisplatine. Des neuropathies préexistantes résultant de traitements antérieurs ne sont pas une contre-indication pour un traitement avec le paclitaxel. Lors de l'étude Intergroupe portant sur le traitement de première intention du carcinome de l'ovaire, le traitement par le paclitaxel à une dose de 175 mg/m<sup>2</sup> en perfusion sur 3 heures suivi de cisplatine à 75 mg/m<sup>2</sup> a entraîné une fréquence et une aggravation accrues de la neurotoxicité (qui s'est manifestée par des événements neuromoteurs et neurosensoriels) comparativement au traitement comprenant de la cyclophosphamide à 750 mg/m<sup>2</sup> suivie de cisplatine à 75 mg/m<sup>2</sup>, à savoir respectivement 87 % (dont 21 % des cas étaient graves) et 52 % (dont 2 % des cas étaient graves). Lors de l'étude GOG portant sur le traitement de première intention du carcinome de l'ovaire, le traitement avec du paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> sur 24 heures) suivi de cisplatine à 75 mg/m<sup>2</sup> a entraîné une fréquence de neurotoxicité (qui s'est manifestée par une neuropathie périphérique) similaire à celle observée lors du traitement comprenant de la cyclophosphamide à 750 mg/m<sup>2</sup> suivie de cisplatine à 75 mg/m<sup>2</sup>, à savoir respectivement 25 % (dont 3 % des cas étaient graves) et 20 % (aucun cas n'était grave). Les résultats d'une étude croisée comparative des essais Intergroupes et GOG portant sur la neurotoxicité laissent supposer que la fréquence de neurotoxicité grave est plus élevée à une dose de paclitaxel de 175 mg/m<sup>2</sup> perfusée sur 3 heures (21 %) qu'à une dose de 135 mg/m<sup>2</sup> perfusée sur 24 heures (3 %) lorsque le paclitaxel est administré en association avec du cisplatine à une dose de 75 mg/m<sup>2</sup>. L'administration de paclitaxel suivi de cisplatine a entraîné une fréquence plus élevée de neurotoxicité grave chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules que chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire ou du

sein recevant du paclitaxel en monothérapie. On a noté des symptômes neurosensoriels graves chez 13 % des patients souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules recevant une dose de paclitaxel de 135 mg/m<sup>2</sup> perfusée sur 24 heures suivie de une dose de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine et chez 8 % de ceux recevant l'association cisplatine-étoposide.

À l'exclusion des cas de neuropathies périphériques, les événements neurologiques graves subséquents à l'administration de paclitaxel ont été rares (< 1 %) et ont inclus des crises tonico-cloniques, de l'ataxie et une encéphalopathie.

On a signalé de rares cas de neuropathie autonome entraînant un iléus paralytique et une neuropathie motrice causant une faiblesse distale mineure lors du suivi continu sur l'innocuité du paclitaxel. Des troubles au niveau du nerf optique et/ou de la vue (scotome scintillant) ont également été signalés, particulièrement chez les patients qui ont reçu des doses dépassant celles recommandées. Ces effets ont généralement été réversibles. On a toutefois signalé de rares cas évoquant des risques de lésions permanentes au nerf optique dans la documentation portant sur les troubles de la vue. Des signalements d'ototoxicité (perte d'audition et acouphène) ont été reçus à la suite de la commercialisation.

#### **Arthralgie/myalgie :**

Il n'y avait pas de relation cohérente entre la dose ou le schéma posologique pour le paclitaxel et la fréquence ou la gravité de l'arthralgie ou de la myalgie. Soixante pour cent de tous les patients traités dans des essais portant sur un seul agent ont manifesté une arthralgie ou une myalgie; 8 % d'entre eux ont connu des symptômes graves. Les symptômes ont habituellement été passagers, sont survenus deux ou trois jours après l'administration du paclitaxel et ont disparu dans les jours qui ont suivi. La fréquence et la gravité des symptômes musculo-squelettiques sont restées inchangées tout au long de la période de traitement.

#### **Alopécie :**

Une alopécie a été observée chez presque tous les patients.

#### **Gastro-intestinaux :**

On a signalé des cas de nausées/vomissements, de diarrhée et de mucosite chez respectivement 52, 38 et 31 % de tous les patients. Ces manifestations étaient généralement d'intensité légère à modérée. La mucosite a été dépendante du schéma posologique et elle est survenue plus fréquemment lors de la perfusion d'une durée de 24 heures que lors de celle d'une durée de 3 heures.

Lors de l'étude de première intention de phase III portant sur le carcinome de l'ovaire, la fréquence des nausées et des vomissements lorsque le paclitaxel a été administré en association avec le cisplatine a semblé plus élevée que lors de l'administration du paclitaxel en monothérapie (selon les données à ce sujet) dans les cas de cancer de l'ovaire et du sein. Lors de la même étude, la diarrhée de toute gravité a été signalée plus fréquemment (16 %) dans le groupe sous médication que dans le groupe témoin (8 %) ( $p = 0,008$ ); il n'y a cependant eu aucune différence dans le cas de la diarrhée grave.

On a également signalé de rares cas d'occlusion intestinale, de perforation de l'intestin, de pancréatite, de colite ischémique et de déshydratation lors du suivi continu sur l'innocuité du paclitaxel. De rares cas d'entérocolite neutropénique (typhlite) survenant malgré l'administration concomitante de G-CSF ont aussi été notés chez les patients traités avec du paclitaxel en monothérapie et en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques.

### **Hépatiques :**

Aucun lien n'a été établi entre les anomalies de la fonction hépatique et la dose ou le schéma de perfusion du paclitaxel. Chez les patients présentant une fonction hépatique normale au départ, on a noté une élévation de respectivement 7, 22 et 19 % des concentrations de bilirubine, de phosphatase alcaline et d'AST (teneurs en GOTS). Il n'existe aucune preuve que le paclitaxel entraîne une exacerbation du dysfonctionnement hépatique lorsqu'il est administré en perfusion sur 3 heures à des patients présentant une légère anomalie de la fonction hépatique. L'exposition prolongée au paclitaxel n'a pas été associée à une toxicité hépatique cumulative.

On a signalé de rares cas de nécrose hépatique et d'encéphalopathie hépatique menant à la mort lors du suivi continu sur l'innocuité du paclitaxel.

### **Réactions au point d'injection :**

Les réactions au point d'injection (incluant les réactions secondaires à l'extravasation) ont été habituellement légères et comprenaient une douleur, un érythème, une sensibilité, une coloration anormale de la peau ou un œdème. Ces réactions ont été observées plus fréquemment lors de la perfusion sur 24 heures que lors de celle sur 3 heures. Une récurrence des réactions cutanées au point d'une extravasation antérieure (c.-à-d. une réaction de « rappel ») lors de l'administration de paclitaxel à un point d'injection différent a été rarement signalée.

Des signalements rares d'événements plus graves comme une phlébite, une cellulite, une induration, une exfoliation cutanée, une nécrose et une fibrose ont été reçus lors du suivi sur l'innocuité du paclitaxel. La manifestation d'une réaction au point d'injection est survenue dans certains cas soit au moment d'une perfusion prolongée ou une semaine à dix jours plus tard.

À l'heure actuelle, aucun traitement particulier n'est connu pour les réactions d'extravasation. Compte tenu de la possibilité d'extravasation, il est conseillé de surveiller de près le point de perfusion pour une infiltration possible pendant l'administration du médicament.

### **Autres :**

On a observé des modifications passagères de la peau dues aux réactions d'hypersensibilité liées au paclitaxel, mais aucune autre toxicité cutanée n'a été associée de façon marquée à l'administration de paclitaxel. Les changements au niveau des ongles (altération de la pigmentation ou décoloration du lit unguéal) ont été rares (2 %). On a signalé des cas d'œdème chez 21 % de tous les patients (17 % de ces patients ne présentaient pas d'œdème au départ); seulement 1 % des patients ont manifesté un œdème grave et aucun de ces patients n'a dû cesser le traitement. L'œdème était le plus souvent focal et lié à la maladie. Un œdème a été



observé lors de 5 % de tous les cycles de traitement pour les patients avec des valeurs de départ normales; cette fréquence n'a pas augmenté avec le temps dans l'étude.

De rares cas d'anomalies de la peau liés au rappel de radiothérapie ainsi que des cas d'éruption maculo-papuleuse, de prurit, de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell ont été signalés dans le cadre de la surveillance continue de l'innocuité du paclitaxel.

Des cas d'asthénie et de malaise ont été signalés dans le cadre de la surveillance continue de l'innocuité du paclitaxel. Au cours d'un essai de phase III portant sur une dose de 135 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel administrée sur 24 heures en association avec du cisplatine comme traitement de première intention du cancer de l'ovaire, on a signalé une asthénie chez 17 % des patientes, soit une fréquence beaucoup plus élevée que celle observée (10 %) dans le groupe témoin ayant reçu de la cyclophosphamide et du cisplatine.

### Événements indésirables après la commercialisation

Sauf indication contraire, le tableau ci-dessous répertorie les effets indésirables associés à l'administration de paclitaxel en monothérapie indépendamment de la gravité (812 patients traités dans des essais cliniques) ou comme signalés lors de la surveillance après la commercialisation\* du paclitaxel.

La fréquence des effets indésirables énumérés ci-dessous est définie selon ces critères : très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10.000, < 1/1000$ ); très rare ( $< 1/10.000$ ).

<b>Infections et infestations :</b>	Très fréquent : infection Peu fréquent : choc septique Rares* : pneumonie, septicémie
<b>Troubles hématologiques et du système lymphatique :</b>	Très fréquents : myélosuppression, neutropénie, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, fièvre, saignements Rare : neutropénie fébrile Très rares* : leucémie myéloïde aiguë, syndrome myélodysplasique
<b>Troubles du système immunitaire :</b>	Très fréquents : réactions d'hypersensibilité mineures (principalement des bouffées vasomotrices et une éruption cutanée) Peu fréquents : réactions d'hypersensibilité significatives nécessitant un traitement (par ex., hypotension, œdème angioneurotique, détresse respiratoire, urticaire généralisée, œdème, douleurs dorsales, frissons) Rares* : réactions anaphylactiques (avec issue fatale) Très rare* : choc anaphylactique
<b>Troubles métaboliques et alimentaires :</b>	Très rare* : anorexie
<b>Troubles psychiatriques :</b>	Très rares* : état confusionnel
<b>Troubles du système nerveux :</b>	Très fréquents : neurotoxicité (principalement une neuropathie)

	<p>périphérique)  Rare* : neuropathie motrice (avec une faiblesse distale mineure comme résultat)  Très rares* : neuropathie autonome (résultant en un iléus paralytique et une hypotension orthostatique), crises tonico-cloniques, convulsions, encéphalopathie, étourdissements, céphalées, ataxie</p>
<b>Troubles oculaires :</b>	<p>Très rares* : perturbations du nerf optique et/ou visuelles réversibles (scotome scintillant), en particulier chez les patients ayant reçu des doses supérieures à celles recommandées, photopsie, flotteurs visuels</p>
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe :</b>	<p>Très rares* : perte d'audition, acouphène, vertiges, ototoxicité</p>
<b>Troubles cardiaques :</b>	<p>Très fréquents : anomalies de l'ECG  Fréquent : bradycardie  Peu fréquents : cardiomyopathie, tachycardie ventriculaire asymptomatique, tachycardie avec bigéminisme, bloc auriculo-ventriculaire et syncope, infarctus du myocarde  Très rares* : fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire</p>
<b>Troubles vasculaires :</b>	<p>Très fréquent : hypotension  Peu fréquents : hypertension, thrombose, thrombophlébite  Très rare* : choc</p>
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</b>	<p>Rares* : dyspnée, épanchement pleural, insuffisance respiratoire, pneumonie interstitielle, fibrose pulmonaire, embolie pulmonaire  Très rare* : toux</p>
<b>Troubles gastro-intestinaux :</b>	<p>Très fréquents : nausées, vomissements, diarrhée, inflammation des muqueuses  Rares* : occlusion intestinale, perforation intestinale, colite ischémique, pancréatite  Très rares* : thrombose mésentérique, colite pseudomembraneuse, œsophagite, constipation, ascites</p>
<b>Troubles hépatobiliaires :</b>	<p>Très rares* : nécrose hépatique (avec issue fatale), encéphalopathie hépatique (avec issue fatale)</p>
<b>Troubles rénaux :</b>	<p>Inconnu* : insuffisance rénale</p>
<b>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :</b>	<p>Très fréquent : alopecie  Fréquent : modification transitoire et légère des ongles et de la peau  Rares* : prurit, éruption cutanée, érythème, phlébite, cellulite, exfoliation de la peau, nécrose et fibrose, réaction cutanée de rappel de radiothérapie  Très rares* : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, urticaire, onycholyse (les patients en traitement doivent</p>

	porter une protection solaire sur les mains et les pieds), changements de type sclérodermique précédés par un œdème chronique
<b>Troubles musculo-squelettiques, des tissus conjonctifs et des os :</b>	Très fréquents : arthralgies, myalgies
<b>Troubles généraux et conditions au point d'injection :</b>	Fréquents : réactions au point d'injection (y compris un œdème localisé, une douleur, un érythème et une induration; l'extravasation peut à l'occasion entraîner une cellulite) Rares* : asthénie, malaise, fièvre, déshydratation, œdème
<b>Analyses de laboratoire :</b>	Fréquents : élévation importante des taux d'AST (teneurs en GOTS), élévation importante de la phosphatase alcaline Peu fréquent : élévation importante de la bilirubine Rare* : augmentation du taux de créatinine dans le sang

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSAGE**

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage avec le paclitaxel. Les principales complications prévisibles d'un surdosage consisteraient en une myélosuppression, une neurotoxicité périphérique et une mucosite. Les surdosages chez les patients d'âge pédiatrique peuvent être associés à une réaction de toxicité aiguë à l'éthanol (voir la section MISES EN GARDE, Utilisation chez les enfants).

Communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région pour traiter un surdosage médicamenteux soupçonné.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

**Remarque : Il faut éviter tout contact entre le liquide concentré non dilué et les dispositifs en polychlorure de vinyle (PVC) plastifié. Les solutions diluées de Paclitaxel injection**

**USP doivent de préférence être conservées dans des fioles (en verre ou en polypropylène) ou dans des sacs en plastique (en polypropylène ou en polyoléfine) et administrées par le biais de tubulures à revêtement en polyéthylène afin de réduire l'exposition du patient au plastifiant DEHP (phtalate de bis[2-éthylhexyle]) qui peut provenir des tubulures ou des sacs de perfusion en PVC.**

**Paclitaxel injection USP doit être administré à travers un filtre intégré avec une membrane microporeuse inférieure à 0,22 micron. L'utilisation de dispositifs de filtration munis de courtes tubulures d'entrée et de sortie revêtues de PVC n'a pas entraîné d'extraction notable du DEHP.**

**Comme c'est le cas pour tous les médicaments parentéraux, les mélanges intraveineux/pour injection doivent être inspectés visuellement pour en évaluer la limpidité, et la présence de matières particulaires, de précipité, de décoloration et de fuites avant l'administration chaque fois que la solution et le contenant le permettent. Les solutions présentant un aspect trouble, des matières particulaires, un précipité, une décoloration ou des fuites ne doivent pas être utilisées. Jeter la portion inutilisée.**

**Tous les patients doivent recevoir une prémédication avant l'administration de Paclitaxel injection USP en vue de réduire le risque de réactions d'hypersensibilité sévères.** Une telle prémédication peut être une dose de dexaméthasone de 20 mg par voie orale (ou son équivalent) environ 12 et 6 heures avant l'administration de Paclitaxel injection USP, une dose de 50 mg de diphenhydramine par voie intraveineuse (ou son équivalent) 30 à 60 minutes avant l'administration de Paclitaxel injection USP et une dose de cimétidine (300 mg) ou de ranitidine (50 mg) par voie intraveineuse 30 à 60 minutes avant l'administration de Paclitaxel injection USP.

**Les portions inutilisées de la forme posologique doivent être jetées.**

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

L'administration de une dose de 175 mg/m<sup>2</sup> de Paclitaxel injection USP sur 3 heures en association avec une dose de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine toutes les 3 semaines est recommandée pour le traitement primaire des patientes atteintes d'un carcinome de stade avancé de l'ovaire. Paclitaxel injection USP doit être administré avant le cisplatine lorsque les deux sont utilisés en association.

Chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie antérieure, la posologie recommandée est de 175 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse sur 3 heures toutes les 3 semaines.

#### **Carcinome du sein :**

La posologie de Paclitaxel injection USP qui est recommandée pour le traitement adjuvant du cancer du sein avec envahissement ganglionnaire est de une dose de 175 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse sur 3 heures toutes les 3 semaines pendant quatre cycles de traitement administrés séquentiellement au traitement associé standard.

L'administration par voie intraveineuse de une dose de 175 mg/m<sup>2</sup> de Paclitaxel injection USP sur 3 heures toutes les 3 semaines s'est avérée efficace dans le cas de l'échec d'une chimiothérapie initiale pour cause d'une maladie métastatique ou d'une rechute dans les 6 mois qui suivent une chimiothérapie adjuvante.

### **Carcinome du poumon non à petites cellules :**

Le schéma thérapeutique recommandé toutes les 3 semaines est de une dose de 175 mg/m<sup>2</sup> de Paclitaxel injection USP administrée par voie intraveineuse sur 3 heures suivie de cisplatine.

Les cycles de traitement individuels de Paclitaxel injection USP ne doivent pas être répétés jusqu'à ce que le décompte des neutrophiles soit d'au moins 1500 cellules/mm<sup>3</sup> et le décompte des plaquettes soit d'au moins 100.000 cellules/mm<sup>3</sup>. Les patients présentant une neutropénie grave (neutrophiles < 500 cellules/mm<sup>3</sup>) ou une neuropathie périphérique grave au cours d'un traitement avec Paclitaxel injection USP devraient recevoir une dose réduite de 20 % pour les cycles subséquents de traitement avec Paclitaxel injection USP.

### **Précautions à prendre lors de la préparation et de l'administration :**

Paclitaxel injection USP est un médicament anticancéreux cytotoxique; comme c'est le cas avec d'autres composés potentiellement toxiques, la prudence est de mise pour la manipulation de Paclitaxel injection USP. L'utilisation de gants est recommandée. On a observé des picotements, brûlures et rougeurs après une exposition topique. Laver la peau immédiatement et abondamment avec du savon et de l'eau si la solution de Paclitaxel injection USP entre en contact avec la peau.

Les muqueuses doivent être rincées abondamment avec de l'eau si elles entrent en contact avec Paclitaxel injection USP. On a signalé les symptômes suivants après l'inhalation : dyspnée, douleurs thoraciques, sensation de brûlure aux yeux, maux de gorge et nausées. Étant donné la possibilité d'extravasation, il est recommandé de bien surveiller le point de perfusion pour déceler toute infiltration possible pendant l'administration du médicament (voir les sections PRÉCAUTIONS et RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions au point d'injection).

<b>Diluant</b>	<b>Contenant</b>	<b>Concentration finale (de 0,3 à 1,2 mg/mL)</b>	<b>Conditions d'entreposage et stabilité</b>
Chlorure de sodium à 0,9 %	Fioles en verre transparent	<b>1,2 mg/mL</b> : à partir de 250 mL d'une solution de NaCl, retirer 50 mL et ajouter 50 mL de paclitaxel pour injection 6,0 mg/mL.	Entre 15 et 30 °C avec une exposition à la lumière et stable pendant 27 heures.
Solution de dextrose à 5 %	Fioles en verre transparent	<b>0,3 mg/mL</b> : à partir de 250 mL d'une solution de dextrose, retirer 12,5 mL et ajouter 12,5 mL de paclitaxel pour injection 6,0 mg/mL.	Entre 15 et 30 °C avec une exposition à la lumière et stable pendant 27 heures.
Solution de dextrose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 %	Sacs en polyoléfine	<b>0,3 mg/mL</b> : à partir de 250 mL d'une solution de dextrose à 5 % ou d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, retirer 12,5 mL et ajouter 12,5 mL de paclitaxel pour injection 6,0 mg/mL. <b>1,2 mg/mL</b> : à partir de 250 mL d'une solution de dextrose à 5 % ou d'une	Entre 15 et 30 °C avec une exposition à la lumière et stable pendant 27 heures.

Diluant	Contenant	Concentration finale (de 0,3 à 1,2 mg/mL)	Conditions d'entreposage et stabilité
		solution de chlorure de sodium à 0,9 %, retirer 50 mL et ajouter 50 mL de paclitaxel pour injection 6,0 mg/mL.	

**Préparation pour l'administration intraveineuse :**

Paclitaxel injection USP doit être dilué dans une solution de chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, de dextrose pour injection à 5 % ou de dextrose à 5 % et de chlorure de sodium pour injection à 0,9 % à une concentration finale de 0,3 à 1,2 mg/mL avant la perfusion. Les solutions sont chimiquement et physiquement stables pour une durée pouvant atteindre 27 heures à la température ambiante (entre 15 et 30 °C) et sous des conditions d'éclairage intérieur; les perfusions doivent être terminées avant que ce laps de temps soit écoulé. On a signalé de rares cas de formation d'un précipité lorsque la perfusion se prolongeait au-delà de la période de 3 heures recommandée.

De l'agitation, une vibration ou un secouage excessifs peuvent déclencher la formation d'un précipité et doivent être évités. Les dispositifs de perfusion doivent être bien rincés avec un diluant compatible avant leur utilisation.

Les données recueillies sur la présence du plastifiant extractible DEHP (phtalate de bis[2-éthylhexyle]) montrent que son taux augmente avec le temps et la concentration lorsque les dilutions sont préparées dans des contenants en polychlorure de vinyle (PVC). L'usage de contenants et de dispositifs d'administration en PVC plastifié n'est par conséquent pas recommandé. Les solutions de Paclitaxel injection USP doivent être préparées et stockées dans des contenants en verre, en polypropylène ou en polyoléfine. Il faut utiliser des dispositifs d'administration qui ne contiennent pas de PVC, comme ceux dont le revêtement est en polyéthylène.

Les dispositifs avec des pointes ne doivent pas être utilisés avec des fioles de Paclitaxel injection USP car ils peuvent entraîner l'effondrement du bouchon, occasionnant ainsi une perte de l'intégrité de la stérilité de la solution de Paclitaxel injection USP.

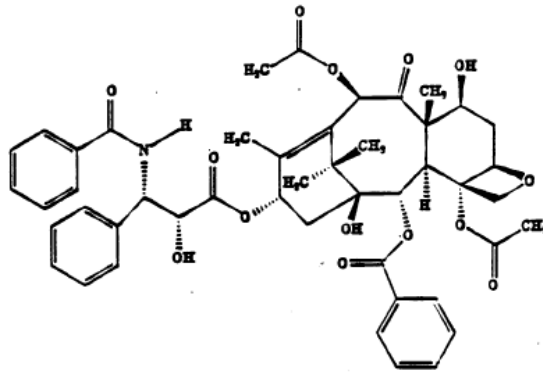
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

**Nom propre :** Paclitaxel

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

### Formule structurale :



**Formule moléculaire :** C<sub>47</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>14</sub>

**Poids moléculaire :** 853,9

**Description :** Le paclitaxel est une poudre cristalline de blanc à blanc cassé dont le point de fusion est de 213,5 à 223 °C. C'est une substance très lipophile et insoluble dans l'eau.

## COMPOSITION

Chaque mL de Paclitaxel injection USP contient 6 mg de paclitaxel, 523 mg de ricinoléate de macrogolglycérol (Cremophor<sup>1</sup> EL ou huile de ricin polyéthoxylée) et de l'éthanol déshydraté 50,8 % v/v.

## RECOMMANDATIONS POUR LA STABILITÉ ET L'ENTREPOSAGE

Paclitaxel injection USP doit être conservé entre 15 et 30 °C. Le conserver dans l'emballage d'origine et le protéger de la lumière. Une fois les bouchons percés, les fioles de 5 mL et 16,7 mL de Paclitaxel injection USP sont stables pendant 28 jours à la température ambiante. La fiole format de pharmacie de 50 mL doit être utilisée dans les 24 heures après la perforation initiale.

Les solutions pour perfusion préparées selon les recommandations peuvent être conservées à la température ambiante (seulement si c'est nécessaire). La perfusion doit cependant être amorcée dans les 24 heures suivant la reconstitution.

Un précipité peut se former si des fioles non ouvertes sont réfrigérées; celui-ci se redissout avec peu ou pas d'agitation en atteignant la température ambiante. La qualité du produit n'est pas affectée. La fiole doit être jetée si la solution demeure trouble ou si un précipité insoluble est observé.

## PRÉPARATION POUR L'ADMINISTRATION INTRA VEINEUSE

Le contact entre la solution de Paclitaxel injection USP non diluée et les équipements ou dispositifs en PVC plastifié utilisés pour préparer les solutions pour perfusion n'est pas recommandé (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La solution de Paclitaxel injection USP doit être diluée dans une solution de chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, de dextrose pour injection à 5 % ou de dextrose à 5 % et de chlorure de sodium pour injection à 0,9 % à une concentration finale de 0,3 à 1,2 mg/mL avant la perfusion.

Comme c'est le cas pour tous les médicaments parentéraux, les mélanges intraveineux doivent être inspectés visuellement pour en évaluer la limpidité, la présence de matières particulières, de précipité, de décoloration et de fuites avant l'administration chaque fois que la solution et le contenant le permettent.

Paclitaxel injection USP doit être administré à travers un filtre intégré avec une membrane microporeuse inférieure à 0,22 micron.

---

<sup>1</sup> MC de BASF



## INSTRUCTIONS SPÉCIALES

La préparation de Paclitaxel injection USP devrait avoir lieu dans une hotte à flux laminaire vertical (c.-à-d. une enceinte de sécurité biologique de classe II).

Les employés préparant Paclitaxel injection USP doivent porter des gants en PVC, des lunettes de sécurité, des sarraus et des masques jetables.

Les aiguilles, les seringues, les fioles et tous les autres dispositifs qui sont entrés en contact avec Paclitaxel injection USP doivent être isolés et incinérés à une température de 1000°C ou plus. Les contenants fermés hermétiquement peuvent exploser. Les fioles intactes doivent être retournées au fabricant pour leur destruction. Des précautions appropriées doivent être prises pour l'emballage de ces produits aux fins du transport.

Les employés qui participent régulièrement à la préparation et à la manipulation de Paclitaxel injection USP doivent passer des examens sanguins bisannuels.

### **Mode d'administration à partir de fioles de format pharmacie**

L'utilisation de fioles format de pharmacie est limitée aux centres hospitaliers dotés d'un programme de mélange par voie intraveineuse reconnu. La fiole format de pharmacie est destinée aux administrations multiples à la suite d'une ponction unique et à un usage intraveineux seulement. L'administration à partir d'une fiole format de pharmacie doit être terminée dans les 24 heures qui suivent la perforation initiale.

## DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

Paclitaxel injection USP est disponible en fioles multidoses de 5 mL et de 16,7 mL et en fiole format de pharmacie de 50 mL contenant respectivement 30 mg, 100 mg et 300 mg de paclitaxel à une concentration de 6 mg/mL.

Le bouchon n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

## PHARMACOLOGIE

### *In vitro*

Le paclitaxel démontre une activité cytotoxique contre une grande variété de lignées cellulaires tumorales tant humaines que provenant des rongeurs à des concentrations de l'ordre de la nanomole *in vitro*; cela comprend la leucémie, le carcinome du poumon non à petites cellules, le carcinome du poumon à petites cellules, le carcinome du côlon, le carcinome du SNC, le mélanome, le carcinome du rein, le carcinome de l'ovaire et le carcinome du sein à la concentration CI<sub>50</sub> (définie comme la concentration nécessaire pour inhiber la prolifération cellulaire à 50 % de celle des cellules témoins non traitées). Le paclitaxel bloque la réplication

cellulaire vers la fin de la phase G2 et/ou de la phase M du cycle cellulaire. De plus, le paclitaxel produit des cytosquelettes inhabituels caractérisés par des faisceaux ou des microtubules discrets et par la formation d'asters fusiformes anormaux pendant la mitose. Comme conséquence de la perturbation des microtubules cytosquelettiques, le paclitaxel inhibe un certain nombre de fonctions cellulaires comme le chimiotactisme, la migration, la prolifération, la polarisation, la formation de peroxyde d'hydrogène et l'élimination des microorganismes phagocytés.

Outre sa capacité d'induire la polymérisation des microtubules, l'exposition de macrophages d'origine murine au paclitaxel a entraîné la libération du facteur nécrosant des tumeurs- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) accompagnée d'une régulation négative des récepteurs.

### ***In vivo***

Le paclitaxel a montré une activité antitumorale contre plusieurs modèles tumoraux, y compris les leucémies, les tumeurs solides et les xénogreffes humaines solides. Le tableau qui suit résume l'activité du paclitaxel.

Siège de la tumeur	Forme	Voie d'administration	Activité
<b>LEUCÉMIE D'ORIGINE MURINE</b>			
L1210, IP	*	IP	Limite → modeste
P388, IP	*	IP	Légère
P1534, IP	*	IP	Légère → substantielle
<b>TUMEURS SOLIDES D'ORIGINE MURINE</b>			
ADJ/PC 6, IP	*	IP	Légère
C26, IP	*	IP	Légère
B16, IP	*	IP	Modérée → potentiellement curative
M109, IP	*	IP	Modérée → potentiellement curative
M109, IP (à phases)	**	IP	Modérée → substantielle
M109, SC	**	SC	Modérée
M109, SRC	**	SC	Modérée
<b>XÉNOGRE TUMORALES D'ORIGINE HUMAINE</b>			
CX-1, SRC	*	SC	Légère → substantielle
LOX, IP	*	IP	Modérée → potentiellement curative
MX-1, SRC	*	SC	Potentiellement curative
A431, SRC	**	IV	Substantielle
A2780, SRC	**	IV	Substantielle
A2780, SC	**	IV	Modérée
H2981, SRC	**	IV	Substantielle
HCT-116	**	IV	Modérée
L2987, SRC	**	IV	Modérée
LX-1, SRC	**	IV	Modérée

\* Suspension dans de l'hydroxypropylcellulose

\*\* Paclitaxel dans de l'éthanol/du Cremophor dilué avec une solution saline

## ESSAIS CLINIQUES

### Carcinome de l'ovaire

Plan de l'étude	Traitements/doses	Nombre de patientes	Population	Critères d'évaluations/conclusion
<p><b>Données en tant que traitement de première intention :</b> Essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et contrôlé, mené par le GOG pour comparer le traitement par le paclitaxel (T) en association avec le cisplatine (c) à celui de la cyclophosphamide (AC) en association avec le cisplatine (c).</p>	<p>– 135 mg/m<sup>2</sup> de T sur 24 h + 75 mg/m<sup>2</sup> de c</p> <p>– 750 mg/m<sup>2</sup> d'AC + 75 mg/m<sup>2</sup> de c</p>	410	Maladie de stade III ou IV (> 1 cm de maladie résiduelle après une laparotomie de stadification ou présence de métastases à distance) sans chimiothérapie antérieure.	Les patientes traitées avec le T en association avec le cisplatine ont présenté un laps de temps jusqu'à la progression considérablement plus long (médiane 16,6 contre 13,0 mois, p = 0,0008) et une durée de survie médiane près d'un an plus longue (p = 0,0002) par rapport au traitement standard.
<p><b>Données en tant que traitement de deuxième intention :</b> Essai de phase III multicentrique, bifactoriel, à répartition aléatoire, comparant deux posologies de paclitaxel (T) indépendamment des schémas d'administration et deux schémas d'administration indépendamment de la dose.</p>	<p>– 175 mg/m<sup>2</sup> de T sur 24 h</p> <p>– 175 mg/m<sup>2</sup> de T sur 3 h</p> <p>– 135 mg/m<sup>2</sup> de T sur 24 h</p> <p>– 135 mg/m<sup>2</sup> de T sur 3 h</p>	407	Les patientes qui ont échoué une chimiothérapie initiale ou ultérieure pour le carcinome métastatique de l'ovaire.	<p>Le taux de réponse (TR) chez les patientes recevant la dose de 175 mg/m<sup>2</sup> a été similaire à celui de celles recevant la dose de 135 mg/m<sup>2</sup> : 18 % vs 14 % (p = 0,28). On n'a noté aucune différence du TR lorsqu'on a comparé la perfusion sur 3 h à celle sur 24 h : 15 % vs 17 % (p = 0,50).</p> <p>Le laps de temps jusqu'à la progression a été plus long chez les patientes recevant la dose de 175 mg/m<sup>2</sup> de T que chez celles recevant une dose de 135 mg/m<sup>2</sup> : la durée médiane a été de 4,2 mois contre 3,1 mois (p = 0,03). Le laps de temps médian jusqu'à la progression chez les patientes recevant la perfusion sur 3 h contre celle la recevant sur 24 h a été de respectivement 4,0 mois et 3,7 mois.</p> <p>La survie médiane a été de 11,6 mois chez les patientes recevant une dose de 175 mg/m<sup>2</sup> de T et de 11,0 mois chez celles recevant une dose de 135 mg/m<sup>2</sup> (p = 0,92).</p> <p>La survie médiane a été de 11,7 mois chez les patientes recevant la perfusion de T sur 3 h et de 11,2 mois chez celles recevant la perfusion sur 24 h (p = 0,91).</p>

**Données en tant que traitement de première intention :** Le profil d'événements indésirables chez les patientes recevant du paclitaxel en association avec du cisplatine a été similaire à celui observé lors d'études cliniques antérieures (voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

**Données en tant que traitement de deuxième intention :** En plus des résultats de l'essai de phase III décrit ci-dessus, on a utilisé les données provenant de cinq études cliniques de phases I et II ainsi qu'une analyse intérimaire des données provenant de plus de 300 patientes participant à un programme dans un centre spécialisé pour établir l'utilité de paclitaxel chez les patientes qui n'ont pas répondu à une chimiothérapie initiale ou ultérieure d'un carcinome métastatique de l'ovaire. Le paclitaxel est demeuré actif chez les patientes qui ont manifesté une résistance au traitement à base de platine (qui se définit par l'évolution de la tumeur en cours de traitement ou une récurrence dans les six mois qui suivent la fin d'un traitement à base de platine); le taux de réponse a été de 14 % lors de l'étude de phase III et de 31 % lors des études cliniques de phases I et II. Le profil d'événements indésirables pour cette étude de phase III a été similaire à celui observé lors d'études cliniques antérieures (voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Les résultats de cette étude à répartition aléatoire justifient l'administration de paclitaxel à des doses de 135 à 175 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse de 3 heures. Les mêmes doses administrées en perfusion de 24 heures ont été plus toxiques.

## Carcinome du sein

Plan de l'étude	Traitements/doses	Nombre de patientes	Population	Critères d'évaluations/conclusion
<p><b>Étude sur le traitement adjuvant du carcinome du sein :</b> Essai de phase III, multicentrique, factoriel et à répartition aléatoire comportant 3 volets de 2 groupes chacun et menée par le CALGB, l'ECOG, le NCCTG et le SWOG pour comparer un traitement adjuvant par le paclitaxel (T) à aucune chimiothérapie additionnelle à la suite de quatre cycles de traitement par la doxorubicine (A) et la cyclophosphamide (C)</p>	<p>600 mg/m<sup>2</sup> de C + A à des doses de soit : – 60 mg/m<sup>2</sup> (le jour 1), – 75 mg/m<sup>2</sup> (en deux doses fractionnées le jour 1 et le jour 2), ou – 90 mg/m<sup>2</sup> (en deux doses fractionnées le jour 1 et le jour 2 en concomitance avec un traitement prophylactique de soutien par le G-CSF et la ciprofloxacine)</p> <p>toutes les 3 semaines pendant quatre cycles de traitement et soit :</p> <p>– 175 mg/m<sup>2</sup> de T sur 3 heures toutes les 3 semaines pendant quatre cycles de traitement supplémentaires ou – aucune chimiothérapie additionnelle.</p> <p>Les patientes présentant des tumeurs positives recevaient du tamoxifène (20 mg par jour, pendant 5 ans); celles qui ont subi une mastectomie segmentaire avant l'étude ont reçu une radiothérapie du sein après s'être rétablies des toxicités liées au traitement.</p>	3170	Carcinome du sein avec envahissement ganglionnaire suivant soit une mastectomie ou une mastectomie segmentaire et une exérèse ganglionnaire.	<p>Le suivi médian a été de 30,1 mois. 93 % des 2 066 patientes qui présentaient une tumeur avec des récepteurs hormonaux positifs ont reçu du tamoxifène. Selon une analyse de type Cox-multivariable de la survie sans récurrence, le risque de récurrence a été réduit de 22 % chez les patientes prenant AC + T par rapport à celles prenant AC (risque relatif [RR] = 0,78, IC à 95 %, 0,67 à 0,91, p = 0,0022) et le risque de décès a été réduit de 26 % (RR = 0,74, IC à 95 %, 0,60 à 0,92, p = 0,0065). L'augmentation de la dose de A à un niveau supérieur à 60 mg/m<sup>2</sup> n'a eu aucun effet sur la survie sans récurrence ni sur la survie globale. L'analyse des sous-populations (incluant le nombre de ganglions lymphatiques positifs, la taille de la tumeur, l'état des récepteurs hormonaux et l'état ménopausal) a montré une réduction du risque similaire à ce qui est indiqué ci-dessus en matière de survie sans récurrence et de survie globale dans toutes les grandes sous-populations à une exception près; les patientes ayant une tumeur dont les récepteurs sont positifs ont connu une réduction du risque plus faible (RR = 0,92) en matière de survie sans récurrence en prenant le T que celles des autres groupes.</p>
<p><b>Après l'échec de la chimiothérapie initiale :</b> Essai de phase III, multicentrique, et à répartition aléatoire comparant deux schémas posologiques de paclitaxel (T).</p>	<p>– 175 mg/m<sup>2</sup> de T sur 3 h – 135 mg/m<sup>2</sup> de T sur 3 h</p>	471	<p>Patientes qui n'ont pas répondu à la chimiothérapie soit en traitement adjuvant (30 %), en présence de métastases (39 %) ou les deux (31 %). Au début de l'étude, 60 % d'entre elles présentaient une maladie symptomatique avec une altération de la performance et 73 % d'entre elles présentaient des métastases viscérales.</p>	<p>Le taux de réponse globale a été de 26 % (IC à 95 % : 22 à 30 %), avec 17 réponses complètes et 99 réponses partielles. La durée médiane de la réponse, mesurée à partir du premier jour de traitement, a été de 8,1 mois (étendue : 3,4 à 18,1 mois). Globalement, le laps de temps médian jusqu'à la progression a été de 3,5 mois (étendue : 0,03 à 17,1 mois). La survie médiane a été de 11,7 mois (étendue : 0 à 18,9 mois).</p>

**Étude sur le traitement adjuvant du carcinome du sein :** Le profil des événements indésirables chez les patientes recevant du paclitaxel après l'association AC a été similaire à celui observé lors d'études cliniques antérieures (voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

**Après l'échec d'une chimiothérapie initiale :** En plus des résultats de l'essai de phase III décrit ci-dessus, les données provenant de trois études cliniques de phase II ont été utilisées pour soutenir l'utilisation du paclitaxel chez des patientes atteintes d'un carcinome du sein métastatique. Le profil des événements indésirables chez les patientes recevant du paclitaxel après l'association AC a été similaire à celui observé lors d'études cliniques antérieures (voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

## Carcinome du poumon non à petites cellules (CPNPC)

Plan de l'étude	Traitements/doses	Nombre de patients	Population	Critères d'évaluations/conclusion
Essai de phase III, multicentrique, avec étiquetage en clair et à répartition aléatoire mené par l'ECOG pour comparer deux schémas posologiques de paclitaxel (T) en association avec le cisplatine (c) au traitement avec le cisplatine (c) suivi de l'administration d'étoposide (VP).	<p>– 135 mg/m<sup>2</sup> de T sur 24 h + 75 mg/m<sup>2</sup> de c</p> <p>– 250 mg/m<sup>2</sup> de T sur 24 h + 75 mg/m<sup>2</sup> de c avec un traitement de soutien à base de G-CSF</p> <p>– 75 mg/m<sup>2</sup> de c le jour 1 suivi de 100 mg/m<sup>2</sup> de VP les jours 1, 2 et 3 (témoin)</p>	599	Cancer du poumon non à petites cellules	Il y avait des différences statistiquement notables pour chacun des groupes T plus c au niveau du taux de réponse et du laps de temps jusqu'à la progression tumorale. Il n'y a pas eu de différence statistiquement notable au niveau de la survie entre le groupe recevant T plus c et celui recevant c plus VP. Dans cette étude, le questionnaire portant sur l'évaluation fonctionnelle du poumon après le traitement antinéoplasique (le Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung ou FACT-L) comprenait sept sous-échelles qui ont permis une évaluation subjective du traitement. De ces sept sous-échelles, celle des symptômes précis du cancer du poumon (Lung Cancer Specific Symptoms) a avantage l'administration d'une dose de 135 mg/m <sup>2</sup> de T sous la forme d'une perfusion sur 24 h + 75 mg/m <sup>2</sup> de c. On n'a noté aucune différence entre les groupes de traitement pour tous les autres facteurs.

Le profil des événements indésirables des patients recevant du paclitaxel en association avec du cisplatine a été similaire à celui observé lors d'études cliniques antérieures (voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Espèce/race	Nombre/sexe/groupe	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Rat/Sprague-Dawley	5 ♂/♀ (RF) <sup>a</sup>	IP	34 (combiné)
	10 ♂/♀ (L) <sup>b</sup>	IP	
Rat/Sprague-Dawley	10 ♂/♀	IP	♂ : 32 ♀ : 36
Rat/Sprague-Dawley	5 ♂/♀	IV	> 85
Chien/Beagle	1 ♂/♀	IV	> 9

<sup>a</sup> Phase de détermination de l'étendue

<sup>b</sup> Phase de détermination de la létalité

Les signes de toxicité chez les rats étaient : léthargie, pelage rugueux, maigreur, posture voûtée, abcès cervicaux, selles molles, perte pondérale, strabisme et alopecie.

Le signe de toxicité chez les chiens a été la perte pondérale.



## Toxicité subaiguë

Espèce/race	Nombre/groupe	Sexe	Étendue de la dose <sup>a</sup> mg/kg/jour	Voie d'administration	Durée	Résultats liés au médicament
Souris/CD2F <sub>1</sub>	5 5	♂ ♀	0 et 1 à 15	IV	5 jours	Aucune toxicité liée au médicament.
Souris/CD2F <sub>1</sub>	5 5	♂ ♀	0 et 1 à 15*	IP	5 jours	<b>20 et 45 mg/kg/jour</b> : Perte pondérale > 10 % <b>45 mg/kg/jour</b> : Pelage rugueux, maigreur, posture voûtée. Toutes mortes.
	15 15	♂ ♀	0 et 21 à 43**	IP	5 jours	<b>≥ 24 mg/kg/jour</b> : Perte pondérale reliée à la dose, pelage rugueux, maigreur, posture voûtée, ataxie, hypothermie, strabisme et dyspnée, mort (74/88 ♂ et 56/90 ♀).
Rat/Sprague-Dawley	5 5	♂ ♀	0 et 5 à 45*	IP	5 jours	<b>≥ 8,66 mg/kg/jour</b> : Perte pondérale reliée à la dose, pelage rugueux, maigreur, posture voûtée, modification des selles, souillures, hypothermie, larmolements et strabisme, abcès, mort [(19/20 ♂ et 18/20 ♀)*; (44/70 ♂ à toutes les doses, 26/40 ♀)**].
	10 10	♂ ♀	0 et 5,3 à 14,2**	IP	5 jours	
Souris/CD2F <sub>1</sub>	10 10	♂ ♀	Témoin <sup>b</sup> négatif	IP	5 jours	Groupes posologiques ½ DL <sub>10</sub> , DL <sub>10</sub> et DL <sub>50</sub> : Nécrose des spermatozoïdes en développement. Formation de cellules géantes.
	10 10	♂ ♀	Témoin de l'excipient			
	10 10	♂ ♀	½ DL <sub>10</sub> 10,79 13,05			
	10 10	♂ ♀	DL <sub>10</sub> 21,57 26,09			
	10 10	♂ ♀	DL <sub>50</sub> 25,50 29,52			
						Groupes posologiques DL <sub>10</sub> et DL <sub>50</sub> : Diminution des numérations pour les réticulocytes et les neutrophiles. Diminution du poids du foie et des testicules. Suppression lymphoïde modérée à grave du thymus cortical. Nécrose ou atrophie de la muqueuse de l'intestin grêle et hypoplasie des cellules des cryptes. Hyperplasie des neutrophiles, éosinopénie, hypoplasie des cellules lymphoïdes et apparition de mégacaryocytes atypiques, mort (2/10 ♂ et 8/10 ♀ à la DL <sub>10</sub> ; 8/10 ♂ et 9/9 ♀ à la DL <sub>50</sub> ).
						<b>Tous les groupes posologiques</b> : Perte pondérale reliée à la dose, léthargie, respiration rapide, pelage rugueux, posture voûtée, maigreur, hypothermie, strabisme avec exsudation.

## Toxicité subaiguë (suite)

Espèce/race	Nombre/groupe	Sexe	Étendue de la dose <sup>a</sup> mg/kg/jour	Voie d'administration	Durée	Résultats liés au médicament
Rat/Sprague-Dawley	10	♂	Témoin <sup>b</sup>	IP	5 jours	<p><b>Groupe posologique DL<sub>50</sub></b> : Nécrose des testicules, inflammation du péritoine viscéral (♀ seulement), mort (3/10 ♂, 3/10 ♀).</p> <p><b>Groupes posologiques DL<sub>10</sub> et DL<sub>50</sub></b> : Diminution marquée des numérations leucocytaires et plaquettaires. Perte pondérale, hypoplasie de la moelle osseuse, mort (1/10 ♂, 3/10 ♀ à la DL<sub>10</sub>).</p> <p><b>Tous les groupes posologiques</b> : Suppression lymphoïde thymique et splénique liée à la dose, pelage rugueux, maigreur, posture voûtée, léthargie, selles molles, abcès cervicaux. Diminution de la numération des réticulocytes, foyers blancs dans les ganglions sous-maxillaires et/ou dans les glandes salivaires.</p>
	10	♀	négatif			
	10	♂	Témoin			
	10	♀	de l'excipient			
	10	♂	½ DL <sub>10</sub>			
	10	♀	2,55			
	10	♂	4,29			
	10	♀	DL <sub>10</sub>			
10	♂	5,11				
10	♀	8,58				
10	♂	DL <sub>50</sub>				
10	♀	7,47				
10	♂	9,99				
Chien/Beagle	1	♂	0 – 0,375 –	IV	5 jours	<p><b>Toutes les doses</b> : Perte pondérale. Augmentation de l'ALT, du cholestérol, des triglycérides et des lipides totaux. Hémorragie intestinale ou modifications des manifestations de l'agonie. Suppression lymphoïde des amygdales et/ou des ganglions lymphatiques bronchiques.</p> <p>≥ <b>1,5 mg/kg/jour</b> : Diminution marquée de la numération des leucocytes, des réticulocytes, des plaquettes et des érythrocytes.</p> <p>≤ <b>1,5 mg/kg/jour</b> : Hypoplasie hématopoïétique modérée à grave de la moelle osseuse.</p> <p><b>3,0 à 6,0 mg/kg/jour</b> : Décès (tous).</p>
1	♀	0,75 – 1,5 – 3,0 – 6,0				

\* Phase de détermination de l'étendue

\*\* Phase de détermination de la létalité

<sup>a</sup> Paclitaxel dissous dans du Cremophor<sup>1</sup> EL (50 %) : éthanol (50 %) puis dissous dans une solution saline pour obtenir la solution pour administration

<sup>b</sup> Non traité

## Toxicité chronique

Espèce/race	Nombre/ groupe	Sexe	Étendue de la dose* (mg/kg/jour)	Voie d'admini- stration	Durée	Résultats liés au médicament	
Rat/Sprague- Dawley	10	♂	Témoin négatif, solution saline	IV	1 mois	<p><b>3,3 mg/kg/jour</b> : Légères diminutions de la numération des érythrocytes, des plaquettes et des neutrophiles ainsi que des valeurs de l'hémoglobine et de l'hématocrite; diminutions modérées de la numération des leucocytes. Augmentation de l'hématopoïèse splénique extramédullaire et hypoplasie de la moelle osseuse. Diminution modérée à grave de la numération des réticulocytes. Augmentation minimale de la numération des lymphocytes.</p> <p><b>10 mg/kg/jour</b> : Pelage rugueux, alopecie, perte pondérale, diminution du gain pondéral et de la consommation d'aliments et d'eau. Légère diminution de la numération des érythrocytes et des neutrophiles ainsi que des taux de l'hémoglobine et de l'hématocrite; diminution modérée à grave de la numération des réticulocytes et légère augmentation de la numération des plaquettes et de la numération relative de lymphocytes. Diminution du poids du thymus, des testicules et des vésicules séminales. Diminution du poids des testicules et des épидидymes présent à la fin de la période d'observation.</p> <p>Sur le plan microscopique : augmentation de l'hématopoïèse splénique extramédullaire et suppression lymphoïde, atrophie du thymus et suppression lymphoïde, atrophie des follicules lymphatiques des ganglions mandibulaires et lymphadénite; hypoplasie de la moelle osseuse, hypospermatogénèse et atrophie des tubules séminifères; atrophie glandulaire des vésicules séminales et de la prostate et formation de cellules géantes dans les épидидymes.</p>	
	10	♀					
	10	♂	Témoin de l'excipient				
	10	♀					
							1 - 3,3 - 10
Chien/Beagle	5	♂	Témoin négatif, solution saline	IV	1 mois	<p><b>0,3 et 1 mg/kg/jour</b> : Diminution minimale et réversible de la cellularité de la moelle osseuse.</p> <p><b>3 mg/kg/jour</b> : Kystes interdigitaux, tuméfaction aux points de perfusion et diminution transitoire du gain pondéral et de la consommation d'aliments. Diminution de la numération érythrocytaire, de la concentration de l'hémoglobine et de l'hématocrite (♂/♀) et diminution de la numération leucocytaire (neutropénie grave) chez certaines femelles. Suppression lymphoïde de la rate ou des ganglions lymphatiques, inflammation du duodénum et dilatation des cryptes, diminution de la cellularité de la moelle osseuse, lésions cutanées et formation de cellules géantes dans les testicules et les épидидymes. Effets résiduels du médicament présent dans certains organes lymphoïdes, le duodénum, les testicules et la peau à la fin de la période de récupération.</p>	
	5	♀					
	3	♂	Témoin de l'excipient				
	3	♀					
							0,3 - 1 -
							3

\* Paclitaxel dans du Cremophor EL : éthanol (50/50) dilué avec une solution saline pour obtenir la solution pour administration

## Reproduction et tératologie

Espèce/race	Nombre/ groupe	Sexe	Voie d'admini- stration	Dose* et fréquence	Résultats liés au médicament
<b>Segment I</b> Rat/Sprague- Dawley	20	♂	IV	0 (excipient), 0 (saline)	Le gain pondéral et la consommation de nourriture ont été plus faibles chez les mâles et les femelles F <sub>0</sub> pendant les jours 25 à 63 (mâles) et 28 à 62 (femelles) de la période qui a précédé l'accouplement. Le gain pondéral et la consommation de nourriture ont été plus faibles chez les femelles F <sub>0</sub> traitées à la dose élevée pendant les jours 2 à 20 de la gestation. Les indices de fertilité pour la génération F <sub>0</sub> ont été plus faibles à la dose de 1 mg/kg/jour par rapport aux groupes témoins recevant la solution saline et l'excipient. Les indices de copulation étaient à ceux du groupe témoin.
	20	♀		0,1 - 0,3 - 1,0 mg/kg ♂ : 63 jours avant l'accouplement et pendant l'accouplement	
	20	♀		♀ : Pendant l'accouplement et jusqu'au jour 7 de la gestation	
				0 (non traité)	Le poids des surrénales, de l'utérus et des ovaires a été plus faible chez les femelles F <sub>0</sub> par rapport aux témoins.  Diminution du nombre de corps jaunes, d'implantations et de fœtus vivants et augmentation du nombre de sites d'implantations vides et de morts fœtales à la dose de 1 mg/kg/jour. La dose sans effet a été de 0,3 mg/kg/jour à la fois pour les générations F <sub>0</sub> et F <sub>1</sub> .
<b>Segment II</b> Lapin/de la Nouvelle-Zélande Blanc	20	♀	IV	0 (saline), 0 (excipient), 0,3 – 1 – 3 mg/kg, jours 6 à 18 de la gestation présumée.	Douze des 20 femelles qui ont reçu la dose élevée sont mortes ou ont été sacrifiées puisqu'elles étaient moribondes. Signes cliniques de toxicité chez les femelles qui sont mortes : excréments rouges, modifications de la consistance des selles, diminution de l'activité, diminution de la consommation de nourriture et perte pondérale.  Augmentation du poids du foie et des reins et diminution du poids des ovaires chez les femelles ayant reçu la dose élevée.  Diminution des valeurs moyennes de la portée pour ce qui est du corps jaune, de la taille de la portée, du nombre de fœtus vivants et du nombre de femelles ayant des fœtus viables dans le groupe recevant la dose élevée. Augmentation des valeurs moyennes de la portée pour ce qui est de la résorption (totale ou précoce), du pourcentage d'embryons morts ou résorbés et du nombre de femelles dont tous les embryons sont morts ou résorbés dans le groupe recevant la dose élevée.  Pour résumer, le paclitaxel a provoqué une toxicité grave chez les mères (mortalité, avortements, signes cliniques et réduction du poids des organes, perte pondérale et diminution de la consommation de nourriture) ainsi qu'une toxicité grave pour le développement (réduction des corps jaunes, de la taille de la portée et du nombre de fœtus vivants et augmentation de la résorption) à une dose de 3 mg/kg/jour. Des doses de paclitaxel aussi élevées que 1 mg/kg/jour n'ont pas provoqué de toxicité chez la mère ni chez le fœtus.

\* Paclitaxel dans du Cremophor<sup>1</sup> EL : éthanol 50/50 dilué avec une solution saline pour obtenir la solution pour administration.

### **Mutagénicité et génotoxicité**

Le paclitaxel ne s'est pas révélé mutagène lors des tests de mutation inverse *d'Ames* sur *Salmonella* et *Escherichia Coli* WP2 mais il s'est révélé clastogène lors de l'analyse cytogénétique des lymphocytes primaires humains *in vitro*.

Le paclitaxel a exercé un effet génotoxique *in vivo* sur le système érythropoïétique de la souris lors du test du micronoyau mené sur des érythrocytes de la moelle osseuse de souris.

## RÉFÉRENCES

1. Berg SL, Cowan KH, Balis FM et coll. Pharmacokinetics of Taxol and doxorubicin administered alone and in combination by continuous 72-hour infusion. *J Nat Can Inst* 1994; 86:143-145
2. Brown T, Havlin K, Weiss G, Cagnola J, Kuhn J, Rizzo J, Craig J, Phillips J et Van Hoff D. A phase 1 trial of taxol given by a 6-hour intravenous infusion. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1261-1267.
3. Cabral FR, Wible L, Brenner S et Brinkley BR. Taxol-requiring mutant of Chinese hamster ovary cells with impaired mitotic spindle assembly. *J Cell Biol* 1983; 97: 30-39.
4. Capri G, Munzone E, Tarenzi E et coll. Optic nerve disturbances: A new form of paclitaxel neurotoxicity. *J Nat Cancer Inst.* 1994; 86: 1099-1101
5. DeBrabander M. A model for the microtubule organizing activity of the centrosomes and kinetochores in mammalian cells. *Cell Biol Int Rep* 1982; 6: 901-915.
6. Donehower RC, Rowinsky EK, Grochow LB et coll. Phase I trial of taxol in patients with advanced cancer. *Cancer Treat Reports* 1987; 71(12): 1171-1177.
7. Dorr RT, Snead K, Liddil, JD. Skin Ulceration Potential of Paclitaxel in a Mouse Skin Model *In Vivo*. *Cancer* 1996; 78(1): 152-156.
8. Einzig AI, Wiernik PH et Schwartz EL. Taxol: A new agent active in melanoma and ovarian cancer. In *New Drugs, Concepts and Results in Cancer Chemotherapy*, FM Muggia (ed.), pp. 89-100. Kluwer Academic Publishers, Inc. (1992).
9. Gianni L, Kearns CM, Giani A et coll. Nonlinear pharmacokinetics and metabolism of paclitaxel and its pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships in humans. *J Clin Oncol* 1995; 13: 180-190
10. Grem TL, Tutsch KD, Simon KJ, Alberti DB, Willson JKV, Tormey DC, Swaminathan S, Trump DL. Phase 1 study of taxol administered as a short IV infusion daily for 5 days. *Cancer Treat Reports* 1987; 71(12): 1179-1184.
11. Harris JW, Rahman A, Kim BR et coll. Metabolism of TAXOL by human hepatic microsomes and liver slices: Participation of cytochrome P450 3A4 and an unknown P450 enzyme. *Cancer Res* 1994; 54: 4026-4035
12. Kecker R.W., Jamis-Dow C.A., Egorin M.J. et coll. Effect of cimetidine, probenecid, and ketoconazole on the distribution, biliary secretion, and metabolism of [<sup>3</sup>H]TAXOL in the Sprague-Dawley rat. *Drug Metab Dispos* 1994;22; 254-258

13. Legha SS, Tenney DM, Krakoff IR. Phase 1 study of taxol using a 5-day intermittent schedule. *J Clin Oncol* 1986; 4(5): 762-766.
14. Manfredi JJ et Horwitz SB. An antimetabolic agent with a new mechanism of action. *Pharmacol Ther* 1984; 25: 83-125.
15. Manfredi JJ, Parness J et Horwitz SB. Taxol binds to cellular microtubules. *J Cell Biol* 1982; 94: 688-696.
16. McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenshein NB, Grumbine FC, Ettinger DS, Armstrong DK et Donehower RC. Taxol: A unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Int Med* 1989; 111: 273-279.
17. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kugera PR, Partridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL et Davidson M. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *New Eng J Med* 1996; 334: 1-6.
18. Mole-Bajer J et Bajer AS. Action of taxol on mitosis: modification of microtubule arrangements and function of the mitotic spindle in *Haemanthus endosperm*. *J Cell Biol* 1983; 96: 527-540.
19. O'Shaghnessy JA, Fisherman JS, Cowan KH. Combination paclitaxel (TAXOL) and doxorubicin therapy for metastatic breast cancer. *Sem Oncol* 1994; 21(suppl 8): 19-23
20. Roberts LP, Nath J, Friedman MM et Gallin JI. Effects of taxol on human neutrophils. *J Immunol* 1982; 129: 2134-2141.
21. Rowinsky EK, Burke PJ, Karp JE, Tucker RW, Ettinger DS et Donehower RC. Phase I and pharmacodynamic study of taxol in refractory acute leukemias. *Cancer res* 1989; 49: 4640-4647.
22. Rowinsky EK, Cazenave LA et Donehower RC. Taxol: a novel investigational antimicrotubule agent. *J Natl Canc Inst* 1990; 82: 1247-1259.
23. Rowinsky EK, Gilbert MR, McGuire WP, Noe DA, Grochow LB, Forastiere AA, Erringer DS, Lubejko BG, Clark B, Sartorius SE, Cornblath DR, Hendricks CB et Donehower RC. Sequences of taxol and cisplatin: A Phase I and pharmacologic study. *J Clin Oncol* 1991; 9(9): 1692-1703.
24. Sarosy G, Kohn E, Stone DA, Rothenberg M, Jacob J, Adamo DO, Ognibene FP, Cunnoin RE et Reed E. Phase I study of taxol and granulocyte colony-stimulating factor in patients with refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10(7): 1165-1170
25. Schiff PB et Horwitz SB. Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. *Proc Natl Acad Sci, É.-U.* 1980; 77: 1561-1565.

26. Seidman AD, Barrett S, Canezo S. Photopsia during 3-hour paclitaxel administration at doses  $\geq 250$  mg/m<sup>2</sup>. *J Clin Oncol* 1994; 12:1741-1742
27. Slichenmyer WJ et Von Hoff DD. Taxol: A new and effective anti-cancer drug. *Anti-Cancer Drugs* 1991; 2: 519-530.
28. Turner PF et Margolis RL. Taxol-induced bundling of brain-derived microtubules. *J Cell Biol* 1984; 99: 940-946.
29. Venook AP, Egorin M, Brown TD et coll. Paclitaxel (Taxol) in patients with liver dysfunction (CALGB 9264). *pROC asco* 1994; 13:139 (Abstract #350)
30. Waugh WN, Trissel LA et Stella VJ. Stability, compatibility and plasticizer extraction of taxol injection diluted in infusion solutions and stored in various containers. *Am J Hosp Pharm* 1991; 48: 1520-1524.
31. Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH et al. Hypersensitivity reactions from taxol. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1263-1268.
32. Wiernik PH, Schwartz EL, Strauman JJ, Dutcher JP, Lipton RB et Einzig A. Phase 1 trial of taxol given as a 24-hour infusion every 21 days: Responses observed in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1987; 5(8): 1232-1239.
33. Wiernik PH, Schwartz EL, Strauman JJ, Dutcher JP, Lipton RB, et Paietta E. Phase I clinical and pharmacokinetic study of taxol. *Cancer Res* 1987; 47: 2486-2493.
34. Wright M, Monsarrat B, Alvinerie P et coll. Hepatic metabolism and biliary excretion of taxol. *Second National Cancer Institute Workshop on Taxol and Toxus*. Alexandria, Virginie (1992)
35. Kelly K, Crowley J, Bunn PA et coll. A Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Carboplatin (PC) Versus Vinorelbine Plus Cisplatin (VC) in Untreated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Southwest Oncology Group (SWOG) Trial
36. Norton L, Slamon D, Leyland-Jones B et coll. Overall Survival (OS) Advantage to Simultaneous Chemotherapy (Crx) Plus the Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody Herceptin (H) in HER2-Overexpressing (HER2+) Metastatic Breast Cancer (MBC)
37. Walsky RL, Obach RS, Gaman EA et coll. Selective Inhibition of Human Cytochrome P4502C8 by Montelukast. *Drug Metabolism and Disposition* 2005; 33(3): 413-418.
38. Walsky RL, Gaman EA et Obach RS. Examination of 209 drugs for inhibition of cytochrome P450 2C8. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 68-78.
39. Bristol-Myers Squibb Canada,® Monographie de Taxol, 22 février 2010.