

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{Pr} **ABRAXANE® pour suspension injectable**

paclitaxel en poudre pour suspension injectable

paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine (nab®)

Poudre pour suspension, 100 mg de paclitaxel/flacon, par voie intraveineuse

Norme reconnue

Agent antinéoplasique

Bristol-Myers Squibb Canada
2344, boul. Alfred-Nobel, Suite 300
Saint-Laurent (Québec)
H4S 0A4

Date d'approbation initiale :
8 mars, 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 283773

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 Posologie et administration, 4.5 Dose oubliée	2023-08
7 Mises en garde et précautions, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes	2023-08

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.3 Reconstitution	9
4.4 Administration	10
4.5 Dose oubliée	11
5 SURDOSAGE	11
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
7.1 Populations particulières.....	15
7.1.1 Femmes enceintes	15
7.1.2 Allaitement.....	16
7.1.3 Enfants	16
7.1.4 Personnes âgées	16
8 EFFETS INDÉSIRABLES	17

8.1	Aperçu des effets indésirables	17
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques	17
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	25
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	27
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	28
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	28
9.4	Interactions médicament-médicament.....	28
9.5	Interactions médicament-aliment.....	28
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	28
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	28
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	29
10.1	Mode d'action	29
10.2	Pharmacodynamie.....	29
10.3	Pharmacocinétique.....	29
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	31
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	32
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	33
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	33
14	ESSAIS CLINIQUES.....	33
14.1	Essais cliniques par indication	33
	Cancer du sein métastatique	33
	Cancer métastatique du pancréas	37
15	MICROBIOLOGIE.....	42
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	42
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	44

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

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

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

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

1.1 Enfants

Enfants (≤ 16 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Les preuves tirées d'études cliniques sur le cancer du sein métastatique suggèrent que l'utilisation d'ABRAXANE chez des patientes de plus de 65 ans est associée à une incidence plus élevée d'épistaxis, de diarrhée, de déshydratation, de fatigue et d'œdème périphérique. Les preuves tirées de l'étude clinique pivot sur le cancer métastatique du pancréas indiquent que les patients de 75 ans ou plus qui ont reçu ABRAXANE en association avec la gemcitabine étaient exposés à un risque plus élevé de réactions indésirables graves et de réactions indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement. Aucun avantage sur la survie n'a été démontré avec le traitement d'association par ABRAXANE et gemcitabine chez les patients de 75 ans et plus; toutefois, les études cliniques n'incluaient pas un nombre suffisant de patients atteints de cancer métastatique du pancréas appartenant à ce groupe d'âge pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- ABRAXANE[®] est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- ABRAXANE pour suspension injectable (paclitaxel en poudre pour suspension injectable) (paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine [nab[®]]) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une numération des neutrophiles au départ < 1 500 cellules/mm³ au Jour 1 de chaque cycle de traitement.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- ABRAXANE[®] pour suspension injectable (paclitaxel en poudre pour suspension injectable) (paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine [nab[®]]) doit être administré sous la supervision d'un médecin qui connaît l'emploi des agents de chimiothérapie antinéoplasiques (voir [1 INDICATIONS](#)).
- **Remarque** : Une forme de paclitaxel liée à l'albumine peut affecter substantiellement les propriétés fonctionnelles d'un médicament comparativement au paclitaxel en solution. **Ne pas remplacer par d'autres préparations de paclitaxel.** Dans le traitement du cancer du sein métastatique, ABRAXANE a été évalué uniquement dans le contexte d'une administration en monothérapie.
- La myélosuppression (principalement la neutropénie) est une toxicité dose-dépendante et limitant la dose d'ABRAXANE (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [Hématologique](#) ci-après).
- Des cas de septicémie avec ou sans neutropénie ont été enregistrés chez des patients traités par ABRAXANE en association avec la gemcitabine (voir la section [Infection](#) ci-après).
- La pneumonie, y compris des cas fatals, est survenue chez des patients traités par ABRAXANE en association avec la gemcitabine (voir la section [Respiratoire](#) ci-après).
- Les patients ≥ 75 ans traités par ABRAXANE en association avec la gemcitabine ont manifesté plus de toxicités et n'ont obtenu aucun avantage au plan de la survie (voir section [7.1.4 Personnes âgées](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

La principale voie d'élimination d'ABRAXANE est le métabolisme hépatique suivi de l'excrétion biliaire. L'exposition au paclitaxel pourrait être plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique que chez les patients dont la fonction hépatique est normale. La dose de départ d'ABRAXANE doit être réduite chez les patients qui ont une insuffisance hépatique de modérée à grave (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)). Comme l'excrétion rénale est une voie d'élimination mineure d'ABRAXANE, on ne s'attend pas à ce qu'une exposition accrue au paclitaxel s'observe chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère ou modérée. Un ajustement de la dose d'ABRAXANE de départ n'est pas requis chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale de légère à modérée (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Ne pas remplacer par d'autres préparations de paclitaxel.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Cancer du sein métastatique

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

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

Cancer métastatique du pancréas

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

Ajustement posologique pour le traitement du cancer métastatique du pancréas :

Les réductions de dose d'ABRAXANE et de gemcitabine recommandées selon l'essai clinique sont résumées aux **Tableaux 1 à 3** ci-dessous. Lorsqu'une réduction de dose était nécessaire, aucune réaugmentation de la dose n'était autorisée durant l'essai (à l'exception du Jour 15, voir **Tableau 2** ci-dessous).

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

Tableau 1 : Réductions des niveaux de dose pour les patients atteints d'un cancer métastatique du pancréas

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

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

Tableau 2: Recommandations posologiques et modifications de doses en cas de neutropénie et/ou de thrombocytopénie au début ou au cours d'un cycle chez les patients atteints d'un cancer métastatique du pancréas

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

Abréviation : NAN = numération absolue des neutrophiles

- a. Dans les essais cliniques, le G-CSF était optionnel si la baisse n'affectait que les plaquettes.
- b. Si les facteurs de croissance leucocytaire ne sont pas accessibles, une réduction des niveaux de dose est recommandée. Même si cette option n'était pas incluse dans le protocole de l'essai clinique, cette approche concorde avec la pratique clinique.

Tableau 3: Modifications de dose pour d'autres effets indésirables au médicament chez les patients atteints d'un cancer métastatique du pancréas

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

Insuffisance hépatique

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

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

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

Insuffisance rénale

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

Enfants (≤ 16 ans)

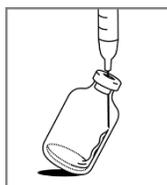
L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [1.1 Enfants](#)).

4.3 Reconstitution

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

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

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



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

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

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

Stabilité de la suspension reconstituée dans le flacon

ABRAXANE reconstitué dans son flacon devrait être utilisé immédiatement, mais peut être réfrigéré entre 2 et 8 °C pendant un maximum de huit (8) heures au besoin. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, chaque flacon de suspension reconstituée doit être replacé dans sa boîte d'origine pour le protéger de la lumière vive (voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)). Jeter toute portion inutilisée. La suspension reconstituée peut en partie se déposer. En présence de particules ou de dépôts, retourner **délicatement** le flacon à nouveau pour assurer une remise en suspension complète avant l'utilisation. Jeter la suspension reconstituée s'il se forme des précipités.

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

L'utilisation de dispositifs médicaux contenant de l'huile de silicone comme lubrifiant (p.ex., seringues et sacs i.v.) pour reconstituer et administrer ABRAXANE peut entraîner la formation de filaments protéiques.

Inspecter visuellement la suspension d'ABRAXANE reconstituée dans le sac i.v. avant l'administration. Si des filaments s'observent, administrer la suspension d'ABRAXANE reconstituée au moyen d'un filtre de 15 µm. Si des filaments sont présents et qu'on ne dispose pas d'un filtre de 15 µm, jeter le produit. Ne pas utiliser un filtre dont les pores mesurent moins de 15 µm.

Stabilité de la suspension reconstituée dans le sac à perfusion

Une fois préparée dans un sac à perfusion selon les instructions fournies, la suspension pour perfusion peut être utilisée immédiatement ou être conservée à la température (environ 20 à 25 °C) et à la lumière ambiante pendant un maximum de huit heures (voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)).

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

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

4.4 Administration

Étant donné le risque d'extravasation, il est préférable de surveiller étroitement le point de perfusion pour tout signe d'infiltration durant l'administration du médicament. Le fait de limiter la durée de la

perfusion d'ABRAXANE à 30 minutes, comme prescrit, réduit les risques de réactions liées à la perfusion (voir [Réactions au point d'injection](#)).

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

volume posologique (mL) = dose totale (mg)/5 (mg/mL).

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

L'utilisation de dispositifs médicaux contenant de l'huile de silicone comme lubrifiant (p.ex., seringues et sacs i.v.) pour reconstituer et administrer ABRAXANE peut entraîner la formation de filaments protéiques.

Inspecter visuellement la suspension d'ABRAXANE reconstituée dans le sac i.v. avant l'administration. Si des filaments s'observent, administrer la suspension d'ABRAXANE reconstituée au moyen d'un filtre de 15 µm. Si des filaments sont présents et qu'on ne dispose pas d'un filtre de 15 µm, jeter le produit. Ne pas utiliser un filtre dont les pores mesurent moins de 15 µm.

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

4.5 Dose oubliée

Si une dose prévue d'ABRAXANE a été oubliée, elle doit être administrée le plus tôt possible. Le calendrier d'administration doit être ajusté pour respecter l'intervalle posologique prescrit.

5 SURDOSAGE

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 4 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Poudre lyophilisée, 100 mg de paclitaxel par	Albumine humaine

flacon monodose.

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

ABRAXANE est offert en flacons de verre monodoses surmontés d'un bouchon et conditionnés individuellement dans une boîte. Le bouchon ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter l'[ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) de la section 3.

Généralités

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

Cancérogénèse et mutagenèse

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

Le paclitaxel s'est révélé clastogène *in vitro* (aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains) et *in vivo* (test du micronoyau chez la souris). L'injection de paclitaxel n'a pas été mutagène lors du test de Ames ou lors du test de mutation génétique CHO/HGPRT (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Cardiovasculaire

Le bloc AV a été signalé en cours de traitement avec le paclitaxel, de même qu'avec le paclitaxel en nanoparticules liées à l'albumine [nab[®]] ABRAXANE. Les renseignements tirés d'essais cliniques évaluent l'incidence du bloc auriculoventriculaire (bloc AV) chez les patients traités par ABRAXANE à 1/1 310 (0,08 %). Après la mise en marché, une patiente qui ne présentait aucun facteur de risque (variable de confusion potentielle) a eu besoin d'un stimulateur cardiaque (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). Des anomalies à l'ÉCG ont été notées chez 60 % des patientes traitées par ABRAXANE lors de l'essai randomisé sur le cancer du sein métastatique. Parmi les patientes qui présentaient un ÉCG normal au moment de leur admission à l'étude, 35 % de celles qui ont reçu ABRAXANE ont présenté un tracé anormal pendant le déroulement de l'étude (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)). Il faut envisager une surveillance ÉCG particulièrement chez les patients cancéreux exposés à des risques cardiaques en raison de leur néoplasie sous-jacente, de leurs comorbidités ou de l'utilisation concomitante d'agents chimiothérapeutiques potentiellement cardiotoxiques pendant le traitement par ABRAXANE. Il faut continuer de suivre les patients qui

manifestent des signes et symptômes de bloc AV et leur administrer le traitement médical approprié.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Hématologique

La myélosuppression (surtout la neutropénie) est dose-dépendante et constitue un symptôme de toxicité limitant la dose d'ABRAXANE. Dans des études cliniques, la neutropénie de grade 3-4 a été observée chez 34 % des patientes souffrant d'un cancer du sein métastatique et 38 % des patients atteints d'un cancer du pancréas. Le traitement par ABRAXANE ne doit pas être administré à des patients dont la numération des neutrophiles au départ est inférieure à 1 500 cellules/mm³ et dont la numération plaquettaire au départ est inférieure à 100 000 cellules/mm³ au Jour 1 de chaque cycle de traitement. Pour surveiller les signes de myélotoxicité, il est recommandé de procéder fréquemment à des numérations globulaires du sang périphérique chez tous les patients qui reçoivent ABRAXANE. Les patients ne peuvent pas recevoir d'autres cycles d'ABRAXANE tant que leurs neutrophiles ne sont pas revenus à > 1 500 cellules/mm³, et leurs plaquettes à > 100 000 cellules/mm³ (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Lors des essais randomisés et contrôlés, les patients ont été exclus s'ils avaient un taux de bilirubine sérique élevé au départ. L'exposition au paclitaxel et sa toxicité pourraient augmenter en présence d'insuffisance hépatique. Les patients atteints d'insuffisance hépatique pourraient être exposés à un risque plus élevé de toxicité, particulièrement en raison de la myélosuppression. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à l'égard d'une myélosuppression profonde. ABRAXANE n'est pas recommandé chez les patients qui ont une bilirubine totale > 5 x LSN ou un taux d'AST > 10 x LSN. De plus, ABRAXANE n'est pas recommandé chez les patients atteints d'un cancer métastatique du pancréas qui souffrent d'insuffisance hépatique de modérée à grave (bilirubine totale > 1,5 x LSN et AST < 10 x LSN). La dose de départ doit être diminuée chez les patients qui ont une insuffisance hépatique modérée ou grave (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Immunitaire

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

Infection

La septicémie a été signalée chez 5 % des patients présentant ou non une neutropénie ayant reçu ABRAXANE en association avec la gemcitabine. Les complications du cancer du pancréas sous-jacent, surtout l'obstruction biliaire ou la présence d'une endoprothèse biliaire ont été reconnues comme d'importants facteurs contributifs. Si un patient devient fébrile (indépendamment de la numération de ses neutrophiles), instaurer un traitement par antibiothérapie à large spectre. Dans les cas de neutropénie fébrile, suspendre l'administration d'ABRAXANE et de gemcitabine jusqu'à résolution de l'épisode fébrile et NAN ≥ 1 500, puis reprendre le traitement à des niveaux de doses moindres (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Neurologique

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

Ophthalmologique

On a signalé des cas de baisse de l'acuité visuelle due à l'œdème maculaire cystoïde (OMC) durant le traitement par ABRAXANE, de même qu'avec d'autres taxanes. La plupart des cas d'OMC sont rentrés dans l'ordre après l'arrêt du traitement par taxane (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). Les patients qui présentent une anomalie visuelle pendant un traitement par ABRAXANE doivent rapidement subir un examen ophtalmologique complet. Il faut cesser ABRAXANE si un diagnostic d'OMC est confirmé.

Réactions au point d'injection

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

Rénal

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

Respiratoire

La pneumonie, y compris certains cas fatals, a été signalée chez 4 % des patients traités par ABRAXANE en association avec la gemcitabine. Parmi les 17 réactions indésirables de type pneumonie survenues dans le groupe sous ABRAXANE/gemcitabine, deux ont été fatales. En raison des cas de pneumonie observés durant l'essai clinique, les patients qui ont des antécédents de maladie pulmonaire interstitielle, d'allergies multiples ou de dyspnée progressive et de toux improductive ont été exclus des inscriptions ultérieures et il est recommandé de ne pas traiter ce type de patients par ABRAXANE. Surveiller étroitement les patients pour tout signe et symptôme de pneumonie et cesser le traitement durant l'évaluation d'une pneumonie présumée. Si un diagnostic de pneumonie est posé, cesser définitivement le traitement par ABRAXANE et gemcitabine (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et la monographie de GEMZAR).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Les hommes doivent être informés qu'ils doivent utiliser une méthode de contraception efficace et ne pas engendrer d'enfant durant un traitement par ABRAXANE et jusqu'à six mois après ledit traitement. Il faut informer les femmes aptes à procréer qu'elles doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par ABRAXANE et pendant au moins six mois après l'administration de la dernière dose.

- **Fertilité**

Des études sur ABRAXANE menées chez l'animal ont montré des effets toxiques irréversibles sur les organes reproducteurs mâles, y compris une atrophie/dégénérescence testiculaire et une diminution des cellules épithéliales germinales à des taux d'exposition cliniquement pertinents. ABRAXANE a induit une infertilité chez des rats mâles. L'administration de paclitaxel avant et pendant l'accouplement a entraîné une altération de la fertilité chez des rats mâles et femelles. En fonction de ces résultats obtenus chez les animaux, ABRAXANE peut altérer la fertilité chez les femmes et les hommes en âge de procréer. Comme ABRAXANE peut faire diminuer la fertilité chez les hommes, la conservation de sperme peut être envisagée dans un but de paternité dans le futur.

- **Risque tératogène**

D'après son mode d'action et les résultats obtenus chez les animaux, ABRAXANE peut causer du tort au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou à un homme en âge de procréer (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Surveillance et tests de laboratoire

Pour surveiller la survenue d'une myélosuppression, surtout la neutropénie, qui peut être prononcée et favoriser les infections, il est recommandé de procéder fréquemment à des numérations globulaires du sang périphérique chez tous les patients qui reçoivent ABRAXANE. Les patients ne peuvent pas recevoir d'autres cycles d'ABRAXANE tant que leurs neutrophiles ne sont pas revenus à > 1 500 cellules/mm³, et leurs plaquettes à > 100 000 cellules/mm³ (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

ABRAXANE peut causer du tort au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

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

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

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

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

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

7.1.4 Personnes âgées

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

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

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Lors de l'étude de phase III sur le cancer du sein métastatique, les effets indésirables plus courants ont été ceux qui accompagnent typiquement l'administration du paclitaxel, soit notamment l'alopecie (90 %), la neutropénie (80 %), la leucopénie (72 %), la neuropathie sensorielle (71 %), l'asthénie (47 %), l'arthralgie/myalgie (44 %), les hausses de l'AST (SGPT) (39 %), les hausses de la phosphatase alcaline (36 %), les anomalies à l'ECG [toutes les patientes (60 %) et les patientes dont les données de départ étaient normales (35 %)], l'anémie chez les patientes dont les données de départ étaient normales (20 %), les nausées (30 %), les vomissements (18 %), les infections (24 %), la diarrhée (27 %), la dyspnée (12 %) et la rétention liquidienne/œdème (10 %). Environ 27 % des patientes qui recevaient ABRAXANE® pour suspension injectable (paclitaxel en poudre pour suspension injectable) (paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine [nab®]) pour un cycle de trois semaines ont présenté des effets indésirables graves. Les manifestations survenues chez plus de dix patientes ont été : neutropénie de grade 4 (9 %), infection (3 %) et hausse du taux de GGT (3 %).

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

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Cancer du sein métastatique

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

Tableau 5 : Fréquence^a des effets indésirables courants et importants liés au traitement lors de l'étude randomisée (selon les classes par système et organe/termes préférés MedDRA)

Classe par système et organe/Termes préférés	ABRAXANE [®] pour suspension injectable ^b 260 mg/m ² /30 minutes n = 229 (%)	Paclitaxel en injection ^b 175 mg/m ² /3 heures n = 225 (%)
Troubles du sang et du système lymphatique		
Neutropénie < 2,0 x 10 ⁹ /L < 0,5 x 10 ⁹ /L	80 9	82 22
Leucopénie < 4,0 x 10 ⁹ /L < 1,0 x 10 ⁹ /L	72 0	79 1
Thrombocytopénie 100 x 10 ⁹ /L < 50 x 10 ⁹ /L	2 < 1	3 < 1
Anémie (normale au départ) < 110 g/L < 80 g/L	33 1	25 < 1
Neutropénie fébrile	2	1
Troubles cardiaques		
Anomalies aux signes vitaux ^e		
Bradycardie	< 1	< 1
Hypotension	5	5
Évènements cardiaques aigus ^d	3	4
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	30	22
Vomissements	18	10
Diarrhée	27	15
Affection muqueuse gastro-intestinale	7	6
Troubles généraux et au point d'administration		
Œdème généralisé	10	8
Œdème généralisé grave ^d	0	< 1
Réaction au point d'injection	< 1	1
Asthénie	47	39
Asthénie grave ^d	8	3
Affections du système immunitaire^c		
Hypersensibilité	4	12
Hypersensibilité grave ^d	0	2

Infections et infestations		
Infection	24	20
Analyses de laboratoire		
Électrocardiogramme anormal	60	52
Électrocardiogramme anormal; résultats normaux au départ ^f	35	30
Augmentation de la bilirubine sanguine	7	7
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	36	31
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	39	32
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs		
Myalgie/arthralgie	44	49
Myalgie/arthralgie grave ^d	8	4
Troubles du système nerveux		
Symptômes neurologiques	71	56
Symptômes neurologiques graves ^d	10	2
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	7	6
Dyspnée	12	9
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Alopécie	90	94
Anomalies unguéales	1	0
Troubles vasculaires		
Hémorragie	2	2

- a. Basé sur le pire grade.
- b. Les patientes du groupe paclitaxel en injection avaient reçu une prémédication.
- c. Inclut les événements liés au traitement ayant trait à l'hypersensibilité (p. ex., bouffées vasomotrices, dyspnée, douleurs thoraciques, hypotension) qui ont commencé un jour où le médicament était administré.
- d. Réactions graves définies comme un signe de toxicité de grade ≥ 3 .
- e. Durant l'administration du médicament de l'étude. Bradycardie définie par un pouls < 50 bpm et hypotension définie par une tension artérielle diastolique < 40 mm Hg ou une chute de la tension artérielle systolique ≥ 30 mm Hg.
- f. Les résultats à l'électrocardiogramme au départ étaient normaux chez 35 des 60 patientes.

Effets indésirables selon le système touché : À moins d'avis contraire, la présentation qui suit fait référence à une base de données d'innocuité primaire regroupant 229 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique traitées au moyen d'ABRAXANE en monothérapie dans le cadre de l'essai randomisé contrôlé. La fréquence et la gravité des effets indésirables importants cliniquement pertinents survenus lors de cette étude sont présentées plus haut sous forme de tableau. Dans certains cas, les réactions graves rarement observées avec le paclitaxel en injection sont prévisibles avec ABRAXANE. Consulter la section suivante [8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques](#) pour les effets indésirables qui sont survenus selon une proportion inférieure à 1 %.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cancer métastatique du pancréas

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

Le **Tableau 6** indique la fréquence et la gravité des anomalies hématologiques détectées par analyses de laboratoire dans les groupes sous ABRAXANE/gemcitabine et gemcitabine.

Tableau 6 : Anomalies hématologiques détectées par analyses de laboratoire lors de l'essai clinique sur le cancer métastatique du pancréas

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

a. 405 patients évalués dans le groupe sous ABRAXANE/gemcitabine

b. 388 patients évalués dans le groupe sous gemcitabine

c. 404 patients évalués dans le groupe sous ABRAXANE/gemcitabine

Le **Tableau 7** indique la fréquence et la gravité des effets indésirables selon les classes par système et organe/termes préférés qui ont été signalés chez $\geq 10\%$ des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas ayant été traités par ABRAXANE et par gemcitabine ou par gemcitabine en monothérapie. À l'intérieur de chaque classe par système et organe, les effets indésirables sont présentés par ordre de fréquence décroissante.

Tableau 7 : Effets indésirables signalés chez $\geq 10\%$ des patients de l'essai sur le cancer métastatique du pancréas (selon les classes par système et organe/termes préférés MedDRA)

Classe par système et organe/Termes préférés	ABRAXANE (125 mg/m ²) et gemcitabine (n = 421)		Gemcitabine (n = 402)	
	Tous grades	Grade 3 ou plus	Tous grades	Grade 3 ou plus
Troubles sanguins et du système lymphatique^a	280 (67 %)	202 (48 %)	238 (59 %)	128 (32 %)
Anémie	176 (42 %)	49 (12 %)	133 (33 %)	32 (8 %)
Neutropénie	175 (42 %)	138 (33 %)	122 (30 %)	85 (21 %)
Thrombocytopénie	128 (30 %)	53 (13 %)	117 (29 %)	33 (8 %)
Leucopénie	59 (14 %)	39 (9 %)	39 (10 %)	15 (4 %)
Troubles gastro-intestinaux	352 (84 %)	114 (27 %)	315 (78 %)	92 (23 %)
Nausées	228 (54 %)	27 (6 %)	192 (48 %)	14 (3 %)
Diarrhée	184 (44 %)	26 (6 %)	95 (24 %)	6 (1 %)
Vomissements	151 (36 %)	25 (6 %)	113 (28 %)	15 (4 %)
Constipation	126 (30 %)	12 (3 %)	111 (28 %)	7 (2 %)
Douleur abdominale	98 (23 %)	27 (6 %)	89 (22 %)	32 (8 %)
Douleur abdominale haute	43 (10 %)	10 (2 %)	28 (7 %)	3 (1 %)
Troubles généraux et au point d'administration	361 (86 %)	132 (31 %)	299 (74 %)	76 (19 %)
Fatigue	248 (59 %)	77 (18 %)	183 (46 %)	37 (9 %)
Œdème périphérique	194 (46 %)	13 (3 %)	122 (30 %)	12 (3 %)
Pyrexie	171 (41 %)	12 (3 %)	114 (28 %)	4 (1 %)
Asthénie	79 (19 %)	29 (7 %)	54 (13 %)	17 (4 %)
Frissons	49 (12 %)	0	35 (9 %)	0
Analyses de laboratoire	186 (44 %)	66 (16 %)	172 (43 %)	61 (15 %)
Perte de poids	57 (14 %)	1 (<1 %)	48 (12 %)	2 (<1 %)
Augmentation de l'alanine aminotransférase	46 (11 %)	13 (3 %)	36 (9 %)	15 (4 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition	245 (58 %)	76 (18 %)	182 (45 %)	48 (12 %)
Baisse de l'appétit	152 (36 %)	23 (5 %)	104 (26 %)	8 (2 %)
Déshydratation	87 (21 %)	31 (7 %)	45 (11 %)	10 (2 %)
Hypokaliémie	52 (12 %)	18 (4 %)	28 (7 %)	6 (1 %)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	177 (42 %)	19 (5 %)	107 (27 %)	12 (3 %)
Douleur aux extrémités	48 (11 %)	3 (1 %)	24 (6 %)	3 (1 %)
Arthralgie	47 (11 %)	3 (1 %)	13 (3 %)	1 (<1 %)
Myalgie	44 (10 %)	4 (1 %)	15 (4 %)	0
Troubles du système nerveux	277 (66 %)	82 (19 %)	149 (37 %)	19 (5 %)
Neuropathie périphérique SMQ ^b	227 (54 %)	70 (17 %)	51 (13 %)	3 (1 %)
Dysgueusie	68 (16 %)	0	33 (8 %)	0
Céphalées	60 (14 %)	1 (<1 %)	38 (9 %)	1 (<1 %)
Étourdissements	48 (11 %)	3 (1 %)	34 (8 %)	0
Troubles psychiatriques	151 (36 %)	7 (2 %)	103 (26 %)	16 (4 %)
Insomnie	64 (15 %)	0	46 (11 %)	3 (1 %)
Dépression	51 (12 %)	1 (<1 %)	24 (6 %)	0
Anxiété	35 (8 %)	1 (<1 %)	45 (11 %)	7 (2 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	212 (50 %)	41 (10 %)	149 (37 %)	45 (11 %)
Toux	72 (17 %)	0	30 (7 %)	0
Dyspnée	72 (17 %)	12 (3 %)	62 (15 %)	11 (3 %)
Épistaxis	64 (15 %)	1 (<1 %)	14 (3 %)	1 (<1 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	294 (70 %)	19 (5 %)	127 (32 %)	3 (1 %)
Alopécie	212 (50 %)	6 (1 %)	21 (5 %)	0
Érythème cutané	117 (28 %)	7 (2 %)	39 (10 %)	2 (<1 %)

MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

- a. Les événements signalés dans ce tableau sont des réactions indésirables aux médicaments. Les anomalies hématologiques détectées par les analyses de laboratoire sont présentées au Tableau 2.
- b. Neuropathie périphérique évaluée à l'aide de la version 15.0 de MedDRA (SMQ ou *Standardized MedDRA Query* à portée élargie)

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Cancer du sein métastatique

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cancer métastatique du pancréas

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

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

Courants (fréquents) : $\geq 1/100$ et $< 1/10$ ($\geq 1\%$ et $< 10\%$)
Peu courants (peu fréquents) : $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$)

Troubles du sang et du système lymphatique :

Courants : Pancytopénie

Peu courants : Purpura thrombocytopénique thrombotique

Troubles cardiaques :

Courants : Tachycardie, insuffisance cardiaque congestive

Troubles oculaires :

Courants : Larmoiement augmenté

Peu courants : Œdème maculaire cystoïde

Troubles gastro-intestinaux:

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

Troubles généraux et au point d'administration :

Courants : Réaction au point de perfusion

Troubles hépatobiliaires :

Courants : Cholangite

Infections et infestations :

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

Analyses de laboratoire :

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

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :

Courants : Douleur osseuse, faiblesse musculaire

Troubles du système nerveux :

Courants : Neuropathie motrice périphérique

Peu courants : Paralysie du VII^e nerf

Troubles rénaux et urinaires :

Courants : Insuffisance rénale aiguë

Peu courants : Syndrome urémique hémolytique

Troubles respiratoires thoraciques et médiastinaux :

Courants : Congestion nasale, pneumonite

Peu courants : Sécheresse de la gorge, sécheresse du nez

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

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

Troubles vasculaires :

Courants : Hypotension, hypertension

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

Le métabolisme du paclitaxel est catalysé par le CYP 2C8 et le CYP 3A4. En l'absence d'études cliniques formelles sur les interactions médicamenteuses, la prudence s'impose lorsque l'on administre ABRAXANE avec des substances qui inhibent (comme le kétoconazole et autres antifongiques imidazolés, l'érythromycine, la fluoxétine, le gemfibrozil, le clopidogrel, la cimétidine, le ritonavir, le saquinavir, l'indinavir, le nelfinavir, le pamplemousse, les oranges de Séville et la carambole) ou qui induisent (comme la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, l'éfavirenz, la névirapine et le millepertuis) le CYP 2C8 ou le CYP 3A4 (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

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

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec des aliments n'ont pas été établies. Les produits contenant du pamplemousse, les oranges de Séville et la carambole pourraient interagir avec ABRAXANE, car ils contiennent des inhibiteurs du CYP3A.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies. Le millepertuis peut interagir avec ABRAXANE, car cette plante un puissant inducteur du CYP3A.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

10.2 Pharmacodynamie

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

10.3 Pharmacocinétique

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

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

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

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

Les données pharmacocinétiques sur ABRAXANE à raison de 260 mg/m² administré en 30 minutes ont été comparées à celles du paclitaxel en injection administré à raison de 175 mg/m² en trois heures. Le

volume de distribution et la clairance du paclitaxel en poudre pour suspension injectable ont été supérieurs (de 53 % et de 43 %, respectivement) à ceux du paclitaxel en injection. Les différences de C_{max} et de C_{max} corrigée pour tenir compte des doses ont reflété les différences de doses totales et la vitesse de perfusion. On n'a noté aucune différence quant aux demi-vies terminales (environ 21 heures pour chacune).

Métabolisme : Des études *in vitro* sur des microsomes de foie humain et sur des coupes tissulaires ont montré que le paclitaxel était principalement métabolisé en 6 α -hydroxypaclitaxel par le CYP 2C8; et en deux métabolites mineurs, le 3'-*p*-hydroxypaclitaxel et le 6 α , 3'-*p*-dihydroxypaclitaxel, par le CYP 3A4. *In vitro*, la métabolisation du paclitaxel en 6 α -hydroxypaclitaxel a été inhibée par un certain nombre d'agents (kétoconazole, vérapamil, diazépam, quinidine, dexaméthasone, cyclosporine, téniposide, étoposide et vincristine), mais les concentrations utilisées excédaient celles que l'on retrouve *in vivo* après les doses thérapeutiques normales. La testostérone, le 17 α -éthinyloestradiol, l'acide rétinoïque et la quercétine, un inhibiteur spécifique du CYP 2C8, ont aussi inhibé la formation de 6 α -hydroxypaclitaxel *in vitro*. La pharmacocinétique du paclitaxel peut aussi être modifiée *in vivo* par suite d'interactions avec des composés qui sont des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP 2C8 et/ou du CYP 3A4 (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

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

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

Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées** : L'analyse pharmacocinétique de populations pour ABRAXANE a inclus des patients dont l'âge variait de 24 à 85 ans et montrent que l'âge n'influe pas significativement sur le taux d'élimination maximum du paclitaxel. Selon les modèles pharmacocinétiques/pharmacodynamiques élaborés à partir des données de 125 patients porteurs de tumeurs solides avancées, le risque de neutropénie au cours du premier cycle est en corrélation positive avec l'avancée en âge, après ajustement pour tenir compte de l'exposition à ABRAXANE.
- **Insuffisance hépatique** : L'effet de l'atteinte hépatique sur la pharmacocinétique d'ABRAXANE dans la population a été étudié chez des patients porteurs de tumeurs solides avancées. Cette analyse a inclus des patients ayant une fonction hépatique normale (n = 130) et une insuffisance hépatique préexistante légère (n = 8), modérée (n = 7) ou grave (n = 5) (selon les critères de l'*Organ Dysfunction Working Group* du NCI). Les résultats montrent qu'une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1 à ≤ 1,5 x LSN) n'a aucun effet cliniquement important sur la pharmacocinétique du paclitaxel. Les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée

(bilirubine totale > 1,5 à ≤ 3 x LSN) ou grave (bilirubine totale > 3 à ≤ 5 x LSN) présentent une diminution de 22 % à 26 % du taux d'élimination maximal du paclitaxel et une augmentation d'environ 20 % de l'ASC moyenne du paclitaxel comparativement aux patients dont la fonction hépatique est normale.

L'atteinte hépatique n'a aucun effet sur la Cmax moyenne du paclitaxel. De plus, l'élimination du paclitaxel montre une corrélation inverse avec la bilirubine totale et une corrélation positive avec l'albumine sérique. Selon les modèles pharmacocinétiques/pharmacodynamiques, il n'y a aucune corrélation entre le taux d'albumine ou de bilirubine totale de départ et la neutropénie après ajustement pour tenir compte de l'exposition à ABRAXANE.

Les données pharmacocinétiques ne sont pas disponibles pour les patients dont la bilirubine totale atteint > 5 x LSN ou chez les patients souffrant d'un cancer métastatique du pancréas (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

- **Insuffisance rénale** : L'analyse pharmacocinétique de population a inclus des patients présentant une fonction rénale normale (n = 65) et une insuffisance rénale préexistante légère (n = 61), modérée (n = 23) ou grave (n = 1) (selon les critères d'orientation provisoire de la FDA de 2010). L'insuffisance rénale de légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 à < 90 mL/min) n'a eu aucun effet cliniquement important sur le taux d'élimination maximum du paclitaxel et sur son exposition systémique (ASC et Cmax). Les données pharmacocinétiques sont insuffisantes en ce qui concerne les patients présentant une grave insuffisance rénale et ne sont pas disponibles pour les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).
- **Autres facteurs intrinsèques** : Les analyses pharmacocinétiques de population pour ABRAXANE montrent que le poids corporel (entre 40 et 143 kg), la surface corporelle (de 1,3 à 2,4 m²), le sexe, la race (asiatique vs blanche) et le type de tumeurs solides n'ont pas d'effets cliniquement importants sur le taux d'élimination maximum du paclitaxel.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

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

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

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

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

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

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

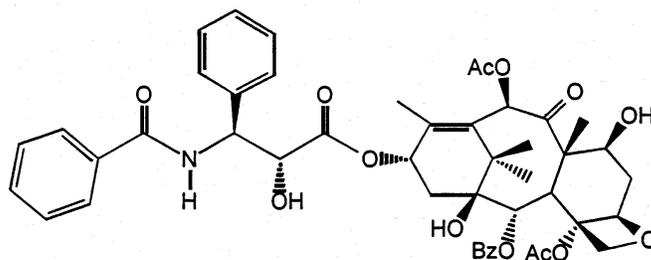
Nom propre : Paclitaxel

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₄₇H₅₁NO₁₄ 853,91

Formule de structure : [image]

Paclitaxel a la formule développée suivante :



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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Cancer du sein métastatique

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

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

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

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

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

Résultats de l'étude

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

Tableau 9 : Efficacité dans le cancer du sein métastatique

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

- a. Valeur *p* obtenue par test CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) stratifié selon 1^{re} intention vs > 1^{re} intention; **p* < 0,05
- b. Intervalle de confiance binominal de 95 % pour le taux de réponse.

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

Tableau 10 : Temps avant progression de la tumeur

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

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

IC = Intervalle de confiance.

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

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

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

Tableau 11 : Survie sans maladie

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

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

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

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

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

Tableau 12 : Survie des patientes

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

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

IC = intervalle de confiance.

- Valeur *p* tirée du test de Mantel-Haenszel. * $p < 0,050$.
- Intervalle de confiance à 95 % pour le temps médian avant décès.

Cancer métastatique du pancréas

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

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

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

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

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

Le principal paramètre d'efficacité était la survie globale (SG). Les principaux paramètres secondaires étaient la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse globale (TRG), tous deux évalués par examen radiologique indépendant centralisé, à l'insu, selon lignes directrices RECIST (Version 1.0). Les résultats pour la survie globale, la survie sans progression et le taux de réponse globale sont présentés au **Error! Reference source not found.**

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

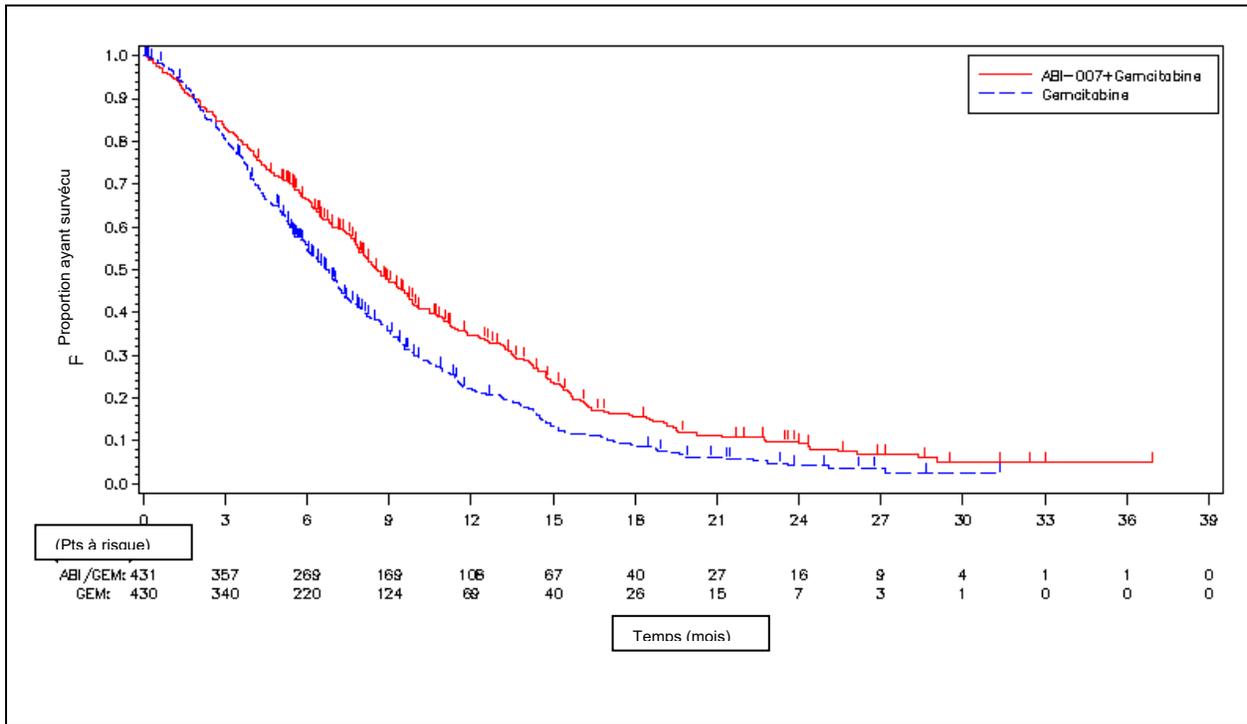
	ABRAXANE (125 mg/m²) et gemcitabine (n = 431)	Gemcitabine (n = 430)
Survie globale		
Nombre de décès, n (%)	333 (77)	359 (83)
Survie médiane globale (mois)	8,5	6,7
RR (IC à 95 %) ^a , valeur <i>p</i> ^b	0,72 (0,62, 0,83), < 0,0001	
Survie sans progression^c		
Décès ou progression, n (%)	277 (64)	265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

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

- Le risque relatif associé et l'IC à 95 % sont estimés à l'aide du modèle de risques proportionnels de Cox stratifié.
- La valeur *p* se fonde sur le test log-rank stratifié selon la région géographique (Amérique du Nord vs autres), les scores de Karnofsky (de 70 à 80 vs de 90 à 100) et la présence de métastases hépatiques (oui vs non).
- Selon l'évaluation de l'examen radiologique indépendant
- La valeur *p* concerne le rapport des taux de réponse et se fonde sur le test du chi carré.

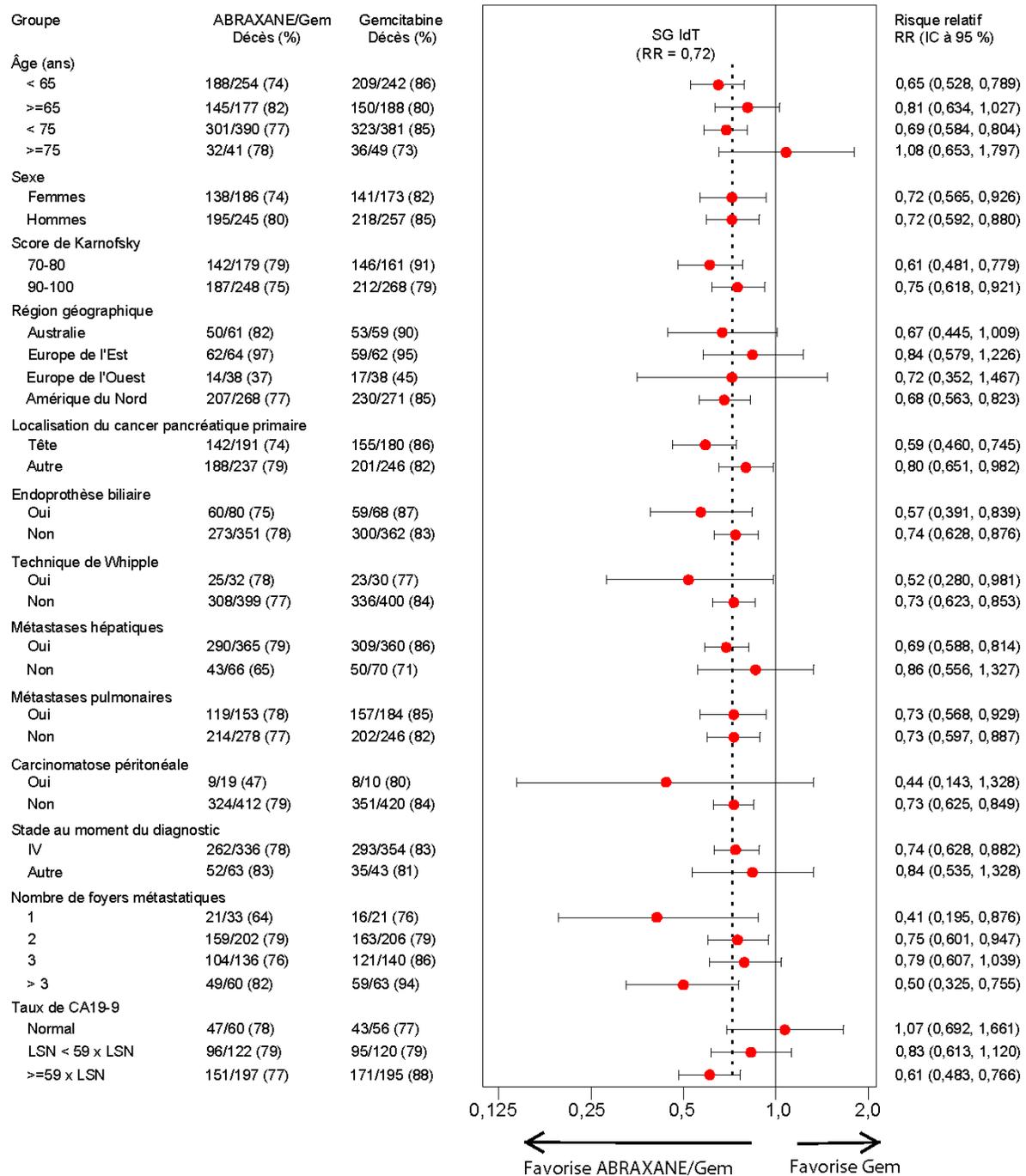
On a noté une amélioration statistiquement significative de la SG chez les patients traités par ABRAXANE/gemcitabine vs gemcitabine seule, avec une augmentation de 1,8 mois de la SG médiane, une réduction globale de 28 % du risque de décès et une amélioration de 59 % de la survie à un an. La courbe de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

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



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

Figure 2 : Graphique en forêt pour la survie globale



15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Études à dose unique : Une atrophie/dégénérescence testiculaire a été observée dans les études de toxicologie à dose unique chez les animaux qui ont reçu le paclitaxel en particules lié à l'albumine à des doses moins élevées que la dose recommandée chez l'humain; les doses étaient de 54 mg/m² chez les rongeurs et de 175 mg/m² chez les chiens.

À une dose de 175 mg/m² chez les chiens, ABRAXANE a causé des symptômes gastro-intestinaux temporaires tardifs, de l'œdème, la vasculite et une augmentation des numérations leucocytaires.

Études à doses répétées : Dans le cadre d'une étude de toxicité à doses répétées menée chez les rats (0, 60, 120, 180 mg/m²; i.v.; 6 fois à intervalle de 5 jours pendant 30 jours), des anomalies dégénératives irréversibles du système nerveux, des yeux et des organes reproducteurs mâles ont été observées à des doses ≥ 120 mg/m². L'exposition systémique à 120 mg/m² chez le rat a été similaire à l'exposition chez l'être humain au schéma posologique cliniquement recommandé. Une DSENO n'a pas été établie puisque la toxicité a été observée à toutes les doses de manière dose-dépendante.

Une dégénérescence testiculaire a été observée chez les singes qui ont reçu le paclitaxel en particules lié à l'albumine à une dose de 108 mg/m² trois fois par semaine, qui est environ le tiers de l'exposition chez l'être humain au schéma posologique cliniquement recommandé.

Cancérogénicité :

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

Génotoxicité :

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

L'administration de paclitaxel en poudre pour suspension injectable à des rats aux jours 7 à 17 de la gestation à raison de 6 mg/m² (environ 2 % de la dose quotidienne maximum recommandée chez l'humain en mg/m²) a donné lieu à une embry- et foeto-toxicité, comme en témoignent la mortalité intra-utérine, l'accroissement des résorptions (par un facteur allant jusqu'à 5 fois), la réduction du nombre de rejets et de fœtus vivants, la réduction de la masse corporelle fœtale, et l'augmentation des anomalies fœtales. Les anomalies fœtales comprenaient des malformations des tissus mous et du squelette, telles qu'exophtalmie, rétine repliée, microphthalmie et dilatation des ventricules cérébraux. Une faible incidence de malformations des tissus mous et du squelette a également été observée à la dose de 3 mg/m² (environ 1 % de la dose quotidienne maximum recommandée chez l'humain en mg/m²). La DSENO était de 3 mg/m². Une toxicité maternelle a été observée à une dose ≥ 6 mg/m². Une tératogénicité a été observée à des doses de 6 à 12 mg/m² et une mortalité fœtale a été observée à une dose ≥ 4 mg/kg/jour.

L'administration de paclitaxel en poudre pour suspension injectable à des rats mâles à raison de 42 mg/m² sur une base hebdomadaire (environ 16 % de l'exposition quotidienne maximum recommandée chez l'humain en mg/m²) pendant 11 semaines avant l'accouplement avec des rates non traitées a donné lieu à une réduction significative de la fertilité, accompagnée d'une baisse des taux de grossesses et d'une augmentation des avortements chez les femelles fécondées. Les doses exprimées en mg/m² correspondent aux mg de paclitaxel dans ABRAXANE. Une faible incidence d'anomalies du squelette et des tissus fœtaux mous a aussi été observée avec les doses de 3 et de 12 mg/m²/semaine lors de cette étude (environ 1 à 5 % de l'exposition quotidienne maximum recommandée chez l'humain en mg/m²). Des lésions gastrointestinales et une réduction de la taille des organes reproducteurs des mâles ont été observée aux autopsies prévues chez des rats moribonds ou décédés.

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **ABRAXANE®** pour suspension injectable

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

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre ABRAXANE. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'ABRAXANE.

Mises en garde et précautions importantes

- ABRAXANE doit être prescrit seulement par un professionnel de la santé qui a de l'expérience avec les médicaments anticancéreux. ABRAXANE ne doit pas être remplacé par des produits contenant le paclitaxel ni remplacer l'un de ces produits.
- ABRAXANE peut causer les effets secondaires suivants s'il est pris en association avec un médicament appelé gemcitabine :
 - **Septicémie** (infection du sang). Le risque est plus élevé si vous êtes atteints d'un cancer du pancréas ou avez des problèmes du système biliaire.
 - **Pneumonite** (infection du tissu pulmonaire), qui, dans certains cas, peut entraîner le décès. Votre professionnel de la santé surveillera vos poumons pendant le traitement.
 - **Troubles sanguins**, comme une dépression médullaire (faible nombre de globules blancs et/ou rouge ou de plaquettes). Vous ne devez pas recevoir ABRAXANE si votre nombre de globules blancs est très faible. Votre professionnel de la santé surveillera votre nombre de globules blancs.

Consultez le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » ci-dessous pour en savoir plus sur ces effets secondaires et sur d'autres effets secondaires graves.

- Patients âgés de 65 ans et plus : Il existe un risque plus élevé d'effets secondaires comme le saignement de nez, la diarrhée, la déshydratation, la fatigue et l'enflure. Les patients âgés de 75 ans et plus présentent un risque plus élevé d'effets secondaires comme la perte d'appétit, la déshydratation, les troubles sanguins et du système nerveux. Votre professionnel de la santé décidera si ABRAXANE vous convient.

Pourquoi ABRAXANE est-il utilisé?

ABRAXANE est utilisé pour traiter les cancers suivants qui se sont propagés à d'autres parties du corps :

- cancer du sein; et
- cancer du pancréas, lorsqu'il est traité en association avec un médicament appelé gemcitabine.

Comment ABRAXANE agit-il?

ABRAXANE est un type de traitement anticancéreux appelé chimiothérapie. ABRAXANE peut interrompre la division et la prolifération cellulaires de sorte que les cellules cancéreuses sont éventuellement détruites. En revanche, les cellules normales peuvent aussi être affectées par ABRAXANE, ce qui occasionne des effets secondaires. (Voir « Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ABRAXANE? » ci-après.)

Quels sont les ingrédients dans ABRAXANE?

Ingrédient médicamenteux : Paclitaxel

Ingrédient non médicamenteux : Albumine humaine

ABRAXANE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Poudre lyophilisée pour suspension : 100 mg

Ne prenez pas ABRAXANE si :

- votre nombre de globules blancs dans le sang est très faible
- vous êtes allergique au paclitaxel, à l'un des autres ingrédients du médicament ou de son contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ABRAXANE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous éprouvez un engourdissement ou des picotements aux membres;
- si vous avez des antécédents de maladie pulmonaire interstitielle, d'allergies multiples, de toux chronique ou d'essoufflement;
- si vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques, des évanouissements (syncopes) ou des battements cardiaques irréguliers;
- si vous avez des problèmes de foie ou de reins.

Autres mises en garde à connaître :

Troubles cardiaques : ABRAXANE peut causer des troubles du rythme cardiaque. Votre professionnel de la santé surveillera votre rythme cardiaque au moyen d'un électrocardiogramme (ECG).

Réactions d'hypersensibilité (allergie) : ABRAXANE peut causer des réactions allergiques graves, notamment des réactions anaphylactiques, qui peuvent entraîner le décès.

Troubles du système nerveux : ABRAXANE peut causer des engourdissements, des picotements ou une sensation de brûlure au visage, aux mains ou aux pieds. Avisez votre professionnel de la santé si vous présentez ces symptômes.

Troubles oculaires : ABRAXANE pourrait causer des troubles oculaires. Avisez votre professionnel de la santé si vous présentez une vision trouble ou vous avez de la difficulté à voir. Il surveillera votre santé oculaire.

Consultez le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » ci-dessous pour en savoir plus sur ces effets secondaires et sur d'autres effets secondaires graves.

Grossesse, allaitement et fertilité :

Femmes :

- ABRAXANE peut nuire à l'enfant à naître.
- Évitez de devenir enceinte pendant que vous prenez ABRAXANE. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception très efficace pendant le traitement par ABRAXANE et pendant au moins 6 mois suivant l'administration de la dernière dose d'ABRAXANE.
- Si vous êtes enceinte, pouvez l'être ou prévoyez le devenir, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ABRAXANE.
- Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte ou vous pensez que vous pourriez l'être pendant le traitement par ABRAXANE.
- N'allaites pas pendant que vous prenez ABRAXANE.
- ABRAXANE peut nuire à votre capacité d'avoir un enfant.

Hommes :

- Évitez de concevoir un enfant pendant le traitement par ABRAXANE et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.
- Utilisez une méthode de contraception efficace pendant le traitement par ABRAXANE.
- ABRAXANE peut nuire à votre capacité de concevoir un enfant. Discutez avec votre professionnel de la santé des options qui s'offrent à vous pour concevoir un enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : ABRAXANE peut causer de la fatigue, de la faiblesse ou un malaise. Attendez de savoir comment vous réagissez à ABRAXANE avant de conduire ou d'effectuer des tâches qui peuvent exiger une attention particulière.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ABRAXANE :

- les médicaments contre les infections fongiques comme le kétoconazole
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (antibiotiques) comme l'érythromycine et la rifampicine
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression comme la fluoxétine et le millepertuis
- les médicaments utilisés pour abaisser le taux de cholestérol comme le gemfibrozil
- les médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins comme le clopidogrel
- les médicaments utilisés pour traiter les brûlures d'estomac comme la cimétidine
- les médicaments contre les infections par le VIH comme le ritonavir, le saquinavir, l'indinavir, le nelfinavir, l'éfavirenz et la névirapine
- les médicaments utilisés pour prévenir les convulsions comme la carbamazépine et la phénytoïne
- le pamplemousse, les oranges de Séville et la carambole

Comment prendre ABRAXANE :

- Un professionnel de la santé vous administrera ABRAXANE.

- La poudre est d'abord mélangée à une solution. Cette solution vous est administrée dans une veine (par voie intraveineuse).

Dose habituelle :

- La dose que vous recevrez dépendra de votre maladie et sera mesurée en fonction de votre masse corporelle.
 - Pour le traitement du cancer du sein : ABRAXANE est injecté dans une veine pendant 30 minutes toutes les 3 semaines.
 - Pour le traitement du cancer du pancréas : ABRAXANE est injecté dans une veine de 30 à 40 minutes aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de traitement de 28 jours. Vous serez également traité par un autre médicament, la gemcitabine. Ce médicament vous est administré dans une veine. Votre professionnel de la santé déterminera la dose et le calendrier d'administration.
- Votre professionnel de la santé peut réduire votre dose, interrompre le traitement pendant une certaine période ou recommander que vous arrêtiez complètement le traitement. Cela peut se produire si vous présentez des effets secondaires graves.

Surdosage :

On ne connaît aucun antidote contre le surdosage par ABRAXANE.

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ABRAXANE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

ABRAXANE doit être administré selon un calendrier fixe. Parlez à votre professionnel de la santé si vous avez omis de vous présenter à un traitement.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ABRAXANE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ABRAXANE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Perte de cheveux
- Fatigue, faiblesse
- Plaie à la bouche ou aux lèvres
- Sécheresse de la gorge ou du nez
- Infection fongique dans la bouche
- Douleur dans les articulations, les muscles et les os
- Constipation
- Déshydratation
- Difficulté à avaler
- Saignement de nez
- Changements touchant les ongles
- Éruption cutanée, démangeaison de la peau
- Confusion
- Changement d'humeur, dépression, difficulté à dormir
- Étourdissements

ABRAXANE peut causer des résultats d'analyses de sang anormaux. Votre professionnel de la santé effectuera des analyses de sang pendant votre traitement. Les résultats de ces analyses indiqueront à votre professionnel de la santé les effets d'ABRAXANE sur votre sang, votre cœur, votre foie, votre pancréas et vos reins.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Troubles sanguins (faible nombre de globules blancs et/ou rouges ou de plaquettes) : sensation de fatigue ou de faiblesse, teint pâle, ecchymoses ou saignements durant plus longtemps qu'à l'habitude si vous vous blessez, fièvre, frissons		X	
Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, douleur à l'estomac, nausées, vomissements, ballonnements, selles sanguinolentes	X		
COURANT			
Troubles cardiaques : battements cardiaques rapides, palpitations, battements cardiaques irréguliers, douleur à la poitrine, difficulté à respirer, évanouissements, faible pression artérielle, enflure et douleur à une partie du corps, douleur, sensibilité ou enflure dans un bras ou une jambe, peau rouge ou chaude, picotements ou engourdissements, teint pâle, douleur ou spasme musculaire		X	
Réactions au point d'injection : formation de cloques, démangeaisons, douleur, rougeur, dommages graves à la peau, sensibilité, chaleur dans la région autour de l'injection		X	
Troubles rénaux : nausées, vomissements, fièvre, enflures aux extrémités, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, diminution ou augmentation du		X	

débit urinaire, sang dans l'urine, éruption cutanée, gain de poids (causé par la rétention de liquide), perte d'appétit, résultats anormaux aux analyses de sang, changements de l'état mental			
Pneumonite (infection du tissu pulmonaire) : essoufflement, toux, fatigue, perte d'appétit, perte de poids involontaire		X	
Septicémie (infection du sang) : fièvre ou étourdissements, frissons, température corporelle élevée ou très basse, peu ou pas d'urine, faible pression artérielle, palpitations, respiration rapide, battements cardiaques rapides		X	
Troubles du système nerveux : engourdissement, picotements ou sensation de brûlure au visage, aux mains ou aux pieds		X	
PEU COURANT			
Accidents vasculaires cérébraux (saignement ou caillot sanguin dans le cerveau) : engourdissement soudain, faiblesse ou picotements dans le visage, les bras ou les jambes, en particulier sur un côté du corps, maux de tête soudains, vision trouble, difficulté à avaler ou à parler, ou léthargie, étourdissements, évanouissements, vomissements, difficulté à comprendre, difficulté à marcher et perte d'équilibre		X	
RARE			
Hypersensibilité (réaction allergique) : évanouissements, étourdissements, essoufflement, douleur à la poitrine			X
TRÈS RARE			
Syndrome de lyse tumorale (mort rapide et soudaine des cellules cancéreuses causée par le traitement) : absence de miction, faiblesse musculaire importante,			X

perturbations du rythme cardiaque et convulsions			
FRÉQUENCE INCONNUE			
Troubles oculaires : vision trouble, perte de vision dans un œil, sensibilité accrue des yeux à la lumière, douleur ou rougeur oculaire, enflure et démangeaison des paupières, diminution de la netteté de la vision, irritation oculaire, veines oculaires obstruées		X	
Réactions cutanées graves : fièvre, éruption cutanée grave, enflure des ganglions lymphatiques, symptômes pseudogrippaux, cloques et desquamation (peau qui pèle) pouvant apparaître à l'intérieur et autour de la bouche, du nez, des yeux, des parties génitales et s'étendre à d'autres régions du corps, peau et yeux jaunes, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne dans la poitrine, sensation de soif, besoin d'uriner moins souvent, urines moins abondantes		X	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

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 comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 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.

Entreposage :

- Votre professionnel de la santé conservera ABRAXANE pour vous.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'ABRAXANE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>, le site Web du fabricant <https://www.bms.com/ca/fr>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-463-6267.

Ce dépliant a été rédigé par Bristol-Myers Squibb Canada, Montréal, Canada H4S 0A4.

Dernière révision : 8 mars, 2024