

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

<sup>Pr</sup> **PACLitaxel INJECTABLE, USP**

(paclitaxel)  
Injection à 6 mg/mL

Agent antinéoplasique

**Mylan Pharmaceuticals ULC**  
85, chemin Advance  
Etobicoke, ON  
M8Z 2S6

**Date de révision :**  
Le 17 mai, 2021

N° de contrôle de la présentation : 251159

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	22
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	25
SURDOSAGE.....	28
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	29
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	31
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	31
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	32
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>33</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	33
ÉTUDES CLINIQUES .....	34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	42
TOXICOLOGIE .....	43
RÉFÉRENCES .....	52
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>57</b>

Pr **PACLitaxel INJECTABLE, USP**

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique</b>
Intraveineuse	Solution pour injection, 6 mg/mL	Acide citrique anhydre, huile de ricin de Polyoxyl 35, alcool déshydraté <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes Posologiques, Composition et Conditionnement.</i>

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

Le **paclitaxel injectable, USP** est indiqué, en monothérapie ou en association avec un autre médicament, dans :

- le traitement du cancer de l'ovaire, du sein, ou du poumon.
- le sarcome de Kaposi associé au sida

**Cancer de l'ovaire**

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

**Cancer du sein**

- Traitement adjuvant du cancer du sein avec atteinte des ganglions administré après le traitement d'association standard. Lors de l'étude clinique, on a observé un effet favorable global sur la survie en l'absence de maladie et sur la survie, toutes causes confondues, dans la population totale de sujets atteints d'une tumeur positive ou négative en récepteurs. Toutefois, les données disponibles (suivi médian de 30 mois) ont démontré spécifiquement un effet bénéfique seulement chez les sujets présentant une tumeur négative en récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. (Voir **RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES - Études cliniques**).
- Traitement de deuxième intention du cancer métastatique du sein, après échec du traitement standard.

### **Cancer du poumon**

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

### **Sarcome de Kaposi**

- Traitement du sarcome de Kaposi associé au sida, au stade avancé, qui est réfractaire au traitement par une anthracycline liposomiale.

## **CONTRE-INDICATIONS**

- Chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité graves au paclitaxel ou aux formulations contenant du Cremophor® EL (huile de ricin polyoxyéthylrique).
- Chez les patients présentant initialement une neutropénie grave (<1 500 cellules/mm<sup>3</sup>) et chez ceux présentant un sarcome de Kaposi associé au sida, qui présentent, initialement et par la suite, un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1 000 cellules/mm<sup>3</sup>.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Mises en garde et précautions graves**

- Doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la chimiothérapie des néoplasies (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**).
- Le paclitaxel injectable devrait être administré sous forme de perfusion diluée.
- Les patients devraient être prétraités par des corticostéroïdes, des antihistaminiques et des antagonistes H<sub>2</sub> (voir la rubrique **Sensibilité/résistance** ci-dessous)
- Il ne faut pas administrer ce médicament aux patients dont le taux initial des polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1 500 cellules/mm<sup>3</sup> (voir la rubrique **Hématologie** ci-dessous).

### **Généralités**

Paclitaxel doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans les agents chimiothérapeutiques anticancéreux.

Il faut éviter tout contact du concentré non dilué avec des dispositifs ou du matériel en PVC plastifié destinés à la préparation des solutions de perfusion. Afin de réduire l'exposition du patient au plastifiant DEHP [di-(2-éthylhexyl)phtalate] qui peut provenir de tubulures ou d'un sac de perfusion en PVC, il faudrait de préférence entreposer les solutions diluées de **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** dans des flacons (de verre ou de polypropylène) ou dans

des sacs en plastique (de polypropylène ou de polyoléfine) et les administrer par des tubulures à revêtement de polyéthylène.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Voir la section **TOXICOLOGIE** sous **RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**.

Seconds cancers primitifs : Des cas de leucémie myéloïde aiguë (LMA) et de syndrome myélodysplasique ont été signalés dans des rapports de pharmacovigilance.

### **Appareil cardiovasculaire**

On a signalé des cas d'hypotension, d'hypertension et de bradycardie au cours de l'administration de paclitaxel; les patients sont habituellement asymptomatiques et leur état ne nécessite généralement pas de traitement. Dans les cas graves, le médecin traitant peut décider d'interrompre ou d'abandonner les perfusions de paclitaxel. Il est conseillé de surveiller fréquemment les signes vitaux, particulièrement pendant la première heure de perfusion de **PACLITAXEL INJECTABLE, USP**. La surveillance cardiaque continue n'est pas nécessaire, sauf pour les patients qui présentent des anomalies de conduction graves (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Des anomalies graves de la conduction cardiaque ont été signalées chez moins de 1 % des patients, au cours du traitement par le paclitaxel. Si un patient présente des anomalies importantes de la conduction pendant l'administration de l'agent, on devrait lui administrer le traitement approprié et exercer une surveillance continue par électrocardiographie au cours d'un traitement ultérieur par le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP**.

### **Conduite et utilisation de machines**

Étant donné que le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** contient de l'éthanol (alcool absolu), il faudrait tenir compte de ses effets possibles, y compris ceux sur le SNC.

### **Appareil digestif**

On a signalé des cas de mucosite sévère, lesquels ont commandé une réduction de la dose administrée (voir les sections **EFFETS INDÉSIRABLES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Des cas de colite pseudomembraneuse ont été signalés chez des patients qui ne suivaient pas d'antibiothérapie concomitante. Une telle réaction doit être prise en compte dans l'établissement du diagnostic différentiel en cas de diarrhée sévère ou persistante survenant pendant ou peu après le traitement par le paclitaxel (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Système endocrinien/métabolisme**

On a signalé des cas de syndrome de lyse tumorale dans des rapports de pharmacovigilance.

### **Hématologie**

Le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** ne doit pas être administré aux patients dont le taux initial des polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1 500 cellules/mm<sup>3</sup> (voir **CONTRE-INDICATIONS**). La myélosuppression (qui se manifeste principalement par une neutropénie) est fonction de la dose et du schéma d'administration; cette toxicité limite la dose utilisée. Les taux de neutrophiles atteignent leurs nadirs après un médian de 11 jours. Afin de surveiller l'apparition d'une toxicité médullaire, on recommande d'effectuer des numérations globulaires périphériques fréquentes chez tous les patients qui reçoivent du **PACLITAXEL INJECTABLE, USP**. Il ne faut pas administrer d'autres cures de **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** avant que les polynucléaires neutrophiles et les plaquettes ne reviennent à des taux > 1 500 cellules/mm<sup>3</sup> et > 100 000 cellules/mm<sup>3</sup>, respectivement. Si une neutropénie grave (< 500 cellules/mm<sup>3</sup>) se manifeste pendant une cure par le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP**, on recommande de réduire de 20 % la dose des cures suivantes. Chez les patients atteints d'une infection au VIH avancée et exposés à un mauvais risque de présenter un sarcome de Kaposi associé au sida, on peut amorcer le traitement par le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP**, à la dose recommandée pour cette maladie, et le répéter si le taux de polynucléaires neutrophiles est d'au moins 1 000 cellules/mm<sup>3</sup>. (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

#### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

Certaines données révèlent une augmentation de la toxicité du paclitaxel lorsqu'il est administré à des patients présentant des taux d'enzymes hépatiques élevés. Le risque de toxicité, en particulier de myélosuppression de grade III ou IV, peut être plus élevé chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Il faut administrer le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** avec prudence aux patients présentant un dysfonctionnement hépatique modéré à grave; dans ces cas, il faudrait adapter les doses (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

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

Les réactions au point d'injection, incluant des réactions secondaires à l'extravasation, ont été habituellement bénignes et ont inclus la douleur, l'érythème, la sensibilité, une coloration anormale de la peau ou l'œdème. Ces réactions ont été observées plus fréquemment lors de la perfusion de 24 heures que lors de celle de trois heures. La récurrence des réactions cutanées là où une extravasation s'est déjà produite, c'est-à-dire une « rechute » lors de l'administration du paclitaxel à un point d'injection différent, a été rarement signalée.

On a rarement observé des épisodes plus graves tels que la phlébite, la cellulite, l'induration, l'exfoliation cutanée, la nécrose et la fibrose lors du suivi continu sur l'innocuité après la commercialisation du paclitaxel. Dans certains cas, une réaction au point d'injection s'est manifestée au moment d'une perfusion prolongée ou de sept à dix jours plus tard.

Présentement, il n'existe pas de traitement particulier pour les réactions d'extravasation. Étant donné le risque d'extravasation, il est recommandé de surveiller étroitement le point de perfusion pour déceler toute infiltration au cours de l'administration du médicament.

### **Système nerveux :**

Bien que la neuropathie périphérique soit fréquente, l'apparition d'une symptomatologie grave est inhabituelle. On recommande, dans les cas de neuropathie grave, une réduction de 20 % de la dose de **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** pendant tous les traitements ultérieurs (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé et traitées en première intention, l'administration de paclitaxel en perfusion sur 3 heures en association avec le cisplatine pourrait entraîner une fréquence plus élevée de neurotoxicité sévère par comparaison aux patientes recevant le paclitaxel suivi du cisplatine. Lors de l'administration concomitante de paclitaxel et d'un composé de platine, p. ex., le cisplatine, le paclitaxel doit être administré en premier.

Le paclitaxel injectable contient 396 mg/mL d'éthanol (alcool absolu); il faudrait donc tenir compte des effets possibles de l'éthanol (alcool absolu), y compris ceux sur le SNC. Les enfants peuvent être plus sensibles que les adultes aux effets de l'éthanol (alcool absolu); voir **Populations particulières - Enfants**).

### **Yeux**

On a signalé des cas de réduction de l'acuité visuelle des suites d'un œdème maculaire cystoïde (OMC) pendant le traitement par le paclitaxel tout comme avec d'autres taxanes (voir **Effets indésirables observés après la commercialisation**). La plupart des cas d'OMC se sont résorbés après l'arrêt du traitement par le taxane. Les patients atteints d'une déficience visuelle pendant le traitement par le paclitaxel devraient subir un examen ophtalmologique complet. On doit cesser le traitement par le paclitaxel si le diagnostic d'OMC est confirmé.

### **Sensibilité/résistance**

**Le paclitaxel injectable devrait être administré sous forme de solution diluée pour perfusion. Avant d'administrer le paclitaxel injectable, il faudrait traiter les patients avec des corticostéroïdes, des antihistaminiques et des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> (comme la dexaméthasone, la diphenhydramine et la cimétidine ou la ranitidine) pour réduire au minimum les réactions d'hypersensibilité (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).**

**L'anaphylaxie et des réactions graves d'hypersensibilité, caractérisées par la dyspnée et l'hypotension nécessitant un traitement, l'angio-œdème ou l'urticaire généralisée, se sont manifestées chez environ 2 % des patients qui ont reçu du paclitaxel injectable. Ces réactions sont probablement à médiation histaminique. Bien que rares, des réactions d'issue fatale sont survenues malgré l'administration d'une prémédication. En présence d'une réaction d'hypersensibilité grave, il faut interrompre immédiatement la perfusion de paclitaxel; le patient ne doit plus recevoir d'autres cures par ce médicament (voir EFFETS INDÉSIRABLES).**

Le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** ne doit pas être administré aux patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité graves aux produits contenant du Cremophor® EL (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Des symptômes bénins comme les bouffées vasomotrices, les réactions cutanées, la dyspnée, l'hypotension ou la tachycardie ne dictent pas l'interruption du traitement. Toutefois, en cas de réactions graves comme l'hypotension nécessitant un traitement, la dyspnée nécessitant l'administration de bronchodilatateurs, l'angio-œdème ou l'urticaire généralisée, il faut arrêter immédiatement l'administration de **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** et assurer un traitement symptomatique vigoureux.

### **Santé sexuelle**

**Fertilité** : Les hommes doivent demander conseil sur la cryoconservation de sperme avant d'entreprendre un traitement par le paclitaxel en raison d'un risque d'infertilité.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes** : Le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** peut s'avérer nocif pour le fœtus, s'il est administré à une femme enceinte. Le paclitaxel a été embryotoxique et fœtotoxique chez les lapines et a diminué la fertilité chez les rates. On n'a effectué aucune étude chez la femme enceinte. On devrait recommander aux femmes en âge de procréer d'éviter la grossesse pendant le traitement par le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP**. Si le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** est administré pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant son traitement par ce médicament, on devrait informer la patiente des risques possibles.

**Femmes qui allaitent** : On ne sait pas si le paclitaxel est excrété dans le lait humain. On devrait interrompre l'allaitement pendant toute la durée du traitement par le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP**.

**Enfants** : L'innocuité et l'efficacité du paclitaxel chez les enfants n'ont pas été établies. Au cours d'une étude clinique, on a signalé des cas de toxicité du système nerveux central (SNC) (rarement d'issue fatale) chez des enfants ayant reçu le paclitaxel par perfusion intraveineuse pendant trois heures, à des doses allant de 350 mg/m<sup>2</sup> à 420 mg/m<sup>2</sup>. La toxicité est vraisemblablement attribuable à la dose élevée d'éthanol contenu dans l'excipient du paclitaxel injectable, administré en perfusion de courte durée. L'utilisation concomitante d'antihistaminiques peut exacerber cet effet. Bien qu'un lien direct avec le paclitaxel ne puisse être écarté, lorsqu'on évalue l'innocuité du paclitaxel chez cette population de patients, on doit tenir compte du fait que des doses élevées ont été administrées lors de cette étude (plus du double de la dose recommandée chez l'adulte).

**Personnes âgées** : Aucune donnée n'est disponible.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

Il ne faut pas administrer le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** aux patients dont le taux initial des polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1 500 cellules/mm<sup>3</sup> (<1 000 cellules/mm<sup>3</sup>)

dans le cas des patients atteints du sarcome de Kaposi). La myélodépression (surtout la neutropénie) dépend de la dose et des intervalles posologiques et représente la toxicité limitant la dose dans le cadre d'un traitement. La médiane d'atteinte du nadir des polynucléaires neutrophiles a été de 11 jours. Il faut évaluer fréquemment les numérations globulaires tout au long du traitement par le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP**. Il ne faut pas entreprendre des cures ultérieures de **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** avant que les polynucléaires neutrophiles et les plaquettes ne reviennent à des taux  $>1\ 500\ \text{cellules}/\text{mm}^3$  ( $>1\ 000\ \text{cellules}/\text{mm}^3$  dans le cas des patients présentant un sarcome de Kaposi) et  $>100\ 000\ \text{cellules}/\text{mm}^3$ , respectivement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

### Aperçu des effets indésirables

La fréquence et la gravité des réactions indésirables sont généralement similaires chez les patients recevant le paclitaxel pour le traitement du cancer de l'ovaire, du sein ou du poumon non à petites cellules. La myélosuppression a été l'effet indésirable le plus fréquent et le plus important du paclitaxel. La neutropénie a été dépendante de la dose et du schéma posologique et a été, en général, rapidement réversible.

Les cas de fièvre ont été fréquents (12 % de toutes les cures). Des épisodes d'infection sont survenus chez 30 % de tous les patients et dans 9 % de toutes les cures; ces épisodes (incluant la septicémie, la pneumonie et la péritonite) ont été d'issue fatale chez 1 % de tous les patients. On a observé chez 20 % des patients une chute de la numération plaquettaire ( $<100\ 000\ \text{cellules}/\text{mm}^3$ ) au moins une fois pendant la durée du traitement. L'anémie (hémoglobine  $<11\ \text{g}/\text{dL}$ ) a été observée chez 78 % de tous les patients, mais elle n'a été grave (hémoglobine  $<8\ \text{g}/\text{dL}$ ) que chez 16 % d'entre eux. On n'a observé aucun lien constant entre la dose ou l'intervalle posologique et la fréquence d'anémie.

On a observé des réactions d'hypersensibilité dans 20 % de toutes les cures et chez 41 % de tous les patients. Ces réactions ont été graves chez moins de 2 % des patients et dans 1 % des cures et sont généralement survenues au cours de la première heure de perfusion du paclitaxel. Les symptômes le plus fréquemment observés lors de ces réactions graves étaient la dyspnée, les bouffées vasomotrices, les douleurs thoraciques et la tachycardie.

Au cours des trois premières heures de perfusion, on a noté une hypotension chez 12 % de tous les patients et dans 3 % de toutes les cures administrées. On a observé une neuropathie périphérique chez 60 % de tous les patients (3 % des cas étaient graves) et chez 52 % (2 % des cas étaient graves) des patients n'ayant pas de neuropathie antérieure. La neuropathie périphérique a entraîné l'abandon du traitement par le paclitaxel chez 1 % de tous les patients.

Soixante pour cent de tous les patients traités par un seul agent ont manifesté de l'arthralgie ou de la myalgie; 8 % d'entre eux ont connu des symptômes graves. L'alopécie a été observée chez presque tous les patients. On a signalé des cas de nausées et de vomissements, de diarrhée et de mucosite chez 52, 38 et 31 % de tous les patients, respectivement. Ces manifestations ont habituellement été de légères à modérées. Chez les patients présentant au départ une fonction hépatique normale, on a noté une élévation de 7, 22 et 19 %, respectivement, des concentrations de bilirubine, de phosphatase alcaline et d'AST (SGOT).

### **Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques d'un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques permettent de déterminer le type d'effets indésirables liés au médicament et d'établir des taux approximatifs.*

La fréquence et la gravité des effets secondaires entre les patients recevant le paclitaxel pour le traitement du cancer de l'ovaire, le cancer du sein, le cancer des poumons non à petites cellules ou un sarcome de Kaposi étaient généralement semblables, mais il est possible que les patients atteints d'un sarcome de Kaposi associé au sida présentent plus souvent une grave toxicité hématologique, des infections ou une neutropénie fébrile. On doit réduire l'intensité de la dose chez ces patients et fournir des soins de soutien. (Voir **ESSAIS CLINIQUES : Sarcome de Kaposi associé au sida**).

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

**Tableau 1 - La fréquence des réactions indésirables provenant d'études cliniques sur le cancer de l'ovaire et le cancer du sein menées chez des patientes traitées par le paclitaxel en monothérapie à des doses se situant entre 135 et 300 mg/m<sup>2</sup>/jour en perfusion pendant 3 ou 24 heures.**

	135 à 300 mg/m <sup>2</sup> % de patientes N=812	175 mg/m <sup>2</sup> % de patientes N=181

		135 à 300 mg/m <sup>2</sup> % de patientes N=812	175 mg/m <sup>2</sup> % de patientes N=181
<u>Moelle osseuse</u>			
Neutropénie	< 2 000/mm <sup>3</sup>	90	87
	< 500/mm <sup>3</sup>	52	27
Leucopénie	< 4 000/mm <sup>3</sup>	90	86
	< 1 000/mm <sup>3</sup>	17	4
Thrombocytopénie	< 100 000/mm <sup>3</sup>	20	6
	< 50 000/mm <sup>3</sup>	7	1
Anémie	< 11 g/dL	78	62
	< 8 g/dL	16	6
Infections		30	18
Saignements		14	9
Transfusions de culots globulaires		25	13
Transfusions de culots globulaires (valeurs initiales normales)		12	6
Transfusions de plaquettes		2	0
<u>Hypersensibilité</u>			
Toutes réactions confondues		41	40
Réactions graves		2	1
<u>Appareil cardiovasculaire</u>			
Bradycardie (3 premières heures de perfusion)		3	3
Hypotension (3 premières heures de perfusion)		12	11
Épisodes graves		1	2
<u>Anomalies électrocardiographiques</u>			
Toutes les patientes		23	13
Patientes présentant des valeurs initiales normales		14	8
<u>Neuropathie périphérique</u>			
Tous symptômes confondus		60	64
Symptômes graves		3	4
<u>Myalgie/arthralgie</u>			
Tous symptômes confondus		60	54
Symptômes graves		8	12
<u>Appareil gastro-intestinal</u>			
Nausées et vomissements		52	44
Diarrhée		38	25
Inflammation de la muqueuse		31	20
<u>Alopécie</u>			
		87	93

	<b>135 à 300 mg/m<sup>2</sup> % de patientes N=812</b>	<b>175 mg/m<sup>2</sup> % de patientes N=181</b>
<u>Fonction hépatique (patientes présentant des valeurs initiales normales)</u>		
Élévations de la bilirubine	7	4
Élévations de la phosphatase alcaline	22	18
Élévations de l'AST	19	18
<u>Réactions au point d'injection</u>	13	4

Lors d'une vaste étude randomisée, on a comparé l'innocuité de l'association paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> pendant 24 heures)/cisplatine (75 mg/m<sup>2</sup>) à celle de l'association cyclophosphamide / cisplatine chez 410 patients (dont 196 ont reçu du paclitaxel). L'association du paclitaxel avec une platine n'a entraîné aucune modification d'importance clinique du profil d'innocuité du médicament lorsqu'on administre les doses recommandées.

Les données sur l'innocuité ont été recueillies chez 3 121 patientes participant à l'étude de phase III portant sur le traitement adjuvant du cancer du sein. Les effets indésirables qu'ont manifestés les patientes ayant reçu le paclitaxel, après le cyclophosphamide et la doxorubicine, a été similaire à celui observé dans l'analyse des données regroupées provenant de 812 patientes traitées par le paclitaxel en monothérapie dans le cadre de dix études cliniques.

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

Sauf indication contraire, les données suivantes sur l'innocuité proviennent d'études cliniques de phase III menées chez 62 patientes souffrant d'un cancer de l'ovaire et chez 119 souffrant d'un cancer du sein, qui recevaient une dose de 175 mg/m<sup>2</sup>, administrée en perfusion pendant trois heures. Tous les sujets ont reçu une prémédication visant à réduire les risques de réactions d'hypersensibilité. Les données provenant de ces études cliniques montrent que le paclitaxel, administré à cette dose et selon ce schéma, est bien toléré. La myélosuppression et la neuropathie périphérique ont été les principaux effets indésirables du paclitaxel, liés à la dose. La neutropénie a été moins fréquente lorsque le paclitaxel a été administré en perfusion sur trois heures plutôt que sur 24 heures. En général, elle a été rapidement réversible et ne s'est pas aggravée lors des expositions cumulatives. Quant aux symptômes neurologiques, leur fréquence augmente avec les expositions répétées.

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

### **SARCOME DE KAPOSÍ associé au SIDA**

Au tableau suivant, on indique la fréquence des réactions indésirables graves chez 85 patients présentant un sarcome de Kaposi, qui ont été traités par le paclitaxel en monothérapie, selon deux régimes posologiques différents.

**Fréquence<sup>a</sup> des réactions indésirables graves\* lors des études portant sur le sarcome de Kaposi associé au sida**

	Pourcentage de patients	
	Étude CA139-174 135/3 <sup>b</sup> /3 semaines (n = 29)	Étude CA139-281 100/3 <sup>b</sup> /2 semaines (n = 56)
<u>Moelle osseuse</u>		
Neutropénie < 2,000/mm <sup>3</sup>	100	95
< 500/mm <sup>3</sup>	76	35
Thrombocytopénie < 100,000/mm <sup>3</sup>	52	27
< 50,000/mm <sup>3</sup>	17	5
Anémie < 11 g/dL	86	73
< 8 g/dL	34	25
Neutropénie fébrile	55	9
<u>Infections opportunistes</u>		
L'une ou l'autre	76	54
Cytomégalovirus	45	27
Herpès	38	11
<i>Pneumocystis carinii</i>	14	21
<i>M. avium intracellulare</i>	24	4
Candidose œsophagienne	7	9
Cryptosporidiose	7	7
Méningite cryptococcique	3	2
Leucoencéphalopathie	—	2
<u>Réaction d'hypersensibilité<sup>c</sup></u>		
Tous les types	14	9
<u>Appareil cardiovasculaire</u>		
Hypotension	17	9
Bradycardie	3	—
<u>Neuropathie périphérique</u>		
Tous les types	79	46
Grave**	14	16
<u>Myalgie/Arthralgie</u>		
Tous les types	93	48
Grave**	14	16

	Pourcentage de patients	
	Étude CA139-174 135/3 <sup>b</sup> /3 semaines (n = 29)	Étude CA139-281 100/3 <sup>b</sup> /2 semaines (n = 56)
<u>Appareil gastro-intestinal</u>		
Nausées et vomissements	69	70
Diarrhée	90	73
Mucosite	45	20
<u>Reins (élévation des taux de créatinine)</u>		
Tous les types	34	18
Grave**	7	5
<b>Abandon dû à une toxicité médicamenteuse</b>	7	16

<sup>a</sup> D'après l'analyse de la cure qui a été la plus mal tolérée.

<sup>b</sup> Dose de paclitaxel en mg/m<sup>2</sup>/durée de perfusion en heures.

<sup>c</sup> Tous les patients ont reçu une prémédication.

\* Pertinent sur le plan clinique et (ou) probablement relié

\*\* Pour que l'épisode soit considéré comme grave, la toxicité doit être de stade III, au minimum.

Comme le montre le tableau ci-dessus, la toxicité a été plus prononcée lors de l'étude portant sur le paclitaxel à 135 mg/m<sup>2</sup>, administré toutes les 3 semaines, que lors de celle portant sur le paclitaxel à 100 mg/m<sup>2</sup>, administré toutes les 2 semaines. Notamment, la neutropénie grave (76 % vs 35 %), la neutropénie fébrile (55 % vs 9 %) et les infections opportunistes (76 % vs 54 %) ont été plus fréquentes lors de l'administration de la première dose, du premier schéma posologique. On devrait prendre en considération les différences entre les deux études sur le plan de la majoration des doses et de l'usage de facteurs de croissance hématopoïétiques, tels que décrits ci-dessous. (Voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE ÉTUDES CLINIQUES : Sarcome de Kaposi associé au sida).

### Réactions indésirables selon l'appareil ou le système

Sauf indication contraire, les renseignements qui suivent portent sur une base de données globale sur l'innocuité regroupant dix études cliniques auxquelles ont participé 812 patients présentant des tumeurs solides et qui ont été traités par un seul agent, le paclitaxel. On y décrit également les toxicités plus graves ou celles qui se sont manifestées plus fréquemment chez des patients souffrant d'un cancer de l'ovaire ou d'un cancer du poumon non à petites cellules n'ayant pas reçu de traitement antérieur, et qui ont pris le paclitaxel en association avec le cisplatine ou chez des patients atteints d'un cancer du sein qui ont reçu le paclitaxel après un traitement adjuvant par la doxorubicine et le cyclophosphamide ou chez les patients présentant un sarcome de Kaposi associé au sida. La manifestation de ces toxicités revêtait une différence importante sur le plan clinique chez ces populations. De plus, on a signalé de rares épisodes après la commercialisation

de cet agent ou lors d'autres études cliniques.

La fréquence et la gravité des réactions indésirables ont été généralement les mêmes que celles observées chez tous les patients recevant du paclitaxel injectable. Toutefois, chez les patients présentant un sarcome de Kaposi associé au sida, la toxicité hématologique, les infections et la neutropénie fébrile peuvent être plus fréquentes et plus graves. Ces patients doivent recevoir un traitement à une plus faible dose et des soins de soutien. On ne décrit plus loin que les toxicités observées chez les patients présentant un sarcome de Kaposi ou dont la gravité a été plus grande chez cette population de patients, ainsi que celles s'étant révélées bien plus différentes sur le plan clinique chez ces patients.

### **Réactions hématologiques**

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

Lorsque le paclitaxel a été administré à des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, à une dose de 175 mg/m<sup>2</sup>, pendant trois heures, en association avec le cisplatine, comparativement au groupe témoin recevant le cyclophosphamide et le cisplatine, l'incidence de neutropénie grave ou de neutropénie fébrile a été similaire dans les deux groupes.

Dans le cadre de l'étude *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), l'administration concomitante du paclitaxel et du cisplatine à des patients souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules, a été associée à une incidence de neutropénie (grade IV) de 74 % (paclitaxel à 135 mg/m<sup>2</sup>, pendant 24 heures plus le cisplatine) et de 65 % (paclitaxel à 250 mg/m<sup>2</sup>, pendant 24 heures plus le cisplatine et le G-CSF) comparativement à une incidence de 55% chez les patients qui ont reçu l'association cisplatine/étoposide. On a observé beaucoup moins de cas de neutropénie de grade IV lors des études *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) (28 %) et CA139-208 (45 %) chez les patients recevant le paclitaxel à 175 mg/m<sup>2</sup>, pendant trois heures plus le cisplatine (sans G-CSF).

Les cas de fièvre ont été fréquents (12 % de toutes les cures de traitement). Des épisodes d'infection sont survenus chez 30 % de tous les patients et dans 9 % de toutes les cures; ces épisodes (incluant la septicémie, la pneumonie et la péritonite) ont été d'issue fatale chez 1 % de tous les patients. Lors d'une étude de seconde intention de phase III portant sur le cancer de l'ovaire, on a signalé des épisodes d'infection chez 20 % des patientes ayant reçu une dose de

135 mg/m<sup>2</sup> et chez 26 % de celles ayant reçu une dose de 175 mg/m<sup>2</sup> en perfusion, pendant trois heures. Les infections des voies urinaires et les infections des voies respiratoires supérieures ont été les complications infectieuses le plus fréquemment signalées. Parmi les patients immunodéprimés, atteints d'une infection avancée au VIH et qui sont exposés à un mauvais risque de présenter un sarcome de Kaposi associé au sida, 61 % ont signalé au moins une infection opportuniste. On recommande d'administrer un traitement de soutien, incluant un G-CSF, aux patients ayant des antécédents de neutropénie grave (**voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

On a observé chez 20 % des patients une chute de la numération plaquettaire (< 100 000 cellules/mm<sup>3</sup>), au moins une fois pendant la durée du traitement; 7 % ont présenté une numération plaquettaire < 50 000 cellules/mm<sup>3</sup>, au moment où leur nadir était au plus bas. On a signalé des épisodes d'hémorragie dans 4 % de toutes les cures et chez 14 % de tous les patients, mais la plupart des épisodes hémorragiques étaient localisés et leur fréquence n'a pas été reliée à la dose ou l'intervalle posologique du paclitaxel. Lors de l'étude de seconde intention de phase III portant sur le cancer de l'ovaire, on a signalé des épisodes d'hémorragie chez 10 % des patientes qui avaient reçu le médicament à l'étude; toutefois, aucune des patientes traitées par une perfusion de trois heures n'a reçu de transfusions de plaquettes. Lors de l'étude auxiliaire portant sur le cancer du sein, l'incidence de thrombocytopénie grave et de transfusions de plaquettes a augmenté en fonction des doses plus élevées de doxorubicine.

L'anémie (hémoglobine < 11 g/dL) a été observée chez 78 % de tous les patients, mais elle n'a été grave (hémoglobine < 8 g/dL) que chez 16 % d'entre eux. On n'a observé aucun lien constant entre la dose ou l'intervalle posologique et la fréquence d'anémie. Parmi les patients présentant au départ des taux normaux d'hémoglobine, 69 % sont devenus anémiques au cours de l'étude, mais seulement 7 % étaient gravement atteints. Des transfusions de culots globulaires ont été nécessaires chez 25 % de tous les patients et chez 12 % de ceux qui avaient initialement des taux normaux d'hémoglobine.

#### Réactions d'hypersensibilité

Tous les patients ont reçu une prémédication avant de prendre le paclitaxel (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). La fréquence et la gravité des réactions d'hypersensibilité n'ont pas été modifiées par la dose ou l'intervalle posologique du paclitaxel. Lors de l'étude de seconde intention de phase III, portant sur le cancer de l'ovaire, la perfusion d'une durée de trois heures n'a pas été associée à une hausse accrue des réactions d'hypersensibilité par rapport à la perfusion d'une durée de 24 heures. On a observé des réactions d'hypersensibilité dans 20 % de toutes les cures et chez 41 % de toutes les patientes. Ces réactions ont été graves chez moins de 2 % des patientes et dans 1 % des cures. Aucune réaction grave n'a été observée après la troisième cure et les symptômes graves sont généralement survenus au cours de la première heure de perfusion du paclitaxel. Les symptômes le plus fréquemment observés lors de ces réactions graves étaient la dyspnée, les bouffées vasomotrices, les douleurs thoraciques et la tachycardie. Les réactions d'hypersensibilité mineures les plus fréquentes étaient les bouffées

vasomotrices (28 %), le rash (12 %), l'hypotension (4 %), la dyspnée (2 %), la tachycardie (2 %) et l'hypertension (1 %). La fréquence des réactions d'hypersensibilité est restée relativement stable au cours de toute la durée du traitement.

### **Appareil cardiovasculaire**

Au cours des trois premières heures de perfusion, on a noté l'hypotension chez 12 % de tous les patients et dans 3 % de toutes les cures administrées. Une bradycardie s'est aussi manifestée chez 3 % de tous les patients et dans 1 % de toutes les cures. Lors de l'étude de seconde intention de phase III portant sur le cancer de l'ovaire, ni la dose ni l'intervalle posologique n'ont eu d'effet sur la fréquence de l'hypotension et de la bradycardie. Ces modifications des signes vitaux n'ont entraîné la plupart du temps aucun symptôme et n'ont pas dicté de traitement particulier ni l'arrêt du traitement. La fréquence de l'hypotension et de la bradycardie n'a pas été influencée par un traitement préalable à l'anthracycline.

Des épisodes cardiovasculaires importants, possiblement reliés au paclitaxel, sont survenus chez environ 1 % de tous les patients. Ces épisodes incluaient les syncopes, les anomalies du rythme cardiaque, l'hypertension et la thrombose veineuse. Un patient souffrant d'une syncope et ayant été traité par le paclitaxel à une dose de 175 mg/m<sup>2</sup> pendant 24 heures a manifesté une hypotension progressive, puis est décédé. Les arythmies ont inclus la tachycardie ventriculaire asymptomatique, le pouls bigéminisé et un bloc auriculoventriculaire total dictant l'installation d'un stimulateur cardiaque. L'incidence d'épisodes de 3<sup>e</sup> degré ou plus a été de 13 % (dose de 135 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel pendant 24 heures plus le cisplatine), de 12 % (dose de 250 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel pendant 24 heures plus le cisplatine et le G-CSF) et de 6 % (dose de 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel pendant trois heures plus le cisplatine) lorsque le paclitaxel a été administré avant le cisplatine à des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules à un stade avancé. L'incidence a été similaire chez les groupes témoins ne recevant pas le paclitaxel.

L'augmentation apparente du nombre d'épisodes cardiovasculaires chez les patients souffrant de cancer du poumon non à petites cellules comparativement aux patientes souffrant d'un cancer du sein ou de l'ovaire est possiblement liée aux différences notées relativement aux facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients atteints d'un cancer du poumon.

Au départ, les anomalies électrocardiographiques étaient courantes chez les patients. Les anomalies de l'ÉCG au cours de l'étude n'ont habituellement pas entraîné de symptômes, n'ont pas limité la dose et n'ont nécessité aucune intervention. On a observé ces anomalies chez 23 % de tous les patients. Chez les patients présentant un ÉCG normal avant l'admission à l'étude, 14 % ont présenté un tracé anormal pendant l'étude. Les modifications électrocardiographiques le plus souvent signalées ont été des anomalies de la repolarisation non spécifique, une bradycardie sinusale, une tachycardie sinusale et des extrasystoles. Chez les patients dont l'ÉCG initial était normal, un traitement antérieur par des anthracyclines n'a pas influencé la fréquence des anomalies.

On a rarement signalé des cas d'infarctus du myocarde. L'insuffisance cardiaque

(dysfonctionnement cardiaque et réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ou insuffisance ventriculaire) a été habituellement observée chez des patients qui avaient reçu d'autres agents chimiothérapeutiques, notamment des anthracyclines (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### Systeme nerveux

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

La fréquence de neuropathie périphérique s'est accrue en fonction des doses cumulatives. Les symptômes neurologiques ont été observés chez 27 % des patients après la première cure de traitement et chez 34 à 51 % des patients de la deuxième à la dixième cure. La neuropathie périphérique a entraîné l'abandon du traitement par le paclitaxel chez 1 % de tous les patients. Les symptômes sensoriels se sont habituellement améliorés ou ont disparu dans les mois qui ont suivi l'abandon du traitement par le paclitaxel injectable. L'incidence des symptômes neurologiques n'a pas augmenté dans le sous-groupe de patients qui avaient reçu un traitement antérieur par le cisplatine. Des neuropathies préexistantes résultant des traitements préalables n'ont pas constitué une contre-indication au traitement par le paclitaxel. Lors de l'étude Intergroup portant sur le traitement de première intention du cancer des ovaires (*Intergroup first-line ovarian carcinoma study*), le traitement par le paclitaxel à une dose de 175 mg/m<sup>2</sup> en perfusion sur 3 heures, suivi du cisplatine à 75 mg/m<sup>2</sup>, a entraîné une incidence et une aggravation accrues de la neurotoxicité (qui s'est manifestée par des épisodes neuromoteurs et neurosensoriels) comparativement au traitement comprenant le cyclophosphamide à 750 mg/m<sup>2</sup>, suivi du cisplatine à 75 mg/m<sup>2</sup>, à savoir 87 % (dont 21 % des cas étaient graves) et 52 % (dont 2 % des cas étaient graves), respectivement. Lors de l'étude GOG portant sur le traitement de première intention du cancer des ovaires (*GOG first-line ovarian carcinoma study*), le traitement par le paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> sur 24 heures), suivi du cisplatine à 75 mg/m<sup>2</sup>, a entraîné une incidence de neurotoxicité (qui s'est manifestée par une neuropathie périphérique) similaire à celle observée lors du traitement comprenant le cyclophosphamide à 750 mg/m<sup>2</sup>, suivi du cisplatine à 75 mg/m<sup>2</sup>, à savoir 25 % (dont 3 % des cas étaient graves) et 20 % (aucun cas n'était grave), respectivement. Les résultats d'une étude croisée comparative des études Intergroup et GOG portant sur la neurotoxicité laissent supposer que lorsque le paclitaxel est administré en association avec le cisplatine à 75 mg/m<sup>2</sup>, l'incidence de neurotoxicité grave est plus fréquente à une dose de 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel, perfusée sur 3 heures (21 %) qu'à une dose de 135 mg/m<sup>2</sup>, perfusée sur 24 heures (3 %). L'administration du paclitaxel, suivie de celle du cisplatine, a entraîné une incidence plus élevée de neurotoxicité grave chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, que chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire ou du sein recevant le paclitaxel en monothérapie. On a noté des symptômes neurosensoriels graves chez

13 % des patients souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules recevant une dose de 135 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel perfusée pendant 24 heures, suivie du cisplatine à 75 mg/m<sup>2</sup> et chez 8 % de ceux recevant l'association cisplatine-étoposide.

### **Arthralgie/myalgie**

On n'a observé aucun lien constant entre la dose ou l'intervalle posologique du paclitaxel et la fréquence ou la gravité des cas d'arthralgie et de la myalgie. Soixante pour cent de tous les patients traités par un seul agent ont manifesté de l'arthralgie ou de la myalgie; 8 % d'entre eux ont connu des symptômes graves. Les symptômes ont habituellement été passagers, sont survenus deux ou trois jours après l'administration du paclitaxel et ont disparu dans les jours qui ont suivi. La fréquence et la gravité des symptômes musculosquelettiques ont été les mêmes pendant toute la durée du traitement.

### **Alopécie**

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

### **Appareil gastro-intestinal**

On a signalé des cas de nausées et de vomissements, de diarrhée et de mucosite chez 52, 38 et 31 % de tous les patients, respectivement. Ces manifestations ont habituellement été de légères à modérées. La mucosite a été dépendante du schéma posologique et elle est survenue plus fréquemment lors de la perfusion d'une durée de 24 heures que lors de celle d'une durée de trois heures.

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

Chez les patients exposés à un mauvais risque de présenter un sarcome de Kaposi associé au sida, respectivement 69 %, 79 % et 28 % ont signalé des nausées et vomissements, de la diarrhée et une inflammation de la muqueuse. Le tiers des patients présentant un sarcome de Kaposi souffraient de diarrhée avant le début de l'étude.

### **Fonction hépatique**

Aucun lien n'a été établi entre les anomalies de la fonction hépatique et la dose ou l'intervalle posologique du paclitaxel. Chez les patients présentant au départ une fonction hépatique normale, on a noté une élévation de 7, 22 et 19 %, respectivement, des concentrations de bilirubine, de phosphatase alcaline et d'AST (TGO). Il n'existe aucune preuve que le paclitaxel, administré en perfusion pendant trois heures à des patients présentant une légère anomalie de la

fonction hépatique, entraîne une exacerbation du dysfonctionnement hépatique. L'exposition prolongée au paclitaxel n'a pas été associée à une toxicité hépatique cumulative.

### **Fonction rénale**

Parmi les patients qui ont reçu le paclitaxel pour traiter un sarcome de Kaposi, cinq présentaient une toxicité rénale de stade III ou IV. Un patient chez lequel on soupçonnait une néphropathie due au VIH de stade IV a dû abandonner le traitement. Les quatre autres ont manifesté une insuffisance rénale accompagnée d'élévations réversibles des taux de créatinine sérique.

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

Les réactions au point d'injection, incluant des réactions secondaires à l'extravasation, ont été habituellement légères et ont inclus la douleur, l'érythème, la sensibilité, une coloration anormale de la peau ou l'œdème. Ces réactions ont été observées plus fréquemment lors de la perfusion de 24 heures que lors de celle de trois heures.

Présentement, il n'existe pas de traitement spécifique pour les réactions d'extravasation. Étant donné le risque d'extravasation, il est recommandé de surveiller étroitement le point de perfusion pour déceler toute infiltration au cours de l'administration du médicament.

### **Autres**

On a observé des changements passagers de la peau dus aux réactions d'hypersensibilité reliées au paclitaxel, mais aucune autre toxicité cutanée n'a été associée de façon marquée à l'administration du paclitaxel. Les changements au niveau des ongles (altération de la pigmentation ou couleur anormale du lit unguéal) ont été rares (2 %). On a signalé des cas d'œdème chez 21 % de tous les patients (17 % de ces patients ne présentaient pas d'œdème au départ). Seulement 1 % des patients ont manifesté un œdème grave et aucun de ces patients n'a dû abandonner le traitement. L'œdème a été le plus souvent local et relié à la maladie. On a observé des cas d'œdème dans 5 % de toutes les cures chez les patients dont l'état était normal au départ. De plus, l'incidence d'œdème n'a pas augmenté pendant la durée de l'étude.

Au cours d'une étude de phase III portant sur une dose de 135 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel, administrée pendant 24 heures, en association avec le cisplatine en traitement de première intention du cancer de l'ovaire, on a signalé l'asthénie chez 17 % des patientes, soit une incidence beaucoup plus élevée que celle de 10 % observée chez le groupe témoin recevant le cyclophosphamide et le cisplatine.

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

**Appareil cardiovasculaire :** On a rarement signalé des cas d'infarctus du myocarde.

**Appareil gastro-intestinal :** De rares cas d'entérocolite neutropénique (typhlite), malgré l'administration concomitante de G-CSF, ont aussi été notés chez les patients traités par le paclitaxel en monothérapie et en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques.

**Réactions au point d'injection** : La récurrence des réactions cutanées au point d'une extravasation antérieure, c'est-à-dire une « rechute » lors de l'administration du paclitaxel à un point d'injection différent, a été rarement signalée.

**Système nerveux** : À l'exclusion de la neuropathie périphérique, on a rarement signalé des épisodes neurologiques graves après l'administration du paclitaxel (< 1 %); il s'agissait de crises épileptiques tonico-cloniques, d'ataxie et d'encéphalopathie.

**Appareil respiratoire** : On a signalé des cas rares de pneumopathie radique chez les patients qui recevaient une radiothérapie concomitante.

### **Effets indésirables observés après la commercialisation**

**Carcinogénèse, mutagenèse et seconds cancers primitifs** : Des cas de leucémie myéloïde aiguë et de syndrome myélodysplasique ont été signalés.

**Appareil cardiovasculaire** : On a signalé de rares cas de fibrillation auriculaire et de tachycardie supraventriculaire lors du suivi sur l'innocuité postcommercialisation du paclitaxel. De très rares cas de cardiomyopathie ont été signalés.

**Système endocrinien/métabolisme** : On a signalé des cas de syndrome de lyse tumorale.

**Appareil gastro-intestinal** : On a également signalé de rares cas d'occlusion intestinale, de perforation de l'intestin, de pancréatite, de colite ischémique et de déshydratation lors du suivi sur l'innocuité postcommercialisation du paclitaxel.

**Troubles généraux et affections au point d'administration** : Des cas d'asthénie et de malaise ont été signalés lors du suivi continu sur l'innocuité post-commercialisation du paclitaxel.

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

**Réactions d'hypersensibilité** : De rares cas de frissons et de dorsalgies associés aux réactions d'hypersensibilité ont été signalés lors du suivi sur l'innocuité postcommercialisation du paclitaxel.

**Infection et infestations** : Des cas de colite pseudomembraneuse ont été signalés.

**Réactions au point d'injection** : On a rarement observé des épisodes plus graves, tels que la phlébite, la cellulite, l'induration, l'exfoliation cutanée, la nécrose et la fibrose lors du suivi sur l'innocuité postcommercialisation du paclitaxel. Dans certains cas, une réaction au point d'injection s'est manifestée au moment d'une perfusion prolongée ou une semaine à dix jours plus tard.

**Appareil locomoteur et tissu conjonctif** : Des cas de lupus érythémateux disséminé et de sclérodermie ont été signalés.

**Système nerveux** : Lors du suivi sur l'innocuité postcommercialisation du paclitaxel, on a signalé de rares cas de neuropathie autonome entraînant un iléus paralytique et une neuropathie motrice, d'où une faiblesse distale mineure. Des troubles au niveau du nerf optique et (ou) de la vue (scotome scintillant) ont également été signalés, particulièrement chez les patients qui ont reçu des doses dépassant celles recommandées. Ces effets ont généralement été réversibles. Toutefois, on a signalé, dans la documentation portant sur les troubles de la vue, de rares cas évoquant des risques de lésions permanentes au nerf optique. Après la commercialisation du médicament, des cas d'ototoxicité (perte auditive et acouphènes) ont été signalés.

**Yeux :** On a signalé des cas de réduction de l'acuité visuelle des suites d'un œdème maculaire cystoïde (OMC) pendant le traitement par le paclitaxel tout comme avec d'autres taxanes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Selon un certain nombre de cas documentés dans la littérature, une association entre l'OMC et le paclitaxel est considérée comme étant raisonnablement bien établie. Les caractéristiques spécifiques à cette entité clinique comprennent l'absence de perméabilité vasculaire sans autres facteurs de précipitation, et, dans la plupart des cas, un effet positif à l'arrêt du traitement.

**Appareil respiratoire, thorax et médiastin :** De rares cas d'insuffisance respiratoire, de pneumonie interstitielle, de fibrose pulmonaire et d'embolie pulmonaire ont été signalés en tant qu'effets indésirables dans le cadre de la pharmacovigilance.

**Peau et tissus sous-cutanés :** De rares cas d'anomalies de la peau, causées par des rechutes liées à la radiothérapie, ainsi que des cas de rash maculopapulaire, de prurit, de syndrome de Stevens-Johnson, d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, d'érythème polymorphe et de dermatite exfoliatrice ont été signalés lors du suivi sur l'innocuité post-commercialisation du paclitaxel.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicamenteuses importantes

- On devrait administrer le paclitaxel pour injection avant le cisplatine lors du traitement d'association (voir la rubrique **Interactions avec d'autres médicaments**).
- La prudence est de mise si l'on administre le paclitaxel pour injection en concomitance avec des substrats connus, des inducteurs ou des inhibiteurs des isoenzymes 2C8 et 3A4 du cytochrome P450 (voir la rubrique **Interactions avec d'autres médicaments**).

### Aperçu

#### Cisplatine

Lors d'une étude de phase I, pendant laquelle on a administré une perfusion de 24 heures de paclitaxel et une perfusion de cisplatine à raison de 1 mg/min, la myélodépression a été plus importante lorsqu'on a administré le paclitaxel après le cisplatine que lorsqu'on a fait l'inverse (paclitaxel avant cisplatine). Lorsqu'on administre le paclitaxel avant le cisplatine, l'innocuité du paclitaxel reste similaire à celle qu'on observe en monothérapie. Les données pharmacocinétiques provenant de ces patients montrent une diminution de la clairance du paclitaxel d'environ 33 %, lorsque celui-ci a été administré après le cisplatine. Par conséquent, dans le cas d'un traitement d'association, on devrait administrer le paclitaxel avant le cisplatine.

### *Cimétidine*

Les effets de la prémédication de cimétidine sur le métabolisme du paclitaxel ont été étudiés; la clairance du paclitaxel n'a pas été affectée par l'administration préalable de cimétidine.

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

Le métabolisme du paclitaxel est catalysé par les isoenzymes 2C8 et 3A4 du cytochrome P450. La prudence est de mise si l'on administre le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** en concomitance avec des substrats connus, des inducteurs ou des inhibiteurs des isoenzymes 2C8 et 3A4 du cytochrome P450. *In vitro*, le métabolisme du paclitaxel en 6 $\alpha$ -hydroxypaclitaxel a été inhibé par un certain nombre d'agents (kétoconazole, vérapamil, diazépam, quinidine, dexaméthasone, cyclosporine, teniposide, étoposide, vincristine, déférasirox, triméthoprim et millepertuis), mais les concentrations utilisées ont dépassé celles mesurées *in vivo* après l'administration de doses thérapeutiques normales. La testostérone, le 17 $\alpha$ -éthinyloestradiol, l'acide rétinoïque, le montélukast et la quercétine, un inhibiteur spécifique du CYP2C8, ont également inhibé *in vitro* la formation du 6 $\alpha$ -hydroxypaclitaxel. La pharmacocinétique du paclitaxel peut aussi être altérée *in vivo* par les interactions avec des composés qui sont des substrats, des inducteurs, ou des inhibiteurs du CYP2C8 et/ou du CYP3A4.

Les interactions potentielles entre le paclitaxel, un substrat du CYP3A4, et les inhibiteurs de la protéase (ritonavir, saquinavir, indinavir, et nelfinavir), qui sont soit des substrats et/ou des inhibiteurs du CYP3A4, n'ont pas été évaluées dans le cadre d'études cliniques. Prudence et surveillance étroite de la fonction hépatique sont de mise; de plus, aucun inhibiteur de la protéase non autorisé (p.ex. sous examen) ne doit être administré avec le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP**.

### *Doxorubicine*

Les effets séquentiels caractérisés par des épisodes de neutropénie et de stomatite plus graves ont été observés lors de l'administration concomitante du paclitaxel et de la doxorubicine, lorsque le paclitaxel a été administré AVANT la doxorubicine et lorsque les temps de perfusion ont été plus longs que ceux recommandés (le paclitaxel a été administré pendant 24 heures et la doxorubicine, pendant 48 heures). Les concentrations plasmatiques de la doxorubicine (et de son métabolite actif, le doxorubicinol) peuvent augmenter lorsque paclitaxel et la doxorubicine sont administrés en association. Toutefois, les données d'une étude portant sur l'administration de la doxorubicine en bolus et du paclitaxel en perfusion de 3 heures n'indiquent aucun effet séquentiel sur la toxicité.

### **Interactions avec d'autres médicaments**

L'inclusion des médicaments dans le tableau ci-dessous se fonde sur des études ou des rapports d'interactions médicamenteuses, ou sur des possibilités d'interactions en raison de l'ampleur et de la gravité prévues de l'interaction (c'est-à-dire, les médicaments contre-indiqués).

**Tableau 2 – Interactions avec d’autres médicaments établies ou possibles**

<b>Paclitaxel</b>	<b>Réf</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Cisplatine	EC	↓ de la clairance du paclitaxel lorsque celui-ci a été administré après le cisplatine. Le risque d’insuffisance rénale pourrait être plus élevé chez les patientes atteintes d’un cancer gynécologique traitées par l’association paclitaxel-cisplatine que chez celles qui ont reçu le cisplatine en monothérapie	On devrait administrer le paclitaxel avant le cisplatine.
Cimétidine	EC	Sans effet	La clairance du paclitaxel n'a pas été affectée par l'administration préalable de cimétidine.
Kétoconazole, vérapamil, diazépam, quinidine, dexaméthasone, cyclosporine, téniposide, étoposide, vincristine, testostérone, 17 $\alpha$ -éthynyl œstradiol, acide rétinoïque, quercétine, déférasirox et triméthoprime	T	Le métabolisme du paclitaxel en 6 $\alpha$ -hydroxypaclitaxel a été inhibé	La prudence est de mise si l'on administre le paclitaxel pour injection en concomitance avec des substrats connus, des inducteurs ou des inhibiteurs des isoenzymes 2C8 et 3A4 du cytochrome P450.
Doxorubicine	T	Des épisodes de neutropénie et de stomatite plus graves	Les concentrations plasmatiques de la doxorubicine (et de son métabolite actif, le doxorubicinol) peuvent augmenter lorsque le paclitaxel pour injection et la doxorubicine sont administrés en association.

Légende : É = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

### **Interactions avec des aliments**

Les interactions avec les aliments n’ont pas été établies.

### **Interactions avec des herbes médicinales**

Les interactions potentielles ou établies avec les herbes médicinales comprennent le millepertuis.

### **Interactions avec des analyses de laboratoire**

Les interactions avec les analyses de laboratoire n’ont pas été établies.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Dose recommandée et réglage posologique**

Chez les patients présentant une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles  $< 0,5 \times 10^9 /L$  pendant au moins 7 jours), une neuropathie périphérique sévère ou une mucosite sévère, la dose doit être réduite de 20 % (**voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

#### Cancer métastatique de l'ovaire

L'administration de **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** à une dose de  $175 \text{ mg/m}^2$  pendant trois heures en association avec le cisplatine à  $75 \text{ mg/m}^2$ , toutes les trois semaines, est recommandée comme traitement principal des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade avancé. En association, le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** devrait être administré avant le cisplatine.

Chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie antérieure, la posologie recommandée est de  $175 \text{ mg/m}^2$ , administrée par voie intraveineuse pendant trois heures, toutes les trois semaines.

#### Cancer du sein

Le traitement adjuvant recommandé pour le cancer du sein avec atteinte des ganglions est le suivant : Le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** est administré à une dose de  $175 \text{ mg/m}^2$  par voie intraveineuse, sur une période de trois heures, toutes les trois semaines, à raison de quatre cures administrées après le traitement d'association standard.

Après l'échec d'une chimiothérapie initiale dans les cas de maladie métastatique ou de rechute dans les six mois suivant une chimiothérapie adjuvante, le paclitaxel, administré par voie intraveineuse à une dose de  $175 \text{ mg/m}^2$ , pendant trois heures, toutes les trois semaines, s'est avéré efficace.

#### Cancer du poumon non à petites cellules

Le traitement recommandé toutes les trois semaines consiste à administrer le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** par voie intraveineuse pendant trois heures à une dose de  $175 \text{ mg/m}^2$ , suivi du cisplatine.

Il ne faut pas entreprendre les cures ultérieures de **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** avant le rétablissement des polynucléaires neutrophiles et des plaquettes à des taux d'au moins  $1\,500 \text{ cellules/mm}^3$  et  $100\,000 \text{ cellules/mm}^3$ , respectivement. Il faut réduire la posologie de **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** de 20 % pendant les cures ultérieures chez les patients qui présentent une neutropénie grave (neutrophiles  $< 500 \text{ cellules/mm}^3$ ) ou une neuropathie périphérique pendant le traitement.

### Sarcome de Kaposi associé au sida

On a administré le paclitaxel à 135 mg/m<sup>2</sup>, par voie intraveineuse, pendant 3 heures, avec un intervalle de 3 semaines entre les cures ou à 100 mg/m<sup>2</sup>, par voie intraveineuse, pendant 3 heures, avec un intervalle de 2 semaines entre les cures (posologie : de 45 à 50 mg/m<sup>2</sup>/semaine). Lors de deux études cliniques évaluant ces schémas posologiques (voir ÉTUDES CLINIQUES : Sarcome de Kaposi associé au sida), le premier schéma posologique (135 mg/m<sup>2</sup>, toutes les 3 semaines) s'est avéré plus toxique que le deuxième. De plus, tous les patients présentant un faible indice fonctionnel ont été traités par le dernier schéma posologique (100 mg/m<sup>2</sup>, toutes les 2 semaines).

Selon la gravité de l'immunosuppression observée chez les patients atteints d'une infection au VIH au stade avancé, il est recommandé d'apporter les modifications suivantes chez ces patients.

- 1) la dose de dexaméthasone par voie orale, qui est l'un des trois médicaments administrés en prétraitement, devrait être réduite à 10 mg
- 2) le traitement par le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** devrait être initié ou répété seulement si le taux de polynucléaires neutrophiles est d'au moins 1 000 cellules/mm<sup>3</sup>
- 3) la dose de **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** lors des cures suivantes devrait être réduite de 20 %, dans le cas des patients qui ont présenté une neutropénie grave (<500 cellules/mm<sup>3</sup>, pendant au moins une semaine)
- 4) le traitement concomitant par un facteur stimulant des colonies granulocytaires (G-CSF) devrait être instauré s'il est indiqué sur le plan clinique.

### Dose oubliée

Dans le cas où une dose serait oubliée, on doit demander l'avis d'un oncologue.

### Administration

**Remarque : Il faut éviter tout contact du liquide concentré non dilué avec du matériel en PVC plastifié. Afin de réduire l'exposition du patient au plastifiant DEHP [di-(2-éthylhexyl)phtalate] qui peut être extrait au contact d'un dispositif ou d'un sac de perfusion en PVC, il faudrait de préférence entreposer les solutions diluées de paclitaxel pour injection dans des flacons (de verre ou de polypropylène) ou dans des sacs en plastique (de polypropylène ou de polyoléfine) et les administrer par des tubulures revêtues de polyéthylène.**

**Il faudrait administrer le PACLITAXEL INJECTABLE, USP par une tubulure à filtre intégré, ayant une membrane microporeuse de 0,22 micron au plus. L'utilisation de dispositifs de filtrage comme les filtres IVEX-2<sup>®</sup> munis de tubulures d'entrée et de sortie courtes revêtues de PVC n'a pas entraîné d'extraction notable de DEHP.**

**Afin de réduire le risque de réactions graves d'hypersensibilité, tous les patients devraient recevoir une prémédication avant l'administration de paclitaxel pour injection. Cette**

prémédication peut être de la dexaméthasone (ou son équivalent) à 20 mg, par voie orale, administrée environ 12 et 6 heures avant le paclitaxel injectable, de la diphenhydramine (ou son équivalent) à 50 mg, par voie intraveineuse, de 30 à 60 minutes avant le paclitaxel pour injection, et de la cimétidine à 300 mg ou de la ranitidine à 50 mg, par voie intraveineuse, de 30 à 60 minutes avant le paclitaxel pour injection.

**Précautions à prendre pendant la préparation et l'administration**

Le paclitaxel injectable est un médicament anticancéreux cytotoxique et, comme tous les autres composés qui peuvent être toxiques, il doit être manipulé avec prudence. Le port de gants est recommandé. Après une exposition topique, on a noté la manifestation de picotements, de brûlures et de rougeurs. En cas de contact de la solution de paclitaxel injectable avec la peau, il faut laver immédiatement et vigoureusement la région avec de l'eau et du savon.

En cas de contact du paclitaxel injectable avec une muqueuse, il faut bien la rincer à l'eau. On a signalé les symptômes suivants après l'inhalation de la solution : dyspnée, douleurs thoraciques, sensation de brûlures aux yeux, maux de gorge et nausées. Étant donné le risque d'extravasation, il est recommandé de surveiller étroitement le point de perfusion pour déceler toute infiltration au cours de l'administration du médicament (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

**Reconstitution :**

**Produits parentéraux :**

Volume du produit final (6 mg/mL)	Diluants courants	Volume de diluant (théorique) <sup>1</sup>	Conditionnement	Concentration finale
5 mL	Solution de chlorure de sodium à 0,9 % injectable ou Solution de dextrose à 5 % injectable	100 mL	Sacs de perfusion sans PVC (en polyoléfine) ou flacons de verre	0,3 mg/mL
20 mL				1,2 mg/mL

Avant l'ajout du médicament, calculer le volume approprié de diluant à retirer du conditionnement pour tenir compte de l'excédent de diluant dans le conditionnement et du volume de médicament à ajouter.

La solution de **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** doit être diluée avant la perfusion. Le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** doit être dilué dans une solution de chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, une solution de dextrose pour injection à 5 %, une solution de dextrose à 5 % et de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection ou une solution de dextrose à 5 % dans une

solution de Ringer pour injection, jusqu'à l'obtention d'une concentration finale de 0,3 à 1,2 mg/mL.

**Les solutions sont stables du point de vue chimique et physique pendant jusqu'à 27 heures à la température ambiante (de 15 à 30°C) et à l'éclairage de la pièce; les perfusions doivent être terminées avant que ce laps de temps soit écoulé. On a signalé de rares cas de précipitation lorsque la perfusion se prolongeait au-delà de la période de trois heures recommandée. L'agitation, les vibrations ou un secouage excessifs peuvent déclencher la précipitation, il faut donc éviter ce type de manipulation. Les dispositifs de perfusion doivent être bien rincés avec un diluant compatible avant leur utilisation.**

Après la préparation, la solution peut être trouble, caractéristique qu'on attribue à la formule du véhicule. On n'a noté aucune perte significative de la puissance au cours de la simulation d'une administration par une tubulure intraveineuse munie d'un filtre intégré (0,22 micron).

Les données recueillies sur la présence du plastifiant extractible DEHP [di-(2éthylhexyl)phthalate] montrent que son taux augmente avec le temps et la concentration lorsque les dilutions sont préparées dans des contenants de chlorure de polyvinyle (CPV). Par conséquent, l'emploi de contenants et de dispositifs d'administration en CPV plastifié n'est pas recommandé. Il faut préparer et entreposer les solutions de **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** dans des récipients de verre, de polypropylène ou de polyoléfine. Il faut utiliser des dispositifs d'administration qui ne contiennent pas de CPV, comme ceux revêtus de polyéthylène.

On ne devrait pas utiliser de dispositifs à larges bouts pointus avec les fioles de **PACLITAXEL INJECTABLE, USP**, car ils pourraient causer l'écrasement du bouchon entraînant la perte de la stérilité de la solution de **PACLITAXEL INJECTABLE, USP**.

## **SURDOSAGE**

En cas de surdosage soupçonné, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

On ne connaît pas d'antidote au surdosage par le paclitaxel. Les principales complications prévisibles du surdosage sont la myélosuppression, la neurotoxicité périphérique et l'inflammation des muqueuses. Les surdoses administrées à des enfants peuvent être associées à une toxicité aiguë par l'éthanol (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

En cas de surdosage soupçonné, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

Le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** (paclitaxel) est un antinéoplasique appartenant à la classe des antimicrotubules. Il favorise l'assemblage des microtubules en renforçant la polymérisation de la tubuline, protéine qui constitue la sous-unité des microtubules du fuseau mitotique. Cette action s'exerce même en l'absence de médiateurs normalement requis pour l'assemblage des microtubules (p. ex., l'acide guanosine triphosphorique [GTP]), donnant lieu alors à la formation de microtubules stables et non fonctionnels. Bien que le mode d'action précis du médicament ne soit pas tout à fait élucidé, on sait que le paclitaxel perturbe l'équilibre dynamique au sein du système microtubulaire et bloque le cycle cellulaire à la fin de la phase G2 et à la phase M, inhibant ainsi la réplication cellulaire et altérant le fonctionnement du tissu nerveux.

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

### Pharmacocinétique

**Tableau 3 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques du paclitaxel chez les patients ayant reçu des doses allant de 135 à 175 mg/m<sup>2</sup>, administrées en perfusion de 3 et 24 heures.**

	t <sub>1/2</sub> (h)	Clairance	Volume de distribution
Dose unique moyenne	3,0 à 52,7 h	11,6 à 24,0 L/h/m <sup>2</sup>	198 à 688 L/m <sup>2</sup>

**Absorption :** La pharmacocinétique du paclitaxel a été évaluée en fonction d'un vaste éventail de doses, allant jusqu'à 300 mg/m<sup>2</sup>, et d'intervalles de perfusion se situant entre 3 et 24 heures. Par suite de l'administration intraveineuse de paclitaxel, les concentrations plasmatiques ont présenté un déclin biphasique. Le déclin initial rapide correspond à une répartition dans les compartiments périphériques et à l'élimination du médicament. La seconde phase est due, en partie, à un écoulement relativement lent du paclitaxel des compartiments périphériques. Chez les patients ayant reçu des doses allant de 135 à 175 mg/m<sup>2</sup>, administrées en perfusion de 3 et 24 heures, les valeurs moyennes de la demi-vie terminale se sont situées entre 3 et 52,7 heures et

celles de la clairance corporelle totale, entre 11,6 et 24 L/h/m<sup>2</sup>. Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre s'est situé entre 198 et 688 L/m<sup>2</sup>, ce qui indique une importante répartition extravasculaire ou une liaison tissulaire marquée du médicament ou les deux à la fois.

Après la perfusion d'une dose de 175 mg/m<sup>2</sup> pendant 3 heures, la demi-vie terminale moyenne a été évaluée à 9,9 heures; la clairance corporelle totale moyenne a été de 12,4 L/h/m<sup>2</sup>.

Les variations du temps d'exposition systémique au paclitaxel, selon l'ASC<sub>0-∞</sub> (aire sous la courbe), dans les cures successives ont été minimales; on n'a relevé aucune preuve d'accumulation de paclitaxel à la suite de plusieurs cures.

La pharmacocinétique du paclitaxel n'est pas linéaire. On a observé une augmentation disproportionnellement notable de la C<sub>max</sub> et de l'ASC lorsque la dose est accrue, accompagnée d'une diminution apparente de la clairance corporelle totale, liée à la dose. Ces résultats sont le plus souvent observés chez les patients qui présentent des concentrations plasmatiques élevées de paclitaxel. Le processus de saturation pendant la distribution et l'élimination/le métabolisme pourrait expliquer ces résultats.

**Distribution :** Les études *in vitro* sur la liaison aux protéines sériques chez l'humain, à des concentrations de paclitaxel se situant entre 0,1 et 50 mcg/mL, nous indiquent qu'en moyenne, le médicament se lie à 89 %; la présence de cimétidine, de ranitidine, de dexaméthasone ou de diphénhydramine n'a pas affecté la liaison du paclitaxel aux protéines.

**Métabolisme :** Des études *in vitro* portant sur des microsomes hépatiques humains et des coupes biologiques ont montré que le paclitaxel a été métabolisé principalement en 6α-hydroxypaclitaxel par l'isoenzyme CYP2C8 du cytochrome P450 et en deux métabolites mineurs, le 3-*p*-hydroxypaclitaxel et le 6α, 3'-*p*-dihydroxypaclitaxel, par le CYP3A4. *In vitro*, le métabolisme du paclitaxel en 6α-hydroxypaclitaxel a été inhibé par un certain nombre d'agents (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Les effets d'un dysfonctionnement rénal ou hépatique sur l'élimination du paclitaxel n'ont pas été étudiés.

**Excrétion :** Le mode d'élimination du paclitaxel chez l'humain n'a pas été entièrement élucidé. Après l'administration par voie intraveineuse de paclitaxel, les valeurs moyennes cumulatives du médicament excrété sous forme inchangée dans l'urine se sont situées entre 1,3 et 12,7 % de la dose, ce qui indique une importante clairance non rénale. Chez cinq patients, qui ont reçu en perfusion pendant 3 heures une dose de 225 ou de 250 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel marqué, 14 % de la radioactivité a été récupérée dans l'urine et 71 % a été excrétée dans les fèces dans les 120 heures qui ont suivi. La récupération totale de la radioactivité s'est située entre 56 et 101 % de la dose. En moyenne, 5 % de la radioactivité administrée a été récupérée dans les fèces sous forme de paclitaxel et le reste, sous forme de métabolites, principalement de 6α-hydroxypaclitaxel.

## CONSERVATION ET STABILITÉ

Le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** doit être entreposé à la température ambiante (de 15 à 30°C). Garder le produit dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Une fois les fioles perforées, la solution de **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** dans les fioles de 5 mL et de 16,7 mL demeure stable pendant 28 jours à la température ambiante. La fiole de 50 mL destinée aux pharmacies doit être utilisée dans les 24 heures suivant la ponction initiale. Les solutions (mélange) sont physiquement et chimiquement stables pendant jusqu'à 27 heures à la température ambiante (15-30°) et dans des conditions d'éclairage normales; les perfusions devraient être complétées à l'intérieur de ce délai.

Les solutions pour perfusion, préparées selon les recommandations, doivent être entreposées à la température ambiante (de 15 à 30°C), au besoin seulement. Toutefois, on devrait amorcer la perfusion dans les 24 heures suivant la reconstitution.

Dans des fioles intactes réfrigérées, il peut se former un précipité qui se dissoudra si on agite légèrement la fiole ou même sans aucune agitation lorsque la solution atteint la température ambiante. La qualité du produit n'en sera pas altérée. Si la solution demeure trouble ou s'il y a présence d'un précipité insoluble, la fiole devrait être mise au rebut.

**Comme dans le cas de tous les médicaments administrés par voie parentérale, il faut, lorsque les circonstances s'y prêtent, inspecter à l'œil nu les solutions intraveineuses afin de s'assurer de leur transparence et de déceler les particules, les précipités, les changements de couleur et les fuites avant l'administration. Ne pas utiliser une solution si elle est trouble ni en présence de particules, d'un précipité, d'un changement de couleur ou de fuite. Jeter toute portion inutilisée.**

## INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il faut éviter tout contact du paclitaxel pour injection non dilué avec des dispositifs ou du matériel en PVC plastifié destinés à la préparation des solutions de perfusion (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Avant la perfusion, diluer le paclitaxel pour injection dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % injectable, une solution de dextrose à 5 % injectable, une solution de dextrose à 5 % et de chlorure de sodium à 0,9 % injectable ou une solution de dextrose à 5 % et Ringer-Lactate injectables, jusqu'à l'obtention d'une concentration finale de 0,3 à 1,2 mg/mL.

Comme dans le cas de tous les médicaments administrés par voie parentérale, il faut, lorsque les circonstances s'y prêtent, inspecter à l'œil nu les solutions intraveineuses afin de s'assurer de leur transparence et de déceler les particules, les précipités, les changements de couleur et les fuites avant l'administration.

Il faut administrer le paclitaxel pour injection à l'aide d'un dispositif à filtre intégré ayant une membrane microporeuse de 0,22 micron au plus.

Préparer le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** sous une hotte à flux laminaire vertical (enceinte de biosécurité de classe II).

Le personnel qui prépare le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** doit porter des gants en chlorure de polyvinyle, des lunettes de protection, des masques et des blouses jetables.

Toutes les aiguilles, seringues, fioles et tout autre matériel ayant pu être en contact avec le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** doivent être isolés et incinérés à 1 000°C ou plus. Les contenants scellés peuvent exploser. Les fioles intactes doivent être retournées au fabricant pour destruction. Il faut prendre les précautions qui s'imposent au moment où l'on emballe le matériel pour le transport.

Le personnel régulièrement affecté à la préparation et à la manipulation de **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** doit subir des analyses de sang tous les six mois.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** est présenté en fioles multidoses de 5 mL et de 16,7 mL et en fioles de solution en vrac de 50 mL destinées aux pharmacies, contenant 30 mg, 100 mg et 300 mg de paclitaxel, respectivement, à une concentration de 6 mg/mL. Le bouchon-pression des formats de 5 mL et 50 mL est jaune pâle, et le bouchon-pression du format de 16,7 mL est bleu pâle.

Chaque mL de **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** renferme 6 mg de paclitaxel, 2 mg d'acide citrique anhydre, 527 mg d'huile de ricin de Polyoxyl 35 et 49,7 % v/v d'alcool déshydraté.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

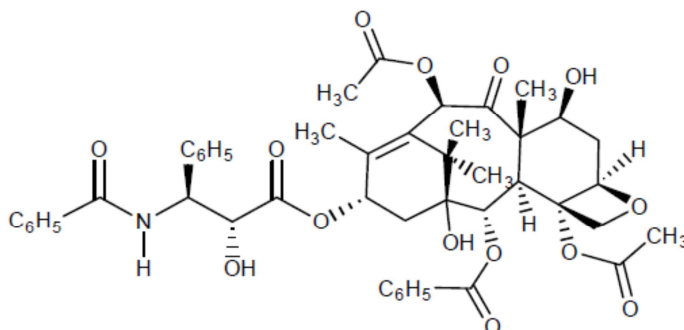
Nom propre : Paclitaxel

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

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

Masse moléculaire : 854

Formule développée :



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

## ÉTUDES CLINIQUES

### Études cliniques Cancer de l'ovaire

Organisation de l'étude	Traitements / Doses	Nombre de sujets	Population	Points d'aboutissement / Conclusion
<i>Données - traitement de première intention:</i> Étude de phase III, contrôlée, multicentrique et à répartition aléatoire, menée par le GOG, comparant le traitement par le paclitaxel (P) en association avec le cisplatine (c) à celui par le cyclophosphamide (AC) en association avec le cisplatine (c)	- 135 mg/m <sup>2</sup> de P sur 24 h + 75 mg/m <sup>2</sup> de c  - 750 mg/m <sup>2</sup> d'AC + 75 mg/m <sup>2</sup> de c	410	Maladie de stade III ou IV (> 1 cm maladie résiduelle après stadification par laparotomie ou métastases à distance) sans aucune chimiothérapie antérieure.	Chez les patientes traitées par P en association avec le cisplatine, le laps de temps sans récidence a été significativement plus long sur le plan statistique (médiane de 16,6 vs 13,0 mois, p=0,0008) et la survie médiane a été prolongée de près de un an (p=0,0002) comparativement aux patientes recevant le traitement standard.

Organisation de l'étude	Traitements / Doses	Nombre de sujets	Population	Points d'aboutissement / Conclusion
<p><i>Données - traitement de deuxième intention:</i></p> <p>Étude de phase III, multicentrique, bifactorielle et à répartition aléatoire comparant deux doses de paclitaxel (P) indépendamment des intervalles posologiques et deux intervalles posologiques indépendamment de la dose administrée</p>	<p>- 175 mg/m<sup>2</sup> de P sur 24 h</p> <p>- 175 mg/m<sup>2</sup> de P sur 3 h</p> <p>- 135 mg/m<sup>2</sup> de P sur 24 h</p> <p>- 135 mg/m<sup>2</sup> de P sur 3 h</p>	<p>407</p>	<p>Patientes qui n'ont pas répondu une chimiothérapie initiale ou ultérieure d'un cancer métastatique de l'ovaire.</p>	<p>Le taux de réponse (TR) chez les patientes recevant 175 mg/m<sup>2</sup> a été similaire celui de celles recevant 135 mg/m<sup>2</sup> : 18 % vs 14 % (p=0,28). On n'a noté aucune différence du TR lorsqu'on a comparé la perfusion sur 3 h celle sur 24 h : 15 % vs 17 % (p=0,50).</p> <p>Chez les patientes recevant 175 mg/m<sup>2</sup> de P, le laps de temps sans récurrence a été plus long que chez celles recevant 135 mg/m<sup>2</sup> : médiane de 4,2 mois vs 3,1 mois (p=0,03). Le laps de temps médian sans récurrence chez les patientes recevant la perfusion sur 3 h vs celle sur 24 h a été de 4,0 mois et de 3,7 mois, respectivement.</p> <p>La survie médiane a été de 11,6 mois chez les patientes recevant 175 mg/m<sup>2</sup> de P et de 11,0 mois chez celles recevant 135 mg/m<sup>2</sup> (p=0,92).</p> <p>La survie médiane a été de 11,7 mois chez les patientes recevant une perfusion de P sur 3 h et de 11,2 mois chez celles recevant une perfusion sur 24 h (p=0,91).</p>

*Données - traitement de première intention* : Le dossier d'effets indésirables des patientes recevant le paclitaxel en association avec le cisplatine a été similaire à celui observé lors d'études cliniques antérieures (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

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

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

## Cancer du sein

Organisation de l'étude	Traitements / doses	Nombre de sujets	Population	Points d'aboutissement / conclusion
<p><i>Étude sur le traitement adjuvant du cancer du sein :</i></p> <p>Étude de phase III, multicentrique, factorielle et à répartition aléatoire, comportant 3 volets de 2 groupes chacun, menée par les groupes d'étude CALGB, ECOG, NCCTG et SWOG, comparant un traitement adjuvant par le paclitaxel (P) à aucune chimiothérapie additionnelle à la suite de quatre cures de doxorubicine (A) et de cyclophosphamide (C)</p>	<p>600 mg/m<sup>2</sup> de C + A à des doses de</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 60 mg/m<sup>2</sup> (le 1<sup>er</sup> jour),</li> <li>- 75 mg/m<sup>2</sup> (en deux doses fractionnées, les 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> jours), ou</li> <li>- 90 mg/m<sup>2</sup> (en deux doses fractionnées, les 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> jours, en concomitance avec un traitement prophylactique de soutien par le G-CSF et la ciprofloxacine)</li> </ul> <p>toutes les 3 semaines, pendant quatre cures, et l'un des deux traitements suivants</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 175 mg/m<sup>2</sup> de P sur 3 heures, toutes les 3 semaines, pendant quatre cures additionnelles ou</li> <li>- aucune chimiothérapie additionnelle.</li> </ul> <p>Les sujets présentant des tumeurs positives recevaient le tamoxifène (20 mg par jour, pendant 5 ans); ceux qui ont subi une mastectomie segmentaire avant l'étude ont reçu une radiothérapie du sein après qu'ils se sont rétablis des toxicités liées au traitement.</p>	3170	Cancer du sein avec atteinte des ganglions, à la suite d'une mastectomie ou d'une mastectomie segmentaire avec exérèse ganglionnaire.	<p>Le suivi médian a été de 30,1 mois. Des 2 066 sujets qui présentaient une tumeur positive en récepteurs hormonaux, 93 % ont reçu le tamoxifène. Selon une analyse de type Cox-multivariable de la survie sans récurrence, chez les sujets prenant AC+P, le risque de récurrence a été réduit de 22 % par rapport à ceux prenant AC (risque [R] = 0,78, IC de 95 %, 0,67-0,91, p = 0,0022) et le risque de décès, de 26 % (R = 0,74, IC de 95 %, 0,60-0,92, p = 0,0065). Une majoration de la dose de A supérieure à 60 mg/m<sup>2</sup> n'a eu aucun effet sur la survie sans récurrence ni sur la survie globale. L'analyse des sous-populations incluant le nombre de ganglions lymphatiques positifs, la taille de la tumeur, l'état des récepteurs hormonaux et la ménopause, a montré une réduction du risque similaire à celle indiquée ci-dessus en termes de survie sans récurrence et de survie globale dans toutes les grandes sous-populations, sauf chez les sujets prenant P et ayant une tumeur positive en récepteurs, qui ont connu une réduction du risque plus faible (R = 0,92) en termes de survie sans récurrence que ceux des autres groupes.</p>

Organisation de l'étude	Traitements / doses	Nombre de sujets	Population	Points d'aboutissement / conclusion
<p><i>Après l'échec d'une chimiothérapie initiale :</i> Étude de phase III, multicentrique et à répartition aléatoire comparant deux schémas posologiques de paclitaxel (P).</p>	<p>- 175 mg/m<sup>2</sup> de P sur 3 heures - 135 mg/m<sup>2</sup> de P sur 3 heures</p>	<p>471</p>	<p>Sujets qui n'ont pas répondu à la chimiothérapie en traitement adjuvant (30 %) ou en présence de métastases (39 %) ou les deux (31 %). Au début de l'étude, 60 % présentaient une maladie symptomatique avec une altération de la performance et 73 %, des métastases viscérales.</p>	<p>Le taux de réponse globale a été de 26 % (IC de 95 % : de 22 à 30 %), avec 17 réponses complètes et 99 réponses partielles. La durée médiane de la réponse, mesurée à partir du premier jour de traitement, a été de 8,1 mois (intervalle de 3,4 à 18,1 mois). Globalement, le temps d'évolution médian a été de 3,5 mois (intervalle de 0,03 à 17,1 mois). La survie médiane a été de 11,7 mois (intervalle de 0 à 18,9 mois).</p>

*Étude sur le traitement adjuvant du cancer du sein :* Le dossier des effets indésirables des sujets recevant le paclitaxel à la suite de l'association AC a été similaire à celui observé lors d'études cliniques antérieures (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

*Après l'échec d'une chimiothérapie initiale :* En plus des résultats de l'étude de phase III décrite ci-dessus, on a utilisé les données provenant de trois études cliniques de phase II pour établir l'utilité du paclitaxel chez des sujets atteints d'un cancer métastatique du sein. Le dossier des réactions indésirables notées au cours de cette étude de phase III a été similaire à celui observé au cours d'études cliniques antérieures (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

### Cancer du poumon non à petites cellules

Organisation de l'étude	Traitements / doses	Nombre de sujets	Population	Points d'aboutissement / conclusion
Étude de phase III, multicentrique, ouverte et à répartition aléatoire, menée par le groupe d'étude ECOG, comparant deux schémas posologiques de paclitaxel (P) en association avec le cisplatine (c) au traitement par le cisplatine (c), suivi de l'administration de l'étoposide (VP)	<p>- 135 mg/m<sup>2</sup> de P sur 24 heures + 75 mg/m<sup>2</sup> de c</p> <p>- 250 mg/m<sup>2</sup> de P sur 24 heures + 75 mg/m<sup>2</sup> de c avec traitement de soutien par le G-CSF</p> <p>- 75 mg/m<sup>2</sup> de c, le 1<sup>er</sup> jour, puis, 100 mg/m<sup>2</sup> de VP, les 1<sup>er</sup>, 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> (témoins)</p>	599	Cancer du poumon non petites cellules	On a observé des différences statistiquement significatives favorisant chaque groupe prenant P plus c sur les plans du taux de réponse et du laps de temps sans récurrence. Il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives en termes de survie entre le groupe prenant P plus c et celui recevant c plus VP. Dans cette étude, le questionnaire portant sur l'évaluation fonctionnelle du poumon après le traitement antinéoplasique comprenait sept sous-échelles qui ont permis une évaluation subjective du traitement [ <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung</i> (FACT-L)]. De ces sept sous-échelles, celle des symptômes spécifiques du cancer du poumon a avantageusement l'administration de P 135 mg/m <sup>2</sup> sous forme de perfusion de 24 heures + 75 mg/m <sup>2</sup> de c. Pour tous les autres facteurs, on n'a noté aucune différence entre les groupes de traitement.

Le dossier des effets indésirables des patients recevant le paclitaxel en association avec le cisplatine a été similaire à celui observé lors d'études cliniques antérieures (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

## Sarcome de Kaposi associé au sida

Organisation de l'étude	Traitements / doses	Nombre de sujets	Population	Points d'aboutissement / conclusion
Étude CA139-174 : étude ouverte de phase II, à répartition non aléatoire, menée dans un seul centre visant à évaluer l'effet du paclitaxel (P) sur le sarcome de Kaposi associé au sida.	135 mg/m <sup>2</sup> de P en 3 heures, toutes les 3 semaines (posologie: 45 mg/m <sup>2</sup> /semaine). Si aucune toxicité limitant la dose n'avait été observée, les sujets recevaient 155 mg/m <sup>2</sup> et 175 mg/m <sup>2</sup> lors des cures suivantes. On n'a pas administré initialement des facteurs de croissance hématopoïétiques.	29	Patients présentant un sarcome de Kaposi associé au sida chez lesquels une chimiothérapie systémique était justifiée.	Le taux de réponse objective a été de 69 %, incluant deux réponses totales (RT) et 18 réponses partielles (RP). Chez 28 % de patients de plus, la maladie a pu être stabilisée. Le taux de réponse chez les patients ayant déjà reçu un traitement systémique a été de 79 % (incluant 2 RT et 13 RP). Le temps médian de réponse a été de 11,9 semaines (intervalle de 2,9 à 19 semaines). La durée médiane de la réponse a été de 7 mois (intervalle de 3,5 à 29,2 mois).
Étude CA139-281 : étude ouverte de phase II, à répartition non aléatoire, menée dans deux centres, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du paclitaxel (P) en présence d'un sarcome de Kaposi associé au sida, au stade avancé de la maladie	100 mg/m <sup>2</sup> de P en 3 heures, toutes les 2 semaines (posologie : 50 mg/m <sup>2</sup> /semaine). Les patients ont pu recevoir des facteurs de croissance hématopoïétiques avant le début du traitement par le paclitaxel ou ce traitement de soutien devrait être amorcé s'il était indiqué; la dose de paclitaxel n'a pas été majorée.	56		Le taux de réponse objective a été de 59 %, (IC de 95 % : de 45 à 77 %), incluant une réponse totale (RT) et 32 réponses partielles (RP). Chez 25 % de patients de plus, la maladie a pu être stabilisée. Le taux de réponse chez les patients ayant déjà reçu un traitement systémique a été de 55 % (incluant 22 RP). Le temps médian de réponse a été de 6,1 semaines (intervalle de 4 à 36 semaines). La durée médiane de la réponse a été de 10,4 mois (intervalle de 2,8 à plus de 18 mois).

Chez tous les patients la maladie s'était étendue ou ils étaient exposés à un mauvais risque de sarcome de Kaposi. Selon les critères de détermination du stade de l'ACTG (Groupe de recherche clinique sur le sida) s'appliquant aux patients ayant reçu au préalable un traitement systémique, 93 % des sujets étaient exposés à un mauvais risque d'évolution de la maladie (T1), 88 % ont présenté un nombre de CD4 inférieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup> (I1) et 97 % ont présenté un mauvais risque en raison de la maladie qui s'était généralisée (S1).

Tous les patients ayant participé à l'étude CA139-174 présentaient initialement un indice de Karnofsky de 80 ou de 90. Lors de l'étude CA139-281, 26 patients (46 %) présentaient initialement un indice de Karnofsky de 70 ou même inférieur.

Bien que la posologie prévue au cours des deux études ait été légèrement différente (45 mg/m<sup>2</sup>/semaine pour l'étude CA139-174 et 50 mg/m<sup>2</sup>/semaine pour l'étude CA139-281), la dose administrée a été de 38 à 39 mg/m<sup>2</sup>/semaine, lors des deux études, avec un écart similaire (de 20-24 à 51-61).

**Efficacité :** On a évalué l'efficacité du paclitaxel par la réponse tumorale cutanée selon les critères modifiés de l'ACTG et par des preuves de bienfaits cliniques chez les patients présentant six types de symptômes ou d'affections, qui sont couramment liés au sarcome de Kaposi associé au sida.

**Réponse tumorale cutanée** (selon les critères modifiés de l'ACTG) : Le taux de réponse objective a été de 63 % (IC de 95 % : de 49 % à 75 %) (37 des 59 patients) chez les patients ayant déjà reçu un traitement systémique. On a considéré qu'il y avait une réponse cutanée dès que plus de 50 % des lésions, soulevées auparavant, s'étaient aplaties.

Chez les patients ayant déjà reçu un traitement systémique, le temps médian de réponse a été de 8,1 semaines et la durée médiane de la réponse, mesurée à partir du premier jour de traitement, a été de 9,1 mois (IC de 95 % : de 6,9 à 11 mois). Le temps médian d'évolution a été de 6,2 mois (IC de 95 % : de 4,6 à 8,7 mois).

**Autres bienfaits cliniques :** La plupart des données portant sur les bienfaits ont été évaluées rétrospectivement (de telles analyses n'avaient pas été prévues dans les protocoles d'étude). Néanmoins, des descriptions cliniques et des photographies ont indiqué un effet bénéfique net chez certains patients, dont l'amélioration de la fonction pulmonaire chez les sujets ayant connu des troubles pulmonaires, une plus grande facilité de marche, la guérison des ulcères et la diminution des besoins en analgésiques chez les patients dont le sarcome de Kaposi avait touché les pieds, la cicatrisation des lésions du visage et la résorption de l'œdème chez les patients dont le sarcome de Kaposi avait touché le visage, les membres et les organes génitaux.

**Innocuité :** Les effets indésirables de paclitaxel, administré à des patients atteints d'une infection avancée au VIH et exposés à un mauvais risque de sarcome de Kaposi associé au sida, ont été

généralement similaires à ceux observés lors d'une analyse regroupée de données provenant de 812 patients présentant des tumeurs solides (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). Toutefois, chez cette population de patients immunosupprimés, on recommande l'administration d'une plus faible dose de paclitaxel et, en plus, un traitement de soutien incluant des facteurs de croissance hématopoïétiques chez les patients présentant une neutropénie grave (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Les patients présentant un sarcome de Kaposi associé au sida peuvent présenter des toxicités hématologiques plus graves que celles notées chez des patients ayant des tumeurs solides (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### *In vitro*

Le paclitaxel exerce *in vitro* une activité cytotoxique contre une vaste gamme de lignées cellulaires tumorales chez les humains et les rongeurs comprenant la leucémie, le cancer du poumon à petites cellules et autre qu'à petites cellules, le cancer du côlon, le cancer du système nerveux central, le mélanome, le cancer du rein, le cancer de l'ovaire et le cancer du sein à une  $CI_{50}$  de l'ordre nM (définie comme la concentration nécessaire pour inhiber la prolifération cellulaire à 50 % de celle de cellules témoins non traitées). Le paclitaxel bloque la réplication cellulaire vers la fin de la phase G2 ou de la phase M ou lors de ces deux phases du cycle cellulaire. De plus, le paclitaxel produit des cytosquelettes inhabituels caractérisés par des faisceaux discrets ou des microtubules et par la formation d'asters fusiformes anormaux pendant la mitose. Comme conséquence de la perturbation des microtubules cytosquelettiques, le paclitaxel inhibe un certain nombre de fonctions cellulaires comme le chimiotactisme, la migration, la prolifération, la polarisation, la formation de peroxyde d'hydrogène et l'élimination des microorganismes phagocytés.

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

### *In Vivo*

Le paclitaxel a montré une activité antitumorale contre un grand nombre de modèles tumoraux y compris les leucémies et les tumeurs solides ainsi que les xénogreffes solides chez l'humain. Le tableau qui suit présente le sommaire de l'activité du paclitaxel.

Siège de la tumeur	Forme	Voie	Activité
<b>Leucémies d'origine murine</b>			
L1210, ip	*	ip	Limite → modeste
P388, ip	*	ip	Légère
P1534, ip	*	ip	Légère → Substantielle

Siège de la tumeur	Forme	Voie	Activité
<b>Tumeurs solides d'origine murine</b>			
ADJ/PC 6, ip	*	ip	Légère
C26,ip	*	ip	Légère
B16, ip	*	ip	Modérée → potentiellement curative
M109, ip	*	ip	Modérée → potentiellement curative
M109, ip (orchestré)	**	ip	Modérée → Substantielle
M109, sc	**	sc	Modérée
M109, src	**	sc	Modérée
<b>Xénogreffes tumorales d'origine humaine</b>			
CX-1, src	*	sc	Légère → Substantielle
LOX, ip	*	ip	Modérée → potentiellement curative
MX-1, src	*	sc	Potentiellement curative
A431, src	**	iv	Substantielle
A2780, src	**	iv	Substantielle
A2780, sc	**	iv	Modérée
H2981, src	**	iv	Substantielle
HCT-116	**	iv	Modérée
L2987, src	**	iv	Modérée
LX-1, src	**	iv	Modérée

\* Suspension dans de l'hydroxypropylcellulose

\*\* Paclitaxel dans un mélange d'éthanol et de Cremophor® dilué dans une solution salée

## TOXICOLOGIE

### TOXICITÉ AIGUË

Espèce/souches	Nombre/sexe/groupe	Voie	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Rat/Sprague-Dawley	5 M/F (RF) <sup>a</sup>	ip	
	10 M/F (L) <sup>b</sup>	ip	34 (combinés)
Rat/Sprague-Dawley	10 M/F	ip	M: 32
			F: 36
Rat/Sprague-Dawley	5 M/F	iv	>85
Chien/Beagle	1 M/F	iv	>9

<sup>a</sup> Phase d'exploration de la plage posologique

<sup>b</sup> Phase de détermination de la dose létale

Les signes de toxicité chez les rats comprenaient : léthargie, pelage rugueux, maigreur, dos voûté, abcès cervicaux, selles molles, perte pondérale, strabisme et alopecie.

Les signes de toxicité chez les chiens ont été la perte pondérale.

TOXICITÉ SUBAIGUË

Espèce/souche	Nombre/ groupe	Sexe	Posologie <sup>a</sup> mg/kg/jour	Voie	Durée	Effets reliés au médicament	
Souris/CD2F <sub>1</sub>	55	M F	0, 1-15	iv	5 jours	Aucune toxicité reliée au médicament.	
Souris/CD2F <sub>1</sub>	551515	M F	0, 1-15*	ip	5 jours	<u>20 et 45 mg/kg/jour</u> : Perte pondérale >10%	
		M F	0, 21-43**	ip	5 jours	<u>45 mg/kg/jour</u> : Pelage rugueux, maigreur, dos voûté. Toutes les souris sont mortes. <u>≥ 24 mg/kg/jour</u> : Perte pondérale reliée à la dose, pelage rugueux, maigreur, dos voûté, ataxie, hypothermie, strabisme et dyspnée, mort (74/88 M, 56/90 F).	
Rat/Sprague-Dawley	551010	M F	0, 5-45*	ip	5 jours	<u>≥ 8,66 mg/kg/jour</u> : Perte pondérale reliée à la dose, pelage rugueux, maigreur, dos voûté, modification des selles, souillures, hypothermie, larmolements et strabisme, abcès, mort [(19/20 M, 18/20F)*; (44/70 M à toutes les doses, 26/40 F)**].	
		M F	0, 5,3-14,2**	ip	5 jours		
Souris/CD2F <sub>1</sub>	1,0e+19	M F	Témoin négatif <sup>b</sup>	ip	5 jours	<u>Groupes 1/2 DL<sub>10</sub>, DL<sub>10</sub> et DL<sub>50</sub></u> : Nécrose des spermatocytes en développement. Formation de cellules géantes.	
		M F	Témoin (véhicule)				<u>Groupes DL<sub>10</sub> et DL<sub>50</sub></u> : Diminution des réticulocytes et des polynucléaires neutrophiles. Diminution du poids du foie et des testicules. Suppression modérée à grave des lymphoïdes du thymus cortical. Nécrose ou atrophie de la muqueuse de l'intestin grêle et hypoplasie des cellules des cryptes. Hyperplasie des polynucléaires neutrophiles, œsinopénie, hypoplasie des cellules lymphoïdes et apparition de mégacaryocytes atypiques, mort (2/10 M, 8/10 F à DL <sub>10</sub> ; 8/10 M, 9/9 F à DL <sub>50</sub> ).
		M F	1/2 DL <sub>10</sub> 10,79 13,05				
		M F	DL <sub>10</sub> 21,57 26,09				
		M F	DL <sub>50</sub> 25,50 29,52				
		M F					
M F							
						<u>Toutes doses confondues</u> : Perte pondérale reliée à la dose, léthargie, respiration rapide, pelage rugueux, dos voûté, maigreur, hypothermie, strabisme avec exsudation.	

Espèce/souche	Nombre/ groupe	Sexe	Posologie <sup>a</sup> mg/kg/jour	Voie	Durée	Effets reliés au médicament
Rat/Sprague- Dawley	1,0e+19	M	Témoin négatif <sup>b</sup>	ip	5 jours	<p><u>Groupe DL<sub>50</sub></u> : Nécrose des testicules, inflammation du péritoine viscéral (F seulement), mort (3/10 M, 3/10 F).</p> <p><u>Groupes DL<sub>10</sub> et DL<sub>50</sub></u> : Diminution marquée des valeurs leucocytaires et plaquettaires. Perte pondérale, hypoplasie de la moelle osseuse, mort (1/10 M, 3/10 F à DL<sub>10</sub>).</p> <p><u>Toutes doses confondues</u> : Déplétion reliée à la dose des cellules lymphoïdes du thymus et de la rate, pelage rugueux, maigreur, dos voûté, léthargie, selles molles, abcès cervicaux. Diminution du nombre des réticulocytes, foyers blancs dans les ganglions sous-maxillaires, dans les glandes salivaires ou dans les deux à la fois.</p>
		F				
		M	Témoin (véhicule)			
		F				
		M	1/2 DL <sub>10</sub>			
		F				
			2,55			
			4,29			
		M	DL <sub>10</sub>			
		F				
			5,11			
			8,58			
M	DL <sub>50</sub>					
F						
	7,47					
	9,99					

Espèce/souche	Nombre/ groupe	Sexe	Posologie <sup>a</sup> mg/kg/jour	Voie	Durée	Effets reliés au médicament
Chien/Beagle	11	M F	0, 0,375, 0,75, 1,5, 3,0, 6,0	iv	5 jours	<p><u>Toutes doses confondues</u> : Perte pondérale, élévation des taux d'ALT, de cholestérol, de triglycérides et de lipides totaux. Hémorragie intestinale ou modifications des manifestations de l'agonie. Suppression des cellules lymphoïdes des amygdales, des ganglions bronchiques ou des deux à la fois.</p> <p><u>≥ 1,5 mg/kg/jour</u> : Diminution marquée du nombre de leucocytes, de réticulocytes, de plaquettes et d'érythrocytes.</p> <p><u>≤ 1,5 mg/kg/jour</u> : Hypoplasie hématopoïétique modérée à grave de la moelle osseuse.</p> <p><u>3,0 à 6,0 mg/kg/jour</u> : Mort (tous les chiens)</p>

\* Phase d'exploration de la plage posologique

\*\* Phase de détermination de la dose létale

<sup>a</sup> Paclitaxel dissous dans du Cremophor EL (50 %) : éthanol (50 %) puis dissous dans une solution salée

<sup>b</sup> Sans traitement

## TOXICITÉ CHRONIQUE

Espèce/ souche	Nombre/ groupe	Sexe	Dose* (mg/kg/jour)	Voie	Durée	Effets reliés au médicament
Rat/Sprague-Dawley	1,01e+11	M F	Témoin négatif, solution salée	iv	1 mois	<p><u>3,3 mg/kg/jour</u> : Légère diminution du nombre des érythrocytes, des polynucléaires neutrophiles et des plaquettes ainsi que de l'hémoglobine et de l'hématocrite; diminution modérée de la numération leucocytaire. Hématopoïèse splénique extramédullaire accrue et hypoplasie de la moelle osseuse. Diminution modérée à grave du nombre des réticulocytes. Augmentation minime du nombre des lymphocytes.</p> <p><u>10 mg/kg/jour</u> : Pelage rugueux, alopecie, perte pondérale, diminution du gain pondéral et de la consommation d'aliments et d'eau. Légère diminution du nombre d'érythrocytes et de polynucléaires neutrophiles, de l'hémoglobine et de l'hématocrite; diminution modérée à grave du nombre de réticulocytes et légère augmentation du nombre de plaquettes et du nombre relatif de lymphocytes. Diminution du poids du thymus, des testicules et des vésicules séminales. Poids plus faible des testicules et des épидидymes à la fin de la période d'observation.</p> <p>Sur le plan microscopique, augmentation de l'hématopoïèse splénique extramédullaire et déplétion des cellules lymphoïdes, atrophie du thymus et déplétion des cellules lymphoïdes, atrophie des follicules lymphatiques des ganglions mandibulaires et lymphadénite; hypoplasie de la moelle osseuse, hypospermatogenèse et atrophie des tubules séminifères; atrophie glandulaire des vésicules séminales et de la prostate et formation de cellules géantes dans les épидидymes.</p>
		M F	Témoin (véhicule)			
		M F	1, 3,3, 10			

Espèce/ souche	Nombre/ groupe	Sexe	Dose* (mg/kg/jour)	Voie	Durée	Effets reliés au médicament
Chien/Beagle	5533335	M	Témoin négatif, solution salée	iv	1 mois	<p><u>0,3 et 1 mg/kg/jour</u> : Diminution minimale réversible de la cellularité de la moelle osseuse.</p> <p><u>3 mg/kg/jour</u> : Kystes interdigitaux, tuméfaction aux points de perfusion et diminution transitoire du gain pondéral et de la consommation d'aliments. Diminution du nombre d'érythrocytes, de la concentration d'hémoglobine et de l'hématocrite (M/F) et diminution de la numération leucocytaire (neutropénie grave) chez certaines femelles. Dépression des cellules lymphoïdes de la rate ou des ganglions lymphatiques, inflammation du duodénum et dilatation des cryptes, diminution de la cellularité de la moelle osseuse, lésions cutanées et formation de cellules géantes dans les testicules et les épидидymes. Effets résiduels du médicament présent dans certains organes lymphoïdes, le duodénum, les testicules et la peau à la fin de la période de récupération.</p>
		F				
		M	Témoin (véhicule)			
		F				
		M	0,3, 1			
		F				
		M	3			
		F				

\* Paclitaxel dissous dans du Cremophor EL (50 %) : éthanol (50 %) puis dissous dans une solution salée

## REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE

Espèce/ souche	Nombre/ groupe	Sexe	Voie	Dose* et fréquence	Effets reliés au médicament
<p><b><u>SEGMENT I</u></b> Rat/Sprague-Dawley</p>	202020	M F	iv	<p>0 (véhicule), 0 (solution salée) 0,1, 0,3, 1,0 mg/kg M : 63 jours avant l'accouplement et pendant l'accouplement F : Pendant l'accouplement et jusqu'au jour 7 de la gestation</p> <p>0 (sans traitement)</p>	<p>Le gain pondéral et la consommation de nourriture ont été plus faibles chez les mâles et les femelles F<sub>0</sub> pendant les jours 25 à 63 et 28 à 62, respectivement, de la période qui a précédé l'accouplement. Le gain pondéral et la consommation d'aliments ont été plus faibles chez les femelles F<sub>0</sub> traitées à la dose élevée pendant les jours 2 à 20 de la gestation. Les indices de fertilité chez la génération F<sub>0</sub> ont été plus faibles à 1 mg/kg/jour par rapport aux groupes témoins recevant la solution salée et le véhicule. Les indices de copulation ont été similaires à ceux des témoins.</p> <p>Le poids des surrénales, de l'utérus et des ovaires a été plus faible chez les femelles F<sub>0</sub> par rapport aux témoins.</p> <p>Diminution du nombre de corps jaunes, d'implantations et de fœtus vivants et augmentation du nombre de sites d'implantations vides et de morts fœtales à la dose de 1 mg/kg/jour. La dose sans effet a été de 0,3 mg/kg/jour chez les générations F<sub>0</sub> et F<sub>1</sub>.</p>

Espèce/ souche	Nombre/ groupe	Sexe	Voie	Dose* et fréquence	Effets reliés au médicament
<b>SEGMENT II</b> Lapin blanc/ Nouvelle- Zélande	20	F	iv	0 (solution salée), 0 (véhicule), 0,3, 1, 3 mg/kg, Jours 6 à 18 de la gestation présumée.	<p>Douze des 20 femelles qui ont reçu la dose élevée sont mortes ou ont été sacrifiées puisqu'elles étaient moribondes. Signes cliniques de toxicité chez les femelles qui sont mortes : excréments rouges, modifications de la consistance des selles, diminution de l'activité, diminution de la consommation d'aliments et perte pondérale.</p> <p>Augmentation du poids du foie et des reins et diminution du poids des ovaires chez les femelles ayant reçu la dose élevée.</p> <p>Diminution des valeurs moyennes de la portée pour ce qui est des corps jaunes, de la taille de la portée, du nombre de fœtus vivants et du nombre de femelles ayant des fœtus viables dans le groupe recevant la dose élevée. Augmentation des valeurs moyennes de la portée pour ce qui est de la résorption (totale ou précoce), du pourcentage d'embryons morts ou résorbés et du nombre de femelles dont tous les embryons sont morts ou résorbés chez le groupe recevant la dose élevée.</p> <p>Pour résumer, paclitaxel à 3 mg/kg/jour a provoqué une toxicité grave chez les mères (mortalité, avortements, signes cliniques et réduction du poids des organes, réduction du poids corporel et de la consommation des aliments) ainsi qu'une toxicité grave chez la descendance (réduction des corps jaunes, de la taille de la portée et du nombre de fœtus vivants et augmentation de la résorption). Les doses de paclitaxel jusqu'à 1 mg/kg/jour n'ont provoqué de toxicité ni chez la mère ni chez le fœtus.</p>

\* Paclitaxel dissous dans du Cremophor EL (50 %) : éthanol (50 %), puis dissous dans une solution salée.

## ÉTUDES DE MUTAGÉNICITÉ ET DE GÉNOTOXICITÉ

Le paclitaxel ne s'est pas montré mutagène lors des tests de mutation inverses d'Ames sur *Salmonella* WP2 et sur *Escherichia coli* WP2, mais s'est montré clastogène, *in vitro*, lors du test cytogénétique sur des lymphocytes primaires humains.

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

## RÉFÉRENCES

1. Berg S.L., Cowan K.H., Balis F.M., et al Pharmacokinetics of Taxol and doxorubicin administered alone and in combination by continuous 72-hour infusion. *J Nat Can Inst* 1994; 86:143-145.
2. Brown T., Havlin K., Weiss G., Cagnola J., Kuhn J., Rizzo J., Craig J., Phillips J., and Van Hoff D.  
A phase I trial of taxol given by a 6-hour intravenous infusion. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1261-1267.
3. Cabral F.R., Wible L., Brenner S., and Brinkley B.R. Taxol-requiring mutant of Chinese hamster ovary cells with impaired mitotic spindle assembly. *J Cell Biol* 1983; 97: 30-39.
4. Capri G., Munzone E., Tarenzi E., et al. Optic nerve disturbances: A new form of paclitaxel neurotoxicity. *J Nat Cancer Inst.* 1994; 86: 1099-1101.
5. DeBrabander M. A model for the microtubule organizing activity of the centrosomes and kinetochores in mammalian cells. *Cell Biol Int Rep* 1982; 6: 901-915.
6. Donehower R.C., Rowinsky E.K., Grochow L.B., et al. Phase I trial of taxol in patients with advanced cancer. *Cancer Treat Reports* 1987; 71(12): 1171-1177.
7. Dorr R.T., Snead K., Liddil, J.D. Skin Ulceration Potential of Paclitaxel in a Mouse Skin Model *In Vivo*. *Cancer* 1996; 78(1): 152-156.
8. Einzig A.I., Wiernik P.H., and Schwartz E.L. Taxol: A new agent active in melanoma and ovarian cancer. In New Drugs, Concepts and Results in Cancer Chemotherapy, FM Muggia (ed.), pp. 89-100. Kluwer Academic Publishers, Inc. (1992).
9. Georgakopoulos CD, Makri OE, Vasilakis P, Exarchou A. Angiographically silent cystoid macular edema secondary to paclitaxel therapy. *Clin Exp Optom* 2012; 95: 233-6.
10. Gianni L., Kearns C.M., Giani A., et al. Nonlinear pharmacokinetics and metabolism of paclitaxel and its pharmacokinetic/ pharmacodynamic relationships in humans. *J Clin Oncol* 1995; 13: 180-190
11. Grem T.L., Tutsch K.D., Simon K.J., Alberti D.B., Willson J.K.V., Tormey D.C., Swaminathan S., Trump D.L. Phase I study of taxol administered as a short iv infusion daily for 5 days. *Cancer Treat Reports* 1987; 71(12): 1179-1184.

12. Ham D.S., Lee J.E., Kim H.W., Yun I.H. A case of cystoid macular edema associated with paclitaxel chemotherapy. *Korean J Ophthalmol* 2012; 26: 388-90.
13. Harris J.W., Rahman A., Kim B.-R., *et al.* Metabolism of TAXOL by human hepatic microsomes and liver slices: Participation of cytochrome P450 3A4 and an unknown P450 enzyme. *Cancer Res* 1994; 54: 4026-4035.
14. Joshi M.M., Garretson B, R. Paclitaxel maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 709-10.
15. Kecker R.W., Jamis-Dow C.A., Egorin M.J., *et al.* Effect of cimetidine, probenecid, and ketoconazole on the distribution, biliary secretion, and metabolism of [<sup>3</sup>H] TAXOL in the Sprague-Dawley rat. *Drug Metab Dispos* 1994; 22; 254-258
16. Kuznetcova T.I., Cech P., Herbort C.P. The mystery of angiographically silent macular oedema due to taxanes. *Int Ophthalmol* 2012; 32: 299-304.
16. Kelly K., Crowley J., Bunn P.A., *et al.* A Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Carboplatin (PC) Versus Vinorelbine Plus Cisplatin (VC) in Untreated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Southwest Oncology Group (SWOG) Trial.
17. Kuznetcova T.I., Cech P., Herbort C.P. The mystery of angiographically silent macular oedema due to taxanes. *Int Ophthalmol* 2012; 32: 299-304.
18. Legha S.S., Tenney D.M., Krakoff I.R. Phase I study of taxol using a 5-day intermittent schedule. *J Clin Oncol* 1986; 4(5): 762-766.
19. Manfredi J.J. and Horwitz S.B. An antimetabolic agent with a new mechanism of action. *Pharmacol Ther* 1984; 25: 83-125.
20. Manfredi J.J., Parness J., and Horwitz S.B. Taxol binds to cellular microtubules. *J Cell Biol* 1982; 94: 688-696.
21. McGuire W.P., Rowinsky E.K., Rosenshein N.B., Grumbine F.C., Ettinger D.S., Armstrong D.K., and Donehower R.C. Taxol: A unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Int Med* 1989; 111: 273-279.
22. McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F., Kugera P.R., Partridge E.E., Look K.Y., Clarke-Pearson D.L. and Davidson M. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *New Eng J Med* 1996; 334: 1-6.

23. Mole-Bajer J. and Bajer A.S. Action of taxol on mitosis: modification of microtubule arrangements and function of the mitotic spindle in Haemanthus endosperm. *J Cell Biol* 1983; 96: 527-540.
24. Norton L., Slamon D., Leyland-Jones B., et al. Overall Survival (OS) Advantage to Simultaneous Chemotherapy (Crx) Plus the Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody Herceptin (H) in HER2-Overexpressing (HER2+) Metastatic Breast Cancer (MBC).
25. O'Shaghnessy J.A., Fisherman J.S., Cowan K.H. Combination paclitaxel (TAXOL) and doxorubicin therapy for metastatic breast cancer. *Sem Oncol* 1994; 21(suppl 8): 19-23.
26. Roberts L.P., Nath J., Friedman M.M. and Gallin J.I. Effects of taxol on human neutrophils. *J Immunol* 1982; 129: 2134-2141.
27. Rowinsky E.K., Burke P.J., Karp J.E., Tucker R.W. Ettinger D.S., and Donehower R.C. Phase I and pharmacodynamic study of taxol in refractory acute leukemias. *Cancer res* 1989 49: 4640-4647.
28. Rowinsky E.K., Cazenave L.A., and Donehower R.C. Taxol: a novel investigational antimicrotubule agent. *J Natl Canc Inst* 1990; 82: 1247-1259.
29. Rowinsky E.K., Gilbert M.R., McGuire W.P., Noe D.A., Grochow L.B., Forastiere A.A., Erringer D.S., Lubejko B.G. Clark B., Sartorius S.E., Cornblath D.R., Hendricks C.B. and Donehower R.C. Sequences of taxol and cisplatin: A Phase I and pharmacologic study. *J Clin Oncol* 1991; 9(9): 1692-1703.
30. Sarosy G., Kohn E., Stone D.A., Rothenberg M., Jacob J., Adamo D.O., Ognibene F.P., Cunnoin R.E. and Reed E. Phase I study of taxol and granulocyte colony-stimulating factor in patients with refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10(7): 1165-1170.
31. Schiff P.B. and Horwitz S.B. Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1980; 77: 1561-1565.
32. Seidman A.D., Barrett S., Canezo S. Photopsia during 3-hour paclitaxel administration at doses  $\geq 250$  mg/m<sup>2</sup>. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1741-1742.
33. Slichenmyer W.J., and Von Hoff D.D. Taxol: A new and effective anti-cancer drug. *Anti-Cancer Drugs* 1991; 2: 519-530.
34. Turner P.F. and Margolis R.L. Taxol-induced bundling of brain-derived microtubules. *J Cell Biol* 1984; 99: 940-946.

35. Venook A.P., Egorin M., Brown T.D., et al Paclitaxel (Taxol) in patients with liver dysfunction (CALGB 9264).pROC asco 1994; 13: 139 (Abstract #350).
36. Walsky RL, Obach RS, Gaman EA, et al. Selective Inhibition of Human Cytochrome P4502C8 by Montelukast. Drug Metabolism and Disposition 2005; 33 (3): 413-418.
37. Walsky RL, Gaman EA and Obach RS. Examination of 2009 drugs for inhibitaion of cytochrome P450 2C8. J Clin Pharmacol 2005; 45: 68-78.
38. Waugh W.N., Trissel L.A., and Stella V.J. Stability, compatibility and plasticizer extraction of taxol injection diluted in infusion solutions and stored in various containers. Am J Hosp Pharm 1991; 48: 1520-1524.
39. Weiss R.B., Donehower R.C., Wiernik P.H. et al. Hypersensitivity reactions from taxol. J Clin Oncol 1990; 8: 1263-1268.
40. Wiernik P.H., Schwartz E.L., Strauman J.J., Dutcher J.P., Lipton R.B., and Einzig A. Phase I trial of taxol given as a 24-hour infusion every 21 days: Responses observed in metastatic melanoma. J Clin Oncol 1987; 5(8): 1232-1239.
41. Wiernik P.H., Schwartz E.L., Strauman J.J., Dutcher J.P., Lipton R.B., and Paietta E. Phase I clinical and pharmacokinetic study of taxol. Cancer Res 1987; 47: 2486-2493.
42. Wright M., Monsarrat B., Alvinerie P., et al. Hepatic metabolism and biliary excretion of taxol. Second National Cancer Institute Workshop on Taxol and Toxus. Alexandria, Virginia (1992).
43. Product Monograph for Taxol® (paclitaxel) Bristol-Myers Squibb Canada Pharmaceutical Group, Montreal, Canada. Control No. 134380, Date of Revision: February 22, 2010.
44. US Prescribing Information for Taxol® (paclitaxel) Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, New Jersey, 08543. Date of Preparation: March 2003.
45. Taxol (paclitaxel) Product Monograph. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Group (Canada). January 10, 2006, Control No. 102455.
46. Summary of Product Characteristics for Paclitaxel for Injection. Mayne Pharma (Europe). August 15, 2003.

47. Monographie de produit de <sup>Pr</sup>PACLITAXEL POUR INJECTION, Pfizer Canada SRI, Numéro de contrôle: 235717, Date of révision: Le 06 mai, 2020.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **PACLitaxel INJECTABLE, USP**  
**Paclitaxel**

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

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Raisons d'utiliser ce médicament

Ce médicament est utilisé pour traiter :

- le cancer de l'ovaire
- le cancer du sein
- le cancer du poumon
- le sarcome de Kaposi associé au sida

##### Effets de ce médicament

Le paclitaxel fait partie d'un groupe de médicaments appelés antinéoplasiques ou médicaments cytotoxiques, ou encore médicaments de chimiothérapie.

Le médicament détruit les cellules cancéreuses dont il prévient la croissance et la multiplication.

##### Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devez pas utiliser ce médicament si vous êtes allergique à l'une des substances suivantes :

- tout médicament contenant du paclitaxel
- l'un des ingrédients mentionnés à la fin de ce feuillet
- tout médicament contenant de l'huile de ricin polyoxyéthylrique (Cremophor® EL), comme la cyclosporine injectable ou le téniposide injectable.

Voici certains symptômes qui pourraient accompagner une réaction allergique : essoufflement, respiration sifflante ou difficulté à respirer; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps; éruptions cutanées, démangeaisons ou apparition d'une urticaire sur la peau.

Vous ne devez pas prendre ce médicament si votre taux de globules blancs est très faible.

Informez votre médecin si vous avez une infection ou une température élevée. Votre médecin pourrait décider d'attendre que votre infection soit guérie avant d'administrer le traitement. En général, on ne retarde pas le traitement à cause d'une maladie bénigne comme le rhume.

N'utilisez pas ce médicament si vous êtes enceinte ou envisagez de l'être.

##### Ingrédient médicinal

Paclitaxel

##### Ingrédients non médicinaux importants

Acide citrique anhydre, huile de ricin de Polyoxyl 35, alcool déshydraté.

##### Présentation :

Le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** est présenté en fioles multidose de 5 mL et de 16,7 mL et en flacons grand format pour pharmacies de 50 mL contenant respectivement 30 mg, 100 mg et 300 mg de paclitaxel à une concentration de 6 mg/mL.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### Mises en garde et précautions graves

- **Doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans les traitements anticancéreux.**
- **Avant d'administrer le PACLITAXEL INJECTABLE, USP, il faut traiter les patients avec des corticostéroïdes, des antihistaminiques et des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>.**
- **Il ne faut pas administrer ce médicament aux patients dont le taux initial de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1 500 cellules/mm<sup>3</sup>.**

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser le paclitaxel si :**

- vous avez ou avez déjà eu l'un des problèmes de santé suivants :
  - maladie du foie
  - problèmes cardiaques
  - trouble sanguin entraînant une baisse du nombre de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes
  - maladie touchant les nerfs
  - affaiblissement du système immunitaire en raison d'une maladie comme l'infection par le VIH ou le SIDA
  - affaiblissement du système immunitaire en raison d'un traitement par des médicaments comme la cyclosporine, ou d'autres médicaments utilisés dans le traitement du cancer (y compris la radiothérapie)
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir
- vous allaitez ou prévoyez allaiter
- vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients
- vous suivez en ce moment une radiothérapie
- vous avez eu des symptômes de colite pseudomembraneuse (diarrhée sévère ou persistante pouvant se présenter sous la forme de selles liquides ou contenant du sang, crampes)

abdominales, fièvre, pus ou glaires dans les selles, nausées)

- vous avez eu des symptômes de mucosité (rougeur ou enflure de la bouche et des gencives, présence de sang ou de lésions dans la bouche, irritation ou douleur au niveau de la bouche ou de la gorge, difficulté à avaler ou à parler, sensation de sécheresse ou douleur en mangeant)

**INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

Le paclitaxel injectable interagit avec d'autres médicaments. Avant le traitement, informez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments (médicaments d'ordonnance, médicaments en vente libre ou préparations à base de plantes médicinales).

Les médicaments qui pourraient interagir avec le paclitaxel injectable comprennent : cisplatine, doxorubicine, cimétidine, kétoconazole, vérapamil, diazépam, quinidine, dexaméthasone, cyclosporine, téniposide, étoposide, vincristine, testostérone, 17 $\alpha$ -éthynyl œstradiol, acide rétinoïque et quercétine, déférasirox et triméthoprime.

Le millepertuis, une plante médicinale, peut aussi interagir avec le paclitaxel.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

Dose habituelle

Votre médecin déterminera votre dose de paclitaxel injectable en tenant compte de votre maladie et d'autres facteurs, tels que votre poids et les autres traitements de chimiothérapie que vous recevez.

Si l'on vous traite pour un sarcome de Kaposi, le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** sera administré à la dose de 135mg/m<sup>2</sup> avec un intervalle de trois semaines entre les cures ou de 100mg/m<sup>2</sup> avec un intervalle de deux semaines entre les cures.

Avant de vous administrer du paclitaxel injectable, votre médecin vous prescrira certains médicaments pour prévenir des réactions allergiques qui pourraient survenir pendant votre traitement. Vous devrez prendre des comprimés de dexaméthasone 12 et 6 heures avant votre traitement, que votre médecin vous prescrira. De plus, on vous fera deux injections séparées 30 à 60 minutes avant de vous administrer le paclitaxel injectable. Ces traitements aident à réduire le risque de réactions allergiques.

Selon votre réponse au traitement, plusieurs cures de paclitaxel injectable pourraient vous être nécessaires.

Avant de poursuivre le traitement, il se peut qu'on attende que vos taux de cellules sanguines reviennent à un niveau acceptable et que tout effet indésirable soit maîtrisé. Votre médecin prendra une décision à cet égard.

Surdosage :

Comme le paclitaxel injectable vous est administré sous la surveillance de votre médecin, il est très peu probable que vous

receviez une surdose de médicament. Cependant, si vous éprouvez des effets indésirables graves après la perfusion du médicament, avertissez immédiatement votre médecin ou le personnel infirmier. Des soins médicaux d'urgence peuvent être nécessaires.

Les symptômes d'un surdosage comprennent les réactions indiquées dans la section Effets indésirables ci-dessous, mais ils sont généralement plus graves.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

**Informez votre médecin si vous remarquez l'un des effets suivants et que cela vous inquiète :**

- Douleurs musculaires ou articulaires dans les bras et les jambes
- Nausées et vomissements
- Perte de cheveux
- Diarrhée
- Changements dans l'apparence de la peau ou des ongles
- Douleurs ou ulcères dans la bouche

La liste qui précède énumère les effets secondaires les plus fréquemment observés avec votre médicament.

De plus, vous devriez subir un examen complet des yeux et de la vue en cas de troubles de la vision. Si l'on vous diagnostique un œdème maculaire cystoïde (vision trouble due à l'enflure de la rétine à l'intérieur de l'œil), votre médecin pourrait mettre fin à votre traitement.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.**

Effet/Symptôme	Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>• douleur, enflure, irritation et rougeur au point d'injection</li> <li>• bouffées de chaleur</li> <li>• vertiges, étourdissements ou perte de connaissance (causée par une chute de la tension artérielle)</li> <li>• engourdissement ou picotement aux doigts ou aux orteils</li> <li>• troubles de la vue</li> <li>• douleur au ventre</li> <li>• essoufflement,</li> </ul>	<p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p>	



**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.**

Effet/Symptôme	Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
<p>pieds qui finissent par s'étendre au tronc)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dermatite exfoliatrice (desquamation [peau qui pèle] sévère)</li> <li>• lupus érythémateux disséminé (trouble auto-immun pouvant toucher la peau, les articulations, les reins, le cerveau et d'autres organes)</li> <li>• sclérodermie (durcissement de la peau et des tissus conjonctifs – fibres qui donnent structure et soutien au corps)</li> </ul>		<p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p>	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effets secondaires inattendus pendant votre traitement par le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP**.

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Le **PACLITAXEL INJECTABLE, USP** sera conservé à la pharmacie ou dans le service concerné de l'hôpital. On doit conserver l'injection à température ambiante (15-30 °C). Conserver dans son emballage original, à l'abri de la lumière.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES**

**Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:3 façons de signaler :**

- Visitant le site Web des [déclarations des effets indésirables](https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medeffets-canada/declaration-effets-indesirables.html) (https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medeffets-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345

**REMARQUE :** Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec un professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut se procurer ce document à [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca).

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-844 596-9526

Ce dépliant a été préparé par **Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6**.



Mylan Pharmaceuticals ULC  
Etobicoke, ON M8Z 2S6  
1-844-596-9523  
[www.mylan.ca](http://www.mylan.ca)

Dernière révision: Le 17 mai, 2021