

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrPACLITAXEL POUR INJECTION USP

6 mg/mL

Solution pour injection

Stérile

AGENT ANTINÉOPLASIQUE

SteriMax Inc.
2770 Portland Drive,
Oakville (Ontario)
L6H 6R4

Date de révision : Le 17 décembre 2019

Numéro de contrôle : 234155

Table des matières

I^o PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
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	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	26
SURDOSE	30
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	30
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	32
DIRECTIVES PARTICULIÈRES RELATIVES À LA MANIPULATION	32
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ..	34
II^o PARTIE : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	35
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	35
ESSAIS CLINIQUES	36
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	44
TOXICOLOGIE	46
MUTAGÉNICITÉ ET DE GÉNOTOXICITÉ	53
RÉFÉRENCES	54
III^o PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	58

Pr**PACLITAXEL POUR INJECTION USP**

6 mg/mL

Solution stérile pour injection

I^{re} PARTE : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Intraveineuse	Solution pour injection, 6 mg/mL	Éthanol anhydre <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes pharmaceutiques, Composition et Conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

PACLITAXEL POUR IN INJECTION USP est indiqué en monothérapie ou en association avec un autre médicament, pour le traitement du cancer de l'ovaire, du sein, du poumon ou du 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 globale, 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** - Essais 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 liposomale.

CONTRE-INDICATIONS

- Chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité graves au paclitaxel ou à d'autres médicaments qui renferment de l'huile de ricin polyoxyéthylrique 35.
- Chez les patients présentant initialement une neutropénie grave ($< 1\,500$ cellules/mm³) 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/mm³.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

- PACLITAXEL POUR INJECTION USP doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la chimiothérapie des néoplasies (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**).
- PACLITAXEL POUR INJECTION USP devrait être administré sous forme de perfusion diluée
- Avant d'administrer PACLITAXEL POUR INJECTION USP, il faudrait traiter les patients avec des corticostéroïdes, des antihistaminiques et des antagonistes des récepteurs H₂ (voir **Hypersensibilité / résistance**).
- Il ne faut pas administrer PACLITAXEL POUR INJECTION USP aux patients dont le taux initial des polynucléaires neutrophiles est inférieur à $1\,500$ cellules/mm³ ou qui souffrent du sarcome de Kaposi associé au sida ou qui présentent des taux initiaux ou subséquents de polynucléaires neutrophiles inférieurs à $1\,000$ cellules/mm³ (voir **Hématologie**).

Généralités

PACLITAXEL POUR INJECTION USP doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la chimiothérapie des néoplasies.

Il faut éviter tout contact du concentré non dilué avec des dispositifs ou du matériel en chlorure de polyvinyle (CPV) plastifié destinés à la préparation des solutions de perfusion. Afin de réduire l'exposition du patient au plastifiant DEHP [di-(2-éthylhexyl) phthalate] qui peut provenir de tubulures ou d'un sac de perfusion en CPV, il faudrait

de préférence entreposer les solutions diluées de PACLITAXEL POUR INJECTION 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 mutagénèse

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

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

Fonction cardiovasculaire

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

Conduite et utilisation de machines

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

Appareil gastro-intestinal

On a signalé des cas de mucosité sévère qui 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

PACLITAXEL POUR INJECTION USP ne doit pas être administré aux patients dont le taux initial des polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1 500 cellules/mm³ (voir **CONTRE-INDICATIONS**). 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. Afin de surveiller l'apparition d'une myélotoxicité, on recommande d'effectuer des numérations globulaires périphériques fréquentes chez tous les patients qui reçoivent PACLITAXEL POUR INJECTION USP. Il ne faut pas administrer d'autres cures de PACLITAXEL POUR INJECTION USP avant que les polynucléaires neutrophiles et les plaquettes ne reviennent à des taux > 1 500 cellules/mm³ et > 100 000 cellules/mm³, respectivement. Si une neutropénie grave (< 500 cellules/mm³) se manifeste pendant une cure par PACLITAXEL POUR INJECTION USP, on recommande de réduire de 20 % la dose pendant les 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 PACLITAXEL POUR INJECTION USP, à la dose recommandée pour cette maladie, et le répéter si le taux de polynucléaires neutrophiles est d'au moins 1 000 cellules/mm³. (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**)

Fonction 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. Il faut administrer PACLITAXEL POUR INJECTION USP avec prudence aux patients qui présentent un dysfonctionnement hépatique modéré à grave; dans ces cas, on devrait envisager l'adaptation des doses (voir **RÉACTIONS 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 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 de 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.

Neurologie

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 POUR INJECTION 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.

PACLITAXEL POUR INJECTION USP 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**).

Ophtalmologie

On a signalé des cas d'acuité visuelle réduite en raison d'un œdème cystoïde de la macula pendant le traitement par le paclitaxel et par d'autres taxoïdes (voir **Réactions médicamenteuses indésirables après la commercialisation**) La plupart des cas d'œdème cystoïde de la macula se sont résorbés suite à la cessation du traitement par les taxoïdes. Les patients ayant souffert d'une altération visuelle lors de leur traitement par le paclitaxel devraient se soumettre à un examen ophtalmologique prompt et complet. On devrait cesser le traitement par le paclitaxel

si la présence d'un œdème cystoïde de la macula est confirmée.

Hypersensibilité / résistance

PACLITAXEL POUR INJECTION USP devrait être administré sous forme de perfusion diluée. Avant d'administrer **PACLITAXEL POUR INJECTION USP**, il faudrait traiter les patients par des corticostéroïdes, des antihistaminiques et des antagonistes des récepteurs H₂ (dexaméthasone, diphenhydramine et cimétidine ou ranitidine) pour minimiser 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 manifestés chez environ 2 % des patients qui ont reçu le paclitaxel. 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 POUR INJECTION USP**. De plus, les patients ne devraient pas être exposés de nouveau au médicament (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Il ne faut pas utiliser **PACLITAXEL POUR INJECTION USP** chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité graves aux produits contenant de l'huile de ricin polyoxyéthilique 35. (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 POUR INJECTION 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

Grossesse : **PACLITAXEL POUR INJECTION USP** peut s'avérer nocif pour le fœtus, s'il est administré à une femme enceinte. Il 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 **PACLITAXEL POUR INJECTION USP**. Si **PACLITAXEL POUR INJECTION USP** est administré pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant son traitement par **PACLITAXEL POUR INJECTION USP**, on devrait informer la patiente des risques possibles.

Allaitement

On ne sait pas si PACLITAXEL POUR INJECTION USP est excrété dans le lait humain. On devrait interrompre l'allaitement pendant toute la durée du traitement par PACLITAXEL POUR INJECTION USP.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de PACLITAXEL POUR INJECTION USP 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/m² à 420 mg/m². La toxicité est vraisemblablement attribuable à la dose élevée d'éthanol contenu dans l'excipient de paclitaxel, 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 de PACLITAXEL POUR INJECTION USP chez cette population de patients, on doit tenir compte du fait que, lors de cette étude, on a utilisé des doses élevées (plus du double de la dose recommandée chez l'adulte).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Survol des réactions médicamenteuses 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, du poumon non à petites cellules ou du sarcome de Kaposi. Toutefois, la toxicité hématologique, les infections et la neutropénie fébrile peuvent être plus fréquentes et plus graves chez les patients présentant un sarcome de Kaposi associé au sida. On doit donc administrer à ces patients une plus faible dose et leur prodiguer des soins de soutien (voir **ÉTUDES CLINIQUES : Sarcome de Kaposi associé au sida**). La myélosuppression a été l'effet indésirable le plus fréquent et le plus important de paclitaxel. La neutropénie a été dépendante de la dose et de l'intervalle posologique et a été, en général, rapidement réversible.

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. On a observé chez 20 % des patients une chute de la numération plaquettaire (< 100 000 cellules/mm³), au moins une fois pendant la durée du traitement; 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.

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 de 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 l'hypotension chez 12 % de tous les patients et dans 3 % de toutes les cures administrées. 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 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 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 d'inflammation des muqueuses chez 52, 38 et 31 % de tous les patients, respectivement. Ces manifestations ont habituellement été d'intensité légère à modérée. 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 phosphate alcalin et d'AST (SGOT).

Réactions médicamenteuses indésirables associées aux essais cliniques

Comme les essais cliniques sont effectués dans des conditions bien spécifiques, il se peut que le taux d'incidence des réactions indésirables observé dans les essais cliniques ne reflète pas le taux observé dans la pratique; on ne devrait pas alors comparer ces taux à ceux des essais cliniques portant sur d'autres médicaments. Les données recueillies des essais cliniques sur les réactions indésirables servent à identifier les réactions médicamenteuses indésirables et à déterminer les taux approximatifs.

L'incidence des réactions indésirables, indiquées dans le tableau ci-dessous, provient de dix études cliniques sur le cancer de l'ovaire et du sein, menées chez 812 patientes traitées par le seul agent, le paclitaxel, à des doses se situant entre 135 et 300 mg/m²/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/m² en perfusion pendant 3 heures paraissent aussi dans ce tableau.

Tableau 1 - Incidences de réactions indésirables des essais cliniques associées au cancer de l'ovaire et du sein chez des patientes traitées par le paclitaxel en monothérapie dosé entre 135 et 300 mg/m²/jour et selon deux régimes posologiques différents (perfusion de 3 heures ou de 24 heures).

	De 135 à 300 mg/m ² % de patients (n=812)	175 mg/m ² % de patients (n=181)
<u>Moelle osseuse</u>		
Neutropénie < 2 000/mm ³	90	87
< 500/mm ³	52	27
Leucopénie < 4 000/mm ³	90	86
< 1 000/mm ³	17	4
Thrombocytopénie < 100 000/mm ³	20	6
< 50 000/mm ³	7	1
Anémie < 11 g/dL	78	62
< 8 g/dL	16	6
Infections	30	18
Saignements	14	9
Transfusions de globules rouges	25	13
Transfusions de globules rouges (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 (dans les 3 h suivant la perfusion)	3	3
	12	11
Hypotension (dans les 3 h suivant la perfusion)	1	2
Épisodes graves		
<u>Anomalies électrocardiographiques</u>		
Toutes les patientes	23	13
Patientes (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

	De 135 à 300 mg/m² % de patients (n=812)	175 mg/m² % de patients (n=181)
Inflammation des muqueuses	31	20
Alopécie	87	93
<u>Fonction hépatique (valeurs initiales normales)</u>		
Élévations de la bilirubine	7	4
Élévations de la phosphatase alcaline	22	18
Élévations de l'AST	19	18
Réactions au point d'injection	13	4

Lors d'une vaste étude randomisée, on a comparé l'innocuité de l'association de paclitaxel (135 mg/m² pendant 24 heures) et de cisplatine (75 mg/m²) à celle de l'association de cyclophosphamide et de cisplatine chez 410 patients (dont 196 ayant reçu le paclitaxel). L'association de paclitaxel et des platines n'a entraîné aucune modification pertinente sur le plan 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. Le profil des effets secondaires qu'ont manifestés les patients recevant le paclitaxel, après le cyclophosphamide et la doxorubicine, a été similaire à celui observé lors de l'analyse des données regroupées provenant de 812 patients traités par le paclitaxel seul dans le cadre de dix études cliniques.

SOMMAIRE DES DONNÉES DE PERFUSION DE 3 HEURES À UNE DOSE DE 175 mg/m²

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, traitées à une dose de 175 mg/m², administrée en perfusion pendant 3 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 myélodépression et la neuropathie périphérique ont été les principaux effets indésirables du paclitaxel reliés à la dose. La neutropénie a été moins fréquente lorsque le paclitaxel a été administré en perfusion sur 3 heures plutôt que sur 24 heures. En général, elle a été rapidement réversible et ne s'est pas aggravée lors des expositions cumulatives. La fréquence des symptômes neurologiques augmente avec les expositions répétées.

Aucune des toxicités observées n'a été liée 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^a des réactions indésirables graves* lors des études portant sur le sarcome de

Kaposi associé au sida

	Pourcentage de patients	
	Étude CA139-174 135/3 ^b /3 semaines (n = 29)	Étude CA139-281 100/3 ^b /2 semaines (n = 56)
<u>Moelle osseuse</u>		
Neutropénie < 2 000/mm ³	100	95
< 500/mm ³	76	35
Thrombocytopénie < 100 000/mm ³	52	27
< 50 000/mm ³	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 simplex	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</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
<u>Appareil gastro-intestinal</u>		
Nausées et vomissement	69	70
Diarrhée	90	73
Inflammation des muqueuses	45	20
<u>Reins (élévation des taux de créatinine)</u>		
Tous les types	34	18

	Pourcentage de patients	
	Étude CA139-174 135/3 ^b /3 semaines (n = 29)	Étude CA139-281 100/3 ^b /2 semaines (n = 56)
Grave**	7	5
Abandon dû à une toxicité médicamenteuse	7	16

^a D'après l'analyse de la cure qui a été le plus mal tolérée.

^b Dose de paclitaxel en mg/m²/durée de perfusion en heures.

^c 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/m², administré toutes les 3 semaines, que lors de celle portant sur le paclitaxel à 100 mg/m², 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 **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 le paclitaxel. 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 de 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/mm³) s'est manifestée chez 27 % des patients recevant une dose de 175 mg/m², mais elle n'a pas été associée à des épisodes fébriles. On n'a signalé de neutropénie grave d'une durée de 7 jours ou plus que chez 1 % des patients. La neutropénie n'a pas été plus fréquente ni plus grave chez les patients qui avaient reçu une radiothérapie 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/m², 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 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), l'administration concomitante de paclitaxel et de cisplatine à des patients souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules, a été associée à une incidence de neutropénie (degré IV) de 74 % (le paclitaxel à 135 mg/m², pendant 24 heures plus le cisplatine) et de 65 % (le paclitaxel à 250 mg/m², 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 EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) (28 %) et CA139-208 (45 %) chez les patients recevant le paclitaxel à 175 mg/m², 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/m² et chez 26 % de celles ayant reçu une dose de 175 mg/m² 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/mm³), au moins une fois pendant la durée du traitement; 7 % ont présenté une numération plaquettaire < 50 000 cellules/mm³, 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 de 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**). La fréquence et la gravité des réactions d'hypersensibilité n'ont pas été modifiées par la dose ou l'intervalle posologique de 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 de 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 au cours des trois premières heures de perfusion 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 modificat

ions 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/m² pendant 24 heures a manifesté une hypotension progressive, puis est décédé. Les arythmies ont inclus la tachycardie ventriculaire asymptomatique, le pouls bigéminisme et un bloc auriculoventriculaire total dictant l'installation d'un stimulateur cardiaque. L'incidence d'épisodes de 3^e degré ou plus a été de 13 % (dose de 135 mg/m² de paclitaxel pendant 24 heures plus le cisplatine), de 12 % (dose de 250 mg/m² de paclitaxel pendant 24 heures plus le cisplatine et le G-CSF) et de 6 % (dose de 175 mg/m² 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 les 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. Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés, en particulier chez des patients qui avaient reçu d'autres agents chimiothérapeutiques, notamment des anthracyclines (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Neurologie

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. 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. 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 pré-existantes 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 de l'ovaire (Intergroup First-Line Ovarian Carcinoma Study), le traitement par le paclitaxel à une dose de 175 mg/m² en perfusion sur 3 heures, suivi du cisplatine à 75 mg/m², 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/m², suivi du cisplatine à 75 mg/m², 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 de l'ovaire (GOG First-Line Ovarian Carcinoma Study), le traitement par le paclitaxel (135 mg/m² sur 24 heures), suivi du cisplatine à 75 mg/m², 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/m², suivi du cisplatine à 75 mg/m², 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/m², l'incidence de

neurotoxicité grave est plus fréquente à une dose de 175 mg/m² de paclitaxel, perfusée sur 3 heures (21 %) qu'à une dose de 135 mg/m², perfusée sur 24 heures (3 %). L'administration de 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/m² de paclitaxel perfusée pendant 24 heures, suivie du cisplatine à 75 mg/m² 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 de 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 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 de paclitaxel et ont disparu dans les jours qui ont suivi. La fréquence et la gravité des symptômes musculo-squelettiques 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 d'inflammation des muqueuses chez 52, 38 et 31 % de tous les patients, respectivement. Ces manifestations ont habituellement été d'intensité légère à modérée. L'inflammation des muqueuses 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 de 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 des muqueuses. Un 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 l'érythème, la sensibilité, une coloration anormale de la peau ou une enflure au point d'injection. Ces réactions ont été observées plus fréquemment lors de la perfusion de 24 heures que lors de celle de trois heures.

Actuellement, 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 130 mg/m² de paclitaxel, administré 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.

Réactions médicamenteuses indésirables moins fréquentes liées aux essais cliniques (<1%)

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.

Appareil respiratoire : On a également signalé quoique rarement une pneumopathie radique chez les patients qui recevaient simultanément une radiothérapie.

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, des épisodes neurologiques graves se sont rarement manifestés après l'administration de paclitaxel (< 1 %) dont des crises tonico-cloniques (grand mal), l'ataxie et l'encéphalopathie.

Réactions médicamenteuses indésirables après la commercialisation

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

Appareil cardiovasculaire : De rares cas de fibrillation auriculaire et de tachycardie supraventriculaire ont été signalés lors du suivi sur l'innocuité après la commercialisation de 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 : De rares cas d'occlusion intestinale, de perforation de l'intestin, de pancréatite, de colite ischémique et de déshydratation ont été signalés lors du suivi sur l'innocuité après la commercialisation de 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 : De rares cas de nécrose hépatique et d'encéphalopathie hépatique menant à la mort ont été signalés lors du suivi sur l'innocuité après la commercialisation de paclitaxel.

Réactions d'hypersensibilité : En matière d'innocuité, de rares cas de frissons et de dorsalgies associés aux réactions d'hypersensibilité ont été signalés lors du suivi sur l'innocuité après la commercialisation de 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 après la commercialisation de 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 suivant la commercialisation de 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, on a signalé des cas d'ototoxicité (perte auditive et acouphènes).

Ophtalmologie : On a signalé des cas d'acuité visuelle réduite en raison d'un œdème maculaire cystoïde (OMC) lors du traitement par le paclitaxel et par d'autres taxanes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Compte tenu des cas cités dans la littérature médicale, on considère que l'association entre l'œdème cystoïde

de la macula et l'utilisation du paclitaxel est raisonnablement bien établie. Les traits précis qui caractérisent cette entité clinique comprennent l'absence de fuites vasculaires sans autres facteurs déclencheurs et un retrait positif du médicament dans la plupart des cas.

Appareil respiratoire, thorax et médiastin : De rares cas d'insuffisance respiratoire, de pneumonie interstitielle, d'embolie pulmonaire et de fibrose 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 graves

- On devrait administrer le médicament avant le cisplatine si on l'utilise en traitement combiné (voir **Interactions médicament-médicament**).
- On doit user de prudence lorsqu'on administre le médicament en concomitance avec des substrats connus, des inducteurs ou des inhibiteurs des isoenzymes CYP2C8 et CYP3A4 du cytochrome P450 (voir **Interactions médicament-médicament**)

Survol

Cisplatine

Lors d'une étude de phase I, pendant laquelle on a administré sur une période de 24 heures une perfusion de paclitaxel et 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 (par exemple, le paclitaxel avant le cisplatine). Lorsqu'on administre le paclitaxel avant le cisplatine, son innocuité reste similaire à celle qui a été signalée lors de l'utilisation de l'agent en monothérapie. Les données pharmacocinétiques provenant de ces patients montrent une diminution de la clairance du paclitaxel d'environ 33 %, lorsque le paclitaxel a été administré après le

cisplatine. Par conséquent, si l'on utilise le traitement d'association, on devrait administrer PACLITAXEL POUR INJECTION USP avant le cisplatine.

Cimétidine

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

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

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

On n'a pas évalué, par des études cliniques, les interactions possibles entre PACLITAXEL POUR INJECTION USP, un substrat du CYP3A4, et les inhibiteurs des protéases (ritonavir, saquinavir, indinavir et nelfinavir), qui sont des substrats ou des inhibiteurs du CYP3A4. Par conséquent, la prudence et un suivi étroit de la fonction hépatique sont de mise; de plus, on ne devrait pas administrer en même temps PACLITAXEL POUR INJECTION USP et un inhibiteur des protéases non encore approuvé (par exemple, un médicament expérimental).

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 être accrues lorsque PACLITAXEL POUR INJECTION USP et la doxorubicine sont administrés en association. Toutefois, les données tirées d'une étude portant sur l'administration de la doxorubicine en bolus et de PACLITAXEL

POUR INJECTION USP en perfusion de 3 heures, n'indiquent aucun effet séquentiel sur la toxicité.

Interactions médicament-médicament

Les médicaments qui figurent dans le présent tableau sont associés, soit à des observations ou études de cas portant sur les interactions médicamenteuses, soit à des interactions potentielles en raison de la portée et de la gravité anticipées de l'interaction (ex., les agents considérés comme contre-indiqués).

Tableau 2 – Interactions médicaments-médicaments potentiels ou établis

Paclitaxel	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Cisplatine	EC	Diminution de la clairance du paclitaxel lorsqu'on l'administre 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 Paclitaxel pour injection avant le cisplatine si l'on utilise le traitement d'association.
Cimétidine	EC	Aucun effet	La clairance du paclitaxel n'a pas été affectée par l'administration préalable de la cimétidine.
Kétoconazole, vérapamil, diazépam, quinidine, dexaméthasone, cyclosporine, téniposide, étoposide, vincristine, testostérone, 17 α -éthinyloestradiol, acide rétinoïque, montélukast, quercétine	T	Le métabolisme du paclitaxel en 6 α -hydroxypaclitaxel a été inhibé	La prudence est de mise si l'on administre PACLITAXEL POUR INJECTION USP en concomitance avec des substrats connus, des inducteurs ou des inhibiteurs des isoenzymes 2C8 et 3A4 du cytochrome P450.
Doxorubicine	T	Épisodes de neutropénie et de stomatite plus graves	Les concentrations plasmatiques de la doxorubicine (et de son métabolite actif, le doxorubicinol) peuvent être accrues lorsque Paclitaxel pour injection et la doxorubicine sont administrés en association.

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

Interactions médicaments / aliments

L'interaction avec les aliments n'a pas été établie.

Interactions médicaments / herbes médicinales

L'interaction avec les herbes médicinales n'a pas été établie.

Interactions médicamenteuses / biochimiques

L'interaction avec les analyses de laboratoires n'a pas été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et adaptation de la dose

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 POUR INJECTION USP à une dose de 175 mg/m^2 pendant trois heures en association avec le cisplatine à 75 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. PACLITAXEL POUR INJECTION USP devrait être administré avant le cisplatine lorsqu'on utilise ces deux agents en association.

Chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie antérieure, la posologie recommandée est de 175 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 : PACLITAXEL POUR INJECTION USP administré à une dose de 175 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, PACLITAXEL POUR INJECTION USP, administré par voie intraveineuse à une dose de 175 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 PACLITAXEL POUR INJECTION USP par voie intraveineuse pendant trois heures à une dose de 175 mg/m^2 , suivi du cisplatine.

Il ne faut pas entreprendre les cures ultérieures de PACLITAXEL POUR INJECTION USP avant le rétablissement des polynucléaires neutrophiles et des plaquettes à des taux d'au moins 1 500 cellules/mm³ et 100 000 cellules/mm³, respectivement. Il faut réduire la posologie de PACLITAXEL POUR INJECTION USP de 20 % pendant les cures ultérieures chez les patients qui présentent une neutropénie grave (neutrophiles < 500 cellules/mm³) ou une neuropathie périphérique pendant le traitement.

Sarcome de Kaposi associé au sida

On a administré PACLITAXEL POUR INJECTION USP à 135 mg/m², par voie intraveineuse, pendant 3 heures, avec un intervalle de 3 semaines entre les cures ou à 100 mg/m², par voie intraveineuse, pendant 3 heures, avec un intervalle de 2 semaines entre les cures (posologie : de 45 à 50 mg/m²/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/m², 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/m², 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 jusqu'à 10 mg
- 2) le traitement par PACLITAXEL POUR INJECTION USP devrait être commencé ou répété seulement si le taux de polynucléaires neutrophiles est d'au moins 1 000 cellules/mm³
- 3) la dose de PACLITAXEL POUR INJECTION USP lors des cures suivantes devrait être réduite de 20 %, dans le cas des patients qui ont présenté une neutropénie grave (< 500 cellules/mm³, pendant au moins une semaine)
- 4) le traitement concomitant par un facteur stimulant des colonies granulocytaires (G-CSF) devrait être commencé s'il est indiqué sur le plan clinique.

Administration

Remarque : Il faut éviter tout contact du concentré non dilué avec du matériel en chlorure de polyvinyle (CPV) plastifié. Afin de réduire l'exposition du patient au plastifiant DEHP [di-(2-éthylhexyl)phthalate] qui peut provenir de tubulures ou d'un sac de perfusion en CPV, il faudrait de préférence entreposer les solutions diluées de PACLITAXEL POUR INJECTION 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.

Il faut administrer PACLITAXEL POUR INJECTION USP par une tubulure à filtre intégré, ayant une membrane microporeuse de 0,22 microns au plus. L'utilisation de dispositifs de filtrage comme les filtres IVEX-2® munis de tubulures d'entrée et de sortie courtes revêtues de CPV 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 USP. Cette prémédication peut être de la dexaméthasone (ou son équivalent) à 20 mg, par voie orale, administrée environ 12 et 6 heures avant PACLITAXEL POUR INJECTION USP, de la diphenhydramine (ou son équivalent) à 50 mg, par voie intraveineuse, de 30 à 60 minutes avant PACLITAXEL POUR INJECTION USP, et de la cimétidine à 300 mg ou de la ranitidine à 50 mg, par voie intraveineuse, de 30 à 60 minutes avant PACLITAXEL POUR INJECTION USP.

Précautions relatives à la préparation

PACLITAXEL POUR INJECTION USP est un médicament anticancéreux cytotoxique et, comme tous les autres composés qui peuvent être toxiques, il doit être manipulé prudemment. L'utilisation de gants est recommandée. Après une exposition topique, on a noté la manifestation de picotements, de brûlures et de rougeurs. En cas de contact de la solution de PACLITAXEL POUR INJECTION USP avec la peau, il faut laver immédiatement et vigoureusement cette région avec de l'eau et du savon.

En cas de contact de PACLITAXEL POUR INJECTION USP 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Reconstitution :

Produits parentéraux :

Quantité du produit fini (6 mg/mL)	Diluants communs	Quantité de diluant ¹ (remplissage théorique)	Mode de conditionnement	Concentration finale
5 mL	Chlorure de sodium pour injection à 0,9 %	100 mL	Sacs de perfusion non en CPV (ex., en polyoléfine) ou	0,3 mg/mL
20 mL				1,2 mg/mL

	Dextrose à 5 % pour injection		Flacons en verre	
	Dextrose à 5 % et chlorure de sodium pour injection			
	ou			
	Dextrose à 5 % dans une solution de Ringer pour injection			

¹Avant l'ajout du médicament, on doit calculer le volume approprié du diluant devant être soutiré du conditionnement pour tenir compte du volume excédent du diluant présent dans le conditionnement et des quantités du médicament à ajouter.

Il faut diluer PACLITAXEL POUR INJECTION USP avant la perfusion. Diluer PACLITAXEL POUR INJECTION USP 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 physique et chimique pendant jusqu'à 27 heures à la température de 15 à 30 °C (à l'abri de la lumière); l'administration des perfusions doit être terminée avant que ce laps de temps soit écoulé. On a signalé de rares cas de précipitations 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 manipulations. 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 au véhicule de la formule. 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-(2-éthylhexyl) 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'usage de contenants et de dispositifs d'administration en CPV plastifié n'est pas recommandé. Il faut préparer et entreposer les solutions de PACLITAXEL POUR INJECTION 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 POUR INJECTION USP, car ils pourraient causer l'écrasement du bouchon entraînant la perte de la stérilité de la solution du médicament.

SURDOSE

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

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Paclitaxel est un agent antimicrotubule antineoplasique qui favorise l'assemblage des microtubules en améliorant la polymérisation de la tubuline, une sous-unité protéique de faisceaux de microtubules, même en l'absence des médiateurs normalement requis pour l'assemblage des microtubules (ex., guanosine triphosphate [GTP]), ce qui entraîne la formation de microtubules stables et non fonctionnels. Quoiqu'on ignore complètement le mécanisme d'action précis du médicament, le paclitaxel perturbe l'équilibre dynamique inhérent au système des microtubules et bloque le passage des cellules de la phase tardive G2 et M du cycle cellulaire en inhibant la réplication des cellules et en entravant la fonction des tissus nerveux.

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 non à petites cellules et le cancer du poumon, 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 (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Pharmacocinétique

Tableau 3 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du paclitaxel chez des patients à qui des doses de 135 et de 175 mg/m² ont été administrées sous forme de perfusions de 3 heures ou de 24 heures.

	t _{1/2} (h)	Clairance	Volume de
--	----------------------	-----------	-----------

			distribution
Dose unique moyenne	3,0 à 52,7 heures	11,6 à 24,0 L/h/m ²	198 à 688 L/m ²

Absorption : La pharmacocinétique du paclitaxel a été évaluée en fonction d'un vaste éventail de doses, allant jusqu'à 300 mg/m², 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 de paclitaxel des compartiments périphériques. Chez les patients ayant reçu des doses allant de 135 à 175 mg/m², 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/m². Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre s'est situé entre 198 et 688 L/m², ce qui indique une importante répartition extravasculaire ou une liaison tissulaire marquée du médicament ou les deux à la fois.

Après l'administration de perfusions de 175 mg/m² 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/m².

Les variations du temps d'exposition systémique au paclitaxel, selon l'ASC_{0-∞} (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_{max} 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 2C8 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 **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/m² 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 récupéré dans les fèces sous forme de paclitaxel et le reste, sous forme de métabolites, principalement de 6 α -hydroxypaclitaxel.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

PACLITAXEL POUR INJECTION 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 5 et de 16,7 mL and 25 mL de PACLITAXEL POUR INJECTION USP est 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. Il faut jeter les portions non utilisées.

Les solutions sont stables du point de vue physique et chimique pendant jusqu'à 27 heures à la température de 15 à 30 °C (à l'abri de la lumière); l'administration des perfusions doit être terminée avant que ce laps de temps soit écoulé. On doit jeter les portions non utilisées.

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.

À l'instar 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. On ne doit pas utiliser les solutions troubles, qui contiennent des particules ou des précipités, qui indiquent des traces de décoloration ou de fuites. Il faut jeter toute portion non utilisée.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES RELATIVES À LA MANIPULATION

Il faut éviter tout contact de PACLITAXEL POUR INJECTION USP non dilué avec des dispositifs ou du matériel en chlorure de polyvinyle (CPV) plastifié destinés à la préparation des solutions de perfusion (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Avant la perfusion, diluer PACLITAXEL POUR INJECTION USP dans une solution de chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, une solution de dextrose à 5 % pour injection, une solution de chlorure de sodium à 0,9 % 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.

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 PACLITAXEL POUR INJECTION USP par un dispositif à filtre intégré ayant une membrane microporeuse de 0,22 micron au plus.

IV. DIRECTIVES PARTICULIÈRES

1. Préparer PACLITAXEL POUR INJECTION USP sous une hotte à flux laminaire vertical (enceinte de biosécurité de classe II).
2. Le personnel qui prépare PACLITAXEL POUR INJECTION USP doit porter des gants en chlorure de polyvinyle, des lunettes de protection, des masques et des blouses jetables.
3. Toutes les aiguilles, seringues, fioles et tout autre matériel ayant pu être en contact avec PACLITAXEL POUR INJECTION 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.
4. Le personnel régulièrement affecté à la préparation et à la manipulation de PACLITAXEL POUR INJECTION USP doit subir des analyses de sang tous les six mois.
5. Directives concernant l'utilisation de la solution grand format pour pharmacies
L'utilisation de la fiole de solution grand format pour pharmacies est réservée aux pharmacies d'hôpitaux possédant un programme reconnu de mélange de solutions intraveineuses. La fiole de solution grand format pour pharmacies est destinée à la ponction simple, pour usages répétés et pour l'administration par voie intraveineuse. La solution grand format pour pharmacies doit être utilisée dans les 24 heures suivant la ponction initiale.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

PACLITAXEL POUR INJECTION USP est présenté en fioles à doses multiples de 5 mL et de 16,7 mL et de 25 mL, en fioles de solution grand format pour pharmacies de 50 mL, destinées aux pharmacies, contenant 30 mg, 100 mg, 150 mg et 300 mg de paclitaxel, respectivement, à une concentration de 6 mg/mL. Toutes les fioles sont présentées dans des boîtes de 1 fiole.

Chaque mL de PACLITAXEL POUR INJECTION USP renferme 6 mg de paclitaxel, 527 mg d'huile de ricin polyoxyléthique 35 et 396 mg d'éthanol anhydre.

II^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

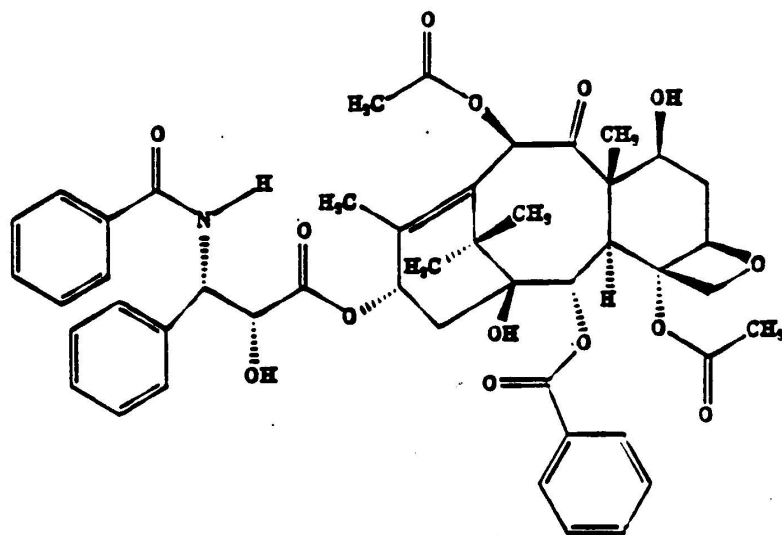
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

I. SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : Paclitaxel

Nom chimique : 5 β ,20-époxy-1,7 β -dihydroxy-9-oxotax-11-ène-2 α ,10 β ,13 α -
tétrayl 4,10-diacétate 2-benzoate 13-[(2R,3S)-3-
(benzoylamino)-2-hydroxy-3-phénylpropanoate

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{47}H_{51}NO_{14}$

Poids moléculaire : 853,9

Propriétés physicochimiques : Le paclitaxel est une poudre cristalline blanche à blanc cassé, presque insoluble à l'eau, soluble dans le méthanol et librement soluble dans la chlorure de méthylène.

ESSAIS CLINIQUES

Cancer de l'ovaire

Devis de l'étude	Traitements / Doses	N ^{bre} de patients	Population	Critères de référence / conclusion
<p><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)</p>	<p>-135 mg/m² de P sur 24 h + 75 mg/m² de c</p> <p>-750 mg/m² d'AC + 75 mg/m² de c</p>	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 délai sans récurrence a été significativement plus long sur le plan statistique (médiane de 16,6 par rapport à 13,0 mois, p = 0,0008) et la survie médiane a été prolongée de près de 1 an (p = 0,0002) comparativement aux patientes recevant le traitement standard.
<p><i>Données - traitement de deuxième intention :</i> 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/m² de P sur 24 h</p> <p>175 mg/m² de P sur 3 h</p> <p>135 mg/m² de P sur 24 h</p> <p>135 mg/m² de P sur 3 h</p>	407	Patientes qui n'ont pas répondu à une chimiothérapie initiale ou ultérieure d'un cancer métastatique de l'ovaire.	<p>Le taux de réponse (TR) chez les patientes recevant 175 mg/m² a été similaire celui de celles recevant 135 mg/m² : 18 % par rapport à 14 % (p = 0,28). On n'a noté aucune différence de TR lorsqu'on a comparé la perfusion sur 3 h à celle sur 24 h : 15 % par rapport à 17 % (p = 0,50). Chez les patientes recevant 175 mg/m² de P, le délai sans récurrence a été plus long que chez celles recevant 135 mg/m² : médiane de 4,2 mois par rapport à 3,1 mois (p = 0,03). Le délai médian sans récurrence chez les patientes recevant la perfusion sur 3 h par rapport à 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/m² de P et de 11,0 mois chez celles recevant 135 mg/m² (p = 0,92).</p> <p>La survie médiane a été de 11,7 mois chez les patientes recevant une perfusion de P</p>

				sur 3 h et de 11,2 mois chez celles recevant une perfusion sur 24 h (p = 0,91).
--	--	--	--	---

Données - traitement de première intention: Le profil 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 profil 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/m², en perfusion intraveineuse de 3 heures. Les mêmes doses administrées en perfusion de 24 heures ont été plus toxiques.

Cancer du sein

Devis de l'étude	Traitements / doses	N ^{bre} de patients	Population	Critères de référence / conclusion
<p><i>Étude sur le traitement adjuvant du cancer du sein</i> : 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/m² de C + A à des doses de : -60 mg/m² (le 1^{er} jour) -75 mg/m² (en deux doses fractionnées, les 1^{er} et 2^e jours), ou -90 mg/m² (en deux doses fractionnées, les 1^{er} et 2^e jours, en concomitance avec un traitement prophylactique de soutien par le G-CSF et la ciprofloxacine) toutes les 3 semaines, pendant quatre cures, et l'un des deux traitements suivants : -175 mg/m² de P sur 3 heures, toutes les 3 semaines, pendant quatre cures additionnelles ou aucune chimiothérapie additionnelle.</p> <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 leur rétablissement des toxicités liées au traitement.</p>	<p>3170</p>	<p>Cancer du sein avec atteinte des ganglions, à la suite d'une mastectomie ou d'une mastectomie segmentaire avec exérèse ganglionnaire.</p>	<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/m² 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 ce qui concerne la 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 ce qui concerne la survie sans récurrence que ceux des autres groupes.</p>

Cancer du sein (suite)

Devis de l'étude	Traitements / doses	N ^{bre} de patients	Population	Critères de référence / conclusion
Après l'échec d'une chimiothérapie initiale : Étude de phase III, multicentrique et à répartition aléatoire comparant deux schémas posologiques de paclitaxel (P)	175 mg/m ² de P sur 3 heures 135 mg/m ² de P sur 3 heures	471	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 l'indice fonctionnel et 73 %, des métastases viscérales.	Le taux de réponse globale a été de 26 % (IC de 95 % : de 22 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).

Étude sur le traitement adjuvant du cancer du sein : Le profil 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 de paclitaxel chez des sujets atteints d'un cancer métastatique du sein. Le profil 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

Devis de l'étude	Traitements / doses	N ^{bre} de patients	Population	Critères de référence / 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/m² de P sur 24 heures + 75 mg/m² de c</p> <p>250 mg/m² de P sur 24 heures + 75 mg/m² de c avec traitement de soutien par le G-CSF</p> <p>75 mg/m² de c, le 1^{er} jour, puis 100 mg/m² de VP, les 1^{er}, 2^e et 3^e jours (témoin)</p>	599	Cancer du poumon non à petites cellules	On a observé des différences significatives sur le plan statistique favorisant chaque groupe prenant P plus c sur les plans du taux de réponse et du délai sans récurrence. Il n'y a pas eu de différences significatives sur le plan statistique relatives à la 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 [Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L)]. De ces sept sous-échelles, celle des symptômes spécifiques du cancer du poumon a favorisé l'administration de P à la dose de 135 mg/m ² sous forme de perfusion de 24 heures + 75 mg/m ² de c. Pour tous les autres facteurs, on n'a noté aucune différence entre les groupes de traitement.

Le profil 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

Devis de l'étude	Traitements / doses	N ^{bre} de patients	Population	Critères de référence / conclusion
<p>Étude CA139-174 : étude ouverte de phase II, à répartition non aléatoire, menée dans un seul centre visant à évaluer l'effet de paclitaxel (P) sur le sarcome de Kaposi associé au sida.</p>	<p>135 mg/m² de P en 3 heures, toutes les 3 semaines (posologie : 45 mg/m²/semaine). Si aucune toxicité limitant la dose n'avait été observée, les sujets recevaient 155 mg/m² et 175 mg/m² lors des cures suivantes. On n'a pas administré initialement des facteurs de croissance hématopoïétiques.</p>	29	<p>Patients présentant un sarcome de Kaposi associé au sida chez lesquels une chimiothérapie systémique était justifiée.</p>	<p>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).</p>
<p>Étude CA139-281 : étude ouverte de phase II, à répartition non aléatoire, menée dans deux centres, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de paclitaxel (P) en présence d'un sarcome de Kaposi associé au sida, au stade avancé de la maladie</p>	<p>100 mg/m² de P en 3 heures, toutes les 2 semaines (posologie : 50 mg/m²/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.</p>	56		<p>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).</p>

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/mm³ (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/m²/semaine pour l'étude CA139-174 et 50 mg/m²/semaine pour l'étude CA139-281), la dose administrée a été de 38 à 39 mg/m²/semaine, lors des deux études, avec un écart similaire (de 20-24 à 51-61).

Efficacité : On a évalué l'efficacité de paclitaxel en solution injectable, par la réponse tumorale cutanée selon les critères modifiés de l'ACTG et par des preuves des 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 du 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 immunodéprimés, 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 non à petites cellules et le cancer du poumon, 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- α des tumeurs (TNF- α) 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
Leucémies d'origine murine			
L1210, i.p.	*	i.p.	Limite → modeste
P388, i.p.	*	i.p.	Légère
P1534, i.p.	*	i.p.	Légère → substantielle
Tumeurs solides d'origine murine			
ADJ/PC 6, i.p.	*	i.p.	Légère
C26, i.p.	*	i.p.	Légère
B16, i.p.	*	i.p.	Modérée → potentiellement curative
M109, i.p.	*	i.p.	Modérée → potentiellement curative
M109, i.p. (à phases)	**	i.p.	Modérée → substantielle
M109, s.c.	**	s.c.	Modérée
M109, s.r.c.	**	s.c.	Modérée
Xélogreffes tumorales d'origine humaine			
CX-1, s.r.c.	*	s.c.	Légère → substantielle
LOX, i.p.	*	i.p.	Modérée → potentiellement curative
MX-1, s.r.c.	*	s.c.	Potentiellement curative
A431, s.r.c.	**	i.v.	Substantielle
A2780, s.r.c.	**	i.v.	Substantielle
A2780, s.c.	**	i.v.	Modérée
H2981, s.r.c.	**	i.v.	Substantielle
HCT-116	**	i.v.	Modérée
L2987, s.r.c.	**	i.v.	Modérée
LX-1, s.r.c.	**	i.v.	Modérée

* Suspension dans de l'hydroxypropylcellulose

** Le paclitaxel dans un mélange d'éthanol et de Crémophor dilué dans une solution salée

TOXICOLOGIE

TOXICITÉ AIGUË

Espèce / souches	Nombre / sexe / groupe	Voie	DL ₅₀ (mg/kg)
Rat/Sprague-Dawley	5 M/F ^a 10 M/F ^b	i.p. i.p.	34 (combinés)
Rat/Sprague-Dawley	10 M/F	i.p.	M : 32 F : 36
Rat/Sprague-Dawley	5 M/F	i.v.	> 85
Chien/Beagle	1 M/F	i.v.	> 9

^a Phase d'exploration de la plage posologique

^b 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 ^a mg/kg/jour	Voie	Durée	Effets reliés au médicament
Souris/CD2F ₁	5 5	M F	0, 1-15	i.v.	5 jours	Aucune toxicité reliée au médicament.
Souris/CD2F ₁	5 5	M F	0, 1-15*	i.p.	5 jours	<u>20 et 45 mg/kg/jour</u> : Perte pondérale > 10 %. <u>45 mg/kg/jour</u> : Pelage rugueux, maigreur, dos voûté. Toutes les souris sont mortes.
	15 15	M F	0, 21-43**	i.p.	5 jours	<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	5 5	M F	0, 5-45*	i.p.	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)**].
	10 10	M F	0, 5,3-14,2**	i.p.	5 jours	
Souris/CD2F ₁	1,0e+19	M	Témoin négatif ^b	i.p.	5 jours	<p><u>Groupes 1/2 DL₁₀, DL₁₀ et DL₅₀</u> : Nécrose des spermatocytes en développement. Formation de cellules géantes.</p> <p><u>Groupes DL₁₀ et DL₅₀</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, oesinopénie, hypoplasie des cellules lymphoïdes et apparition de mégacaryocytes atypiques, mort (2/10 M, 8/10 F à DL₁₀; 8/10 M, 9/9 F à DL₅₀).</p> <p><u>Toutes doses confondues</u> : Perte pondérale reliée à la dose, léthargie, respiration rapide, pelage rugueux, dos dos voûté, maigreur, hypothermie, strabisme avec exsudation.</p>
		F				
		M	Témoin (véhicule)			
		F				
		M	1/2 DL ₁₀			
		F	10,79 13,05			
M	DL ₁₀					
F	21,57 26,09					
M	DL ₅₀					
F	25,50 29,52					

TOXICITÉ SUBAIGUË (suite)

Espèce/ souche	Nombre/ Groupe	Sexe	Posologie mg/kg/jour	Voie	Durée	Effets reliés au médicament
Rat/Sprague- Dawley	1,0e+19	M	Témoin	i.p.	5 jours	<p><u>Groupe DL₅₀</u> : Nécrose des testicules, inflammation du péritoine viscéral (F seulement), mort (3/10 M, 3/10 F).</p> <p><u>Groupes DL₁₀ et DL₅₀</u> : Diminution marquée des valeurs leucocytaires et plaquettaires. Perte pondérale, hypoplasie de la moelle osseuse, mort (1/10 M, 3/10 F à DL₁₀).</p> <p><u>Toutes doses confondues</u> : Déplétion reliée à la dose des cellules lymphoïdes du thymus et de la rate, pelage rugueux, maigre, 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	Témoin négatif ^b			
		M	Témoin (véhicule)			
		F				
		M	1/2 DL ₁₀			
		F	2,55 4,29			
M	DL ₁₀					
F	5,11 8,58					
M	DL ₅₀					
F	7,47 9,99					
Chien/Beagle	11	M	0, 0,375, 0,75, 1,5, 3,0, 6,0	i.v.	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>
		F				

*Phase d'exploration de la plage posologique

** Phase de détermination de la dose létale

^a Le paclitaxel dissous dans du Crémophor[®] LE (50 %) : éthanol (50 %), puis dissous dans une solution saline

^b Sans traitement

TOXICITÉ CHRONIQUE

Espèce/ souche	Nombre/ Groupe	Sexe	Posologie mg/kg/jour	Voie	Durée	Effets reliés au médicament
Rat/Sprague- Dawley	1,01e+11	M	Témoin négatif, solution saline	i.v.	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>
		F				
		M	Témoin (véhicule)			
		F				
M	1, 3,3, 10					
F						

Espèce/ souche	Nombre/ Groupe	Sexe	Posologie mg/kg/jour	Voie	Durée	Effets reliés au médicament
Chien/Beagle	5	M	Témoin négatif, solution saline	i.v.	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>
	5	F				
	3	M	Témoin (véhicule)			
	3	F				
	3	M	0,3, 1			
	3	F				
	5	M	3			
	5	F				

* Le paclitaxel dissous dans du Crémophor[†] LE (50 %) : éthanol (50 %), puis dissous dans une solution saline.

REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE

Espèce/ souche	Nombre / Groupe	Sexe	Voie	Dose* et fréquence	Effets reliés au médicament
Segment I Rat/ Sprague- Dawley	20	M	i.v.	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 0 (sans traitement)	Le gain pondéral et la consommation de nourriture ont été plus faibles chez les mâles et les femelles F ₀ 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 ₀ traitées à la dose élevée pendant les jours 2 à 20 de la gestation. Les indices de fertilité chez la génération F ₀ 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. Le poids des surrénales, de l'utérus et des ovaires a été plus faible chez les F ₀ par rapport aux témoins. Diminution du nombre de corps jaunes, d'implantations et de fœtus vivants et augmentation du nombre de sites d'implantations vides et de morts fœtales à la dose de 1 mg/kg/jour. La dose sans effet a été de 0,3 mg/kg/jour chez les générations F ₀ et F ₁ .
	20	F			
Segment II Lapin blanc/ Nouvelle- Zélande	20	F	i.v.	0 (solution saline), 0 (véhicule), 0,3, 1, 3 mg/kg. Jours 6 à 18 de la gestation présumée.	-Douze des 20 femelles qui ont reçu la dose élevée sont mortes ou ont été sacrifiées puisqu'elles étaient moribondes. Signes cliniques de toxicité chez les femelles qui sont mortes : excréments rouges, modifications de la consistance des selles, diminution de l'activité, diminution de la consommation d'aliments et perte pondérale. -Augmentation du poids du foie et des reins et diminution du poids des ovaires chez les femelles ayant reçu la dose élevée. -Diminution des valeurs moyennes de la portée pour ce qui est du corps jaune, de la taille de la portée, du nombre de fœtus vivants et du nombre de femelles ayant des fœtus viables dans le groupe recevant la dose élevée. Augmentation des valeurs moyennes de la portée pour ce qui est de la résorption (totale ou précoce), du pourcentage d'embryons morts ou résorbés et du nombre de femelles dont tous les embryons sont morts ou résorbés chez le groupe recevant la dose élevée. -Pour résumer, le 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.
--	--	--	--	--	---

*Le paclitaxel dissous dans du Crémophor† LE (50 %) : éthanol (50 %), puis dissous dans une solution saline

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 [³H] TAXOL in the Sprague-Dawley rat. Drug Metab Disposit 1994; 22; 254-258.
16. Kuznetcova T.I., Cech P., Herbot C.P. The mystery of angiographically silent macular oedema due to taxanes. Int Ophthalmol 2012; 32: 299-304.
17. 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.
18. Manfredi J.J. and Horwitz S.B. An antimetabolic agent with a new mechanism of action. Pharmacol Ther 1984; 25: 83-125.
19. Manfredi J.J., Parness J., and Horwitz S.B. Taxol binds to cellular microtubules. J Cell Biol 1982; 94: 688-696.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Roberts L.P., Nath J., Friedman M.M. and Gallin J.I. Effects of Taxol on human neutrophils. J Immunol 1982; 129: 2134-2141.
25. 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.
26. Rowinsky E.K., Cazenave L.A., and Donehower R.C. Taxol: a novel investigational antimicrotubule agent. J Natl Canc Inst 1990; 82: 1247-1259.

27. 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.
28. 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.
29. Schiff P.B. and Horwitz S.B. Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1980; 77: 1561-1565.
30. Seidman A.D., Barrett S., Canezo S. Photopsia during 3-hour paclitaxel administration at doses ≥ 250 mg/m². *J Clin Oncol* 1994; 12: 1741-1742.
31. Slichenmyer W.J., and Von Hoff D.D. Taxol: A new and effective anti-cancer drug. *Anti-Cancer Drugs* 1991; 2: 519-530.
32. Turner P.F. and Margolis R.L. Taxol-induced bundling of brain-derived microtubules. *J Cell Biol* 1984; 99: 940-946.
33. 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).
34. 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.
35. Weiss R.B., Donehower R.C., Wiernik P.H. et al. Hypersensitivity reactions from Taxol. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1263-1268.
36. 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.
37. 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.
38. 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).
39. 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.
40. 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).

41. 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.
42. Walsky RL, Gaman EA and Obach RS. Examination of 209 drugs for inhibition of cytochrome P450 2C8. J Clin Pharmacol 2005; 45: 68-78.
43. Taxol (paclitaxel), monographie de produit. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Group (Canada). Le 10 janvier 2006, N° de contrôle 102455.
44. Paclitaxel pour injection, monographie de produit. Hospira Healthcare Corporation. Le 28 octobre 2013. N° de contrôle 168011.
45. Paclitaxel pour injection, monographie de produit. Pfizer Canada ULC. Le 12 décembre 2018. Numéro de contrôle : 220211.

III^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrPACLITAXEL POUR INJECTION USP 6 mg/mL Solution stérile pour injection

Le présent dépliant constitue la troisième partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente de PACLITAXEL POUR INJECTION USP au Canada et s'adresse particulièrement au grand public. Ce dépliant n'est qu'un résumé du produit et ne fournit pas de renseignements complets concernant PACLITAXEL POUR INJECTION USP. Pour toute question que vous pourriez avoir au sujet de ce médicament, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Pourquoi utiliser ce médicament ?

Ce médicament est indiqué dans le traitement du :

- cancer de l'ovaire
- cancer du sein
- cancer des poumons
- sarcome de Kaposi associé au sida

Comment ce médicament agit-il ?

Le paclitaxel fait partie de la classe des médicaments appelés agents antinéoplasiques ou cytotoxiques. On en parle également à titre d'agents chimiothérapeutiques.

Le paclitaxel tue les cellules cancéreuses et les empêche de croître et de se multiplier.

Quand ne faut-il pas utiliser ce médicament ?

Si vous êtes allergique aux médicaments suivants :

- tout médicament qui contient du paclitaxel
- tout médicament qui contient de l'huile de ricin polyoxyléthique 35, comme une injection à la cyclosporine ou au téniposide.

Les symptômes de réaction allergique peuvent inclure l'essoufflement, la respiration sifflante ou la difficulté à respirer; le gonflement du visage,

des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps; une éruption cutanée, une démangeaison ou une urticaire de la peau.

Vous devez prendre ce médicament si vous votre numération de globules blancs est très faible.

Si vous avez une infection ou une température élevée, parlez-en à votre médecin qui pourrait décider de retarder votre traitement jusqu'à ce que l'infection soit éliminée. Une maladie de gravité légère comme le rhume ne suffit pas pour retarder la mise en route du traitement.

Si vous êtes une femme enceinte ou si vous prévoyez une grossesse.

Ingrédient médicinal :

Le paclitaxel

Ingrédients non médicinaux importants :

Huile de ricin polyoxyléthique 35 et éthanol
Hydroxyde.

Forme posologique :

Solution pour injection, 6 mg/mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

- PACLITAXEL POUR INJECTION USP doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des agents pour la chimiothérapie.
- Avant d'administrer PACLITAXEL POUR INJECTION USP, il faudrait traiter les patients avec des corticostéroïdes, des antihistaminiques et des antagonistes des récepteurs H₂.
- Il ne faut pas administrer PACLITAXEL POUR INJECTION USP aux patients dont le taux initial des polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1 500 cellules/mm³ ou qui souffrent du sarcome de Kaposi associé au sida ou qui présentent des taux initiaux ou subséquents des polynucléaires neutrophiles inférieurs à 1 000 cellules/mm³.

AVANT d'utiliser PACLITAXEL POUR INJECTION USP, consultez toujours votre médecin ou votre pharmacien, notamment si :

- vous présentez en ce moment ou avez déjà présenté l'un des problèmes médicaux suivants :
 - maladie du foie
 - maladie cardiaque
 - toute maladie du sang qui comporte une numération réduite de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes sanguines
 - toute maladie des nerfs
 - baisse du système immunitaire associée à des maladies comme le VIH / sida
 - baisse du système immunitaire associée à l'utilisation de médicaments comme la cyclosporine ou d'autres agents utilisés pour traiter le cancer (y compris la radiothérapie)
- vous êtes une femme enceinte ou vous prévoyez une grossesse
- vous allaitez ou vous prévoyez allaiter
- vous avez des allergies à ce médicament ou à ses ingrédients
- 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 mucosite (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

PACLITAXEL POUR INJECTION USP interagit avec d'autres médicaments. Avant d'amorcer un traitement, mentionnez à votre médecin si vous prenez d'autres médicaments (sur ordonnance, en vente libre ou des produits à base d'herbes médicinales).

Les médicaments suivants sont capables d'interagir avec PACLITAXEL POUR INJECTION USP: cisplatine, doxorubicine, cimétidine, kétoconazole, vérapamil, diazépam,

quinidine, dexaméthasone, cyclosporine, téniposide, étoposide, vincristine, testostérone, 17 α -éthynyl-œstradiol, acide rétinoïque et quercétine.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Votre médecin décidera de la dose de PACLITAXEL POUR INJECTION USP que vous devez prendre. Tout dépend de votre état et d'autres facteurs comme votre poids corporel et les autres agents chimiothérapeutiques qui vous ont été administrés.

Avant de recevoir PACLITAXEL POUR INJECTION USP, vous devez prendre d'autres médicaments pour prévenir les réactions allergiques possibles au cours de votre traitement. Vous devrez prendre des comprimés de dexaméthasone, 12 heures et 6 heures avant votre traitement, que votre médecin vous prescrira. Vous recevrez également deux injections distinctes 30 à 60 minutes avant que PACLITAXEL POUR INJECTION USP vous soit administré, ce qui minimisera votre risque de réaction allergiques.

Plusieurs cycles de traitement par PACLITAXEL POUR INJECTION USP seront nécessaires en fonction de votre réponse au traitement.

On ne doit pas répéter les traitements additionnels jusqu'à ce que la numération de vos globules sanguins revienne à des taux acceptables et que tout effet non contrôlé soit maîtrisé. C'est votre médecin qui décidera la marche à suivre.

Surdose :

Puisqu'on vous administre PACLITAXEL POUR INJECTION USP sous la surveillance de votre médecin, il est fort peu probable que des quantités excessives vous soient administrées. Cependant, si vous éprouvez des effets secondaires graves après avoir reçu ce médicament, parlez-en immédiatement à votre médecin ou avec le personnel infirmier. Il se peut qu'une attention médicale immédiate s'impose.

Les symptômes de la surdose comprennent les effets secondaires énumérés ci-dessous sous la rubrique « Effets secondaires » mais d'habitude ceux-ci sont de nature plus grave.

EFFETS SECONDAIRES : LEUR FRÉQUENCE ET LA MARCHÉ À SUIVRE

Parlez à votre médecin si les symptômes suivants se manifestent et s'ils vous préoccupent :

- douleurs des muscles ou des articulations des bras et des jambes
- nausées et vomissements
- chute des cheveux (alopécie)
- diarrhée
- modifications à l'apparence de la peau et des ongles
- hypersensibilité ou ulcération de la bouche

La liste ci-dessus présente les effets secondaires les plus courants associés à votre médicament.

De plus, vous devriez subir un examen complet de la vue en cas de problèmes visuels. Si un œdème cystoïde de la macula (vision brouillée en raison du gonflement de la rétine de l'œil) est diagnostiqué, il se peut que votre médecin décide de cesser le traitement.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : LEUR FRÉQUENCE ET LA MARCHÉ À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament ou obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Communs	<ul style="list-style-type: none"> • douleur, enflures, irritation et rougeur au point d'injection • bouffées vasomotrices • vertiges, étourdissements ou évanouissements (en 	<p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p>	

	raison de l'hypotension artérielle)			
	• engourdissement et ou picotement des doigts et /ou des orteils	✓		
	• modification de la vue	✓		
	• douleurs abdominales	✓		
	• essoufflement, respiration sifflante ou difficulté à respirer		✓	
	• gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps		✓	
	• éruption cutanée, démangeaisons ou urticaire de la peau		✓	
	• faiblesse ou fatigue extrême		✓	
	• crises épileptiques		✓	
	• rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier		✓	
	• douleurs thoraciques		✓	
	• jaunissement de la peau ou des yeux		✓	
	• saignements inhabituels ou ecchymoses (y compris la présence de sang dans les selles ou l'urine)		✓	
	• fièvre, mal de gorge ou autres signes d'infection.		✓	
Rares	• infarctus du myocarde (douleur sévère à la poitrine pouvant			✓

	<p>s'étendre à la mâchoire ou au bras, transpiration, essoufflement et nausées)</p> <ul style="list-style-type: none"> • crises épileptiques tonico-cloniques (perte de conscience et contractions musculaires violentes), ataxie (perte de la maîtrise des muscles) • encéphalopathie (effets sur le cerveau) • cardiomyopathie (affection du muscle cardiaque) • colite pseudo-membraneuse (diarrhée sévère ou persistante pouvant être très liquide ou contenir du sang, crampes abdominales, fièvre, pus ou glaires dans les selles, nausées) • leucémie myéloïde aiguë ou syndrome myélodysplasique (fièvre, infection, tendance à saigner ou à faire des bleus, essoufflement, sang dans l'urine ou les selles) • syndrome de lyse tumorale (nausées, essoufflement, battements cardiaques irréguliers, urine trouble, 		✓		✓		✓		
	<p>fatigue ou douleur articulaire</p>								✓
	<ul style="list-style-type: none"> • insuffisance respiratoire (intensification soudaine de l'essoufflement, coloration bleutée de la peau, des lèvres et des ongles, battements cardiaques irréguliers, somnolence, perte de conscience) • érythème polymorphe (apparition rapide d'une éruption cutanée, puis de lésions sur le dessus des mains et des pieds qui finissent par s'étendre au tronc) • dermatite exfoliatrice (desquamation [peau qui pèle] sévère) • lupus érythémateux disséminé (trouble auto-immun pouvant toucher la peau, les articulations, les reins, le cerveau et d'autres organes) • sclérodermie (durcissement de la peau et des tissus conjonctifs – fibres qui donnent structure et soutien au corps) 					✓			

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet secondaire ressenti lors de la prise de PACLITAXEL POUR INJECTION USP, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

On devrait conserver PACLITAXEL POUR INJECTION USP à température ambiante (15 à 30°C). Conservez le médicament dans son emballage d'origine et gardez-le à l'abri de la lumière.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé par l'une des 3 modalités suivantes :

- En visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.htm>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais, au 1-866-234-2345

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut consulter le présent document et la version intégrale de la monographie du produit, préparés à l'intention des professionnels de la santé, aux endroits suivants :

<http://www.sterimaxinc.com>

ou en communiquant avec SteriMax, le promoteur du produit, au : 1-800-881-3550

Feuillet préparé par SteriMax Inc.

Dernière révision : Le 17 décembre 2019