

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PACLITAXEL KABI 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 6 mg de paclitaxel.

Un flacon de 5 ml contient 30 mg de paclitaxel.

Un flacon de 16,7 ml contient 100 mg de paclitaxel.

Un flacon de 25 ml contient 150 mg de paclitaxel.

Un flacon de 50 ml contient 300 mg de paclitaxel.

Un flacon de 100 ml contient 600 mg de paclitaxel.

Excipient(s) à effet notoire : ricinoléate de macrogolglycérol (530 mg/ml), éthanol anhydre (393 mg/ml) (49,7% (v/v)).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution claire, légèrement jaunâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Cancer de l'ovaire :

En traitement de première intention du cancer de l'ovaire, le paclitaxel est indiqué chez les patientes présentant une maladie avancée ou résiduelle (> 1 cm) après laparotomie initiale, en association avec le cisplatine.

En traitement de deuxième intention du cancer de l'ovaire, le paclitaxel est indiqué chez les patientes présentant un carcinome métastatique de l'ovaire après échec du traitement classique à base de sels de platine.

Cancer du sein :

En traitement adjuvant, le paclitaxel est indiqué dans le traitement du carcinome du sein avec envahissement ganglionnaire après un traitement par anthracycline et cyclophosphamide (AC).

Le traitement adjuvant par le paclitaxel doit être considéré comme alternative à une prolongation du traitement par AC.

Le paclitaxel est indiqué dans le traitement initial du cancer du sein localement avancé ou métastatique soit en association avec une anthracycline chez les patientes auxquelles un traitement par une anthracycline convient, soit en association avec le trastuzumab chez les patientes avec une surexpression HER-2 (Human Epidermal Growth factor Receptor 2) classée 3+ par l'immunohistochimie et auxquelles une anthracycline ne convient pas (voir les rubriques 4.4 et 5.1).

Administré seul, le paclitaxel est aussi indiqué pour le traitement des carcinomes métastatiques du sein pour les patientes en échec, ou non candidates, au traitement classique à base d'anthracycline.

Cancer bronchique non à petites cellules avancé :

En association avec le cisplatine, le paclitaxel est indiqué pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients qui ne sont pas candidats à une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie.

Sarcome de Kaposi associé au SIDA :

Le paclitaxel est indiqué dans le traitement des patients en stade avancé du sarcome de Kaposi lié au SIDA et après échec d'un traitement antérieur par des anthracyclines liposomales.

Des données d'efficacité limitées étayent cette indication. Un résumé des études significatives est présenté à la rubrique 5.1.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

PACLITAXEL KABI doit être administré sous la surveillance d'un spécialiste en oncologie et dans une unité spécialisée pour l'administration d'agents cytotoxiques (voir rubrique 6.6).

Tous les patients doivent être prémédiqués avec des corticoïdes, des antihistaminiques et des antagonistes des récepteurs H₂, avant administration de paclitaxel :

Médicament	Posologie	Administration avant le paclitaxel
Dexaméthasone	20 mg per os* ou IV	Pour l'administration orale : environ 12 et 6 heures ou Pour l'administration IV : 30 à 60 min
Diphenhydramine**	50 mg IV	30 à 60 minutes
Cimétidine ou Ranitidine	300 mg IV 50 mg IV	30 à 60 minutes

* 8 - 20 mg pour les patients atteints du sarcome de Kaposi

** ou antihistaminique équivalent, par exemple la chlorphéniramine.

Le paclitaxel en solution à diluer pour perfusion doit être dilué avant utilisation (voir rubrique 6.6) et doit être administré par voie intraveineuse uniquement.

Le paclitaxel doit être administré à l'aide d'une tubulure munie d'une membrane filtrante à micropores de diamètre $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (voir rubrique 6.6).

Traitement de première intention du carcinome de l'ovaire :

Bien que d'autres schémas posologiques soient en cours d'évaluation, un schéma associant le paclitaxel et le cisplatine est recommandé. En fonction des durées de perfusion, deux posologies de paclitaxel sont recommandées : paclitaxel 175 mg/m² en administration intraveineuse de 3 heures, suivi d'une administration de cisplatine 75 mg/m² toutes les 3 semaines ou paclitaxel 135 mg/m² en perfusion de 24 heures, suivi d'une administration de cisplatine 75 mg/m² avec un intervalle de 3 semaines entre chaque cure (voir rubrique 5.1).

Traitement de deuxième intention du carcinome de l'ovaire :

La posologie recommandée de paclitaxel est de 175 mg/m² administrée sur une période de 3 heures, avec un intervalle de 3 semaines entre chaque cure.

Traitement adjuvant du carcinome du sein :

La posologie recommandée de paclitaxel est de 175 mg/m² administrée sur une période de 3 heures toutes les 3 semaines pour quatre cures, après un traitement par AC.

Traitement de première intention du carcinome du sein :

Lors d'une association avec la doxorubicine (50 mg/m²), le paclitaxel doit être administré 24 heures après la doxorubicine. La posologie recommandée de paclitaxel est de 220 mg/m² en administration IV sur 3 heures, avec un intervalle de 3 semaines entre chaque cure (voir rubriques les 4.5 et 5.1).

Lors d'une association avec le trastuzumab, la posologie recommandée de paclitaxel est de 175 mg/m² en administration IV sur 3 heures, avec un intervalle de 3 semaines entre chaque cure (voir rubrique 5.1). La perfusion de paclitaxel peut commencer le jour suivant la première administration de trastuzumab ou immédiatement après les administrations suivantes de trastuzumab si la dose précédente de trastuzumab a été bien tolérée (pour les détails de la posologie du trastuzumab, voir le résumé des caractéristiques du produit de Herceptin®).

Traitement de deuxième intention du carcinome du sein :

La posologie recommandée de paclitaxel est de 175 mg/m² administrée sur une période de 3 heures, avec un intervalle de 3 semaines entre chaque cure.

Traitement du cancer bronchique non à petites cellules avancé (CPNPC) :

La posologie recommandée de paclitaxel est de 175 mg/m² administrée sur une période de 3 heures, suivie de cisplatine à une posologie de 80 mg/m², avec un intervalle de 3 semaines entre chaque cure.

Traitement du sarcome de Kaposi (SK) lié au SIDA :

La posologie recommandée de paclitaxel est de 100 mg/m² administrée en perfusion intraveineuse de 3 heures toutes les deux semaines. Lors des cures suivantes, la dose de paclitaxel doit être ajustée en fonction de la tolérance individuelle des patients.

Le paclitaxel ne doit pas être réadministré tant que le nombre de neutrophiles n'est pas supérieur ou égal à 1 500/mm³ ($\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ pour les patients atteints du sarcome de Kaposi) et le nombre de plaquettes n'est pas supérieur ou égal à 100 000 /mm³ ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ pour les patients atteints du sarcome de Kaposi). Pour les patients présentant une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 500/\text{mm}^3$ pendant une semaine ou plus) ou une neuropathie périphérique sévère, les doses doivent être réduites de 20% lors des cures suivantes (25% pour les patients atteints du sarcome de Kaposi) (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les enfants de moins de 18 ans n'a pas encore été établie. C'est pourquoi le paclitaxel n'est pas recommandé pour l'usage pédiatrique.

Patients avec Insuffisance hépatique :

Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander des ajustements posologiques chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir les rubriques 4.4 et 5.2). Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par le paclitaxel.

Mode d'administration

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à tout autre excipient mentionné à la rubrique 6.1, particulièrement au ricinoléate de macrogolglycérol (huile de ricin polyoxyéthylée) (voir rubrique 4.4).

Le paclitaxel ne doit pas être utilisé chez des patients ayant un taux initial de neutrophiles $< 1500/\text{mm}^3$ ($< 1\ 000/\text{mm}^3$ pour les patients atteints du sarcome de Kaposi).

Dans le sarcome de Kaposi, le paclitaxel est également contre-indiqué chez les patients qui présentent des infections concomitantes, sévères ou non contrôlées.

Le paclitaxel est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le paclitaxel doit être administré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience des chimiothérapies anticancéreuses. Du fait du risque de réactions d'hypersensibilité sévère, les équipements de soutien appropriés doivent être disponibles.

Compte tenu de la possibilité d'une extravasation, il est conseillé de surveiller étroitement le site d'injection pour vérifier l'absence d'infiltration pendant l'administration du médicament.

Les patients doivent recevoir une prémédication associant des corticoïdes, des antihistaminiques et des antagonistes H₂ (voir rubrique 4.2). Le paclitaxel doit être administré avant le cisplatine en cas d'association (voir rubrique 4.5).

Des réactions d'hypersensibilité sévères, caractérisées par une dyspnée et une hypotension nécessitant un traitement, un angio-oedème et une urticaire généralisée, ont été observées chez moins de 1% des patients traités par le paclitaxel après l'administration d'une prémédication adéquate. Ces réactions sont probablement d'origine histaminique. Les réactions d'hypersensibilité sévères imposent l'arrêt immédiat de la perfusion de paclitaxel et la mise en place d'un traitement symptomatique. Par la suite, le paclitaxel ne devra pas être réadministré au patient.

La myélosuppression (essentiellement la neutropénie) est un effet toxique dose-limitant. Des contrôles fréquents de la numération de la formule sanguine doivent donc être effectués durant le traitement par paclitaxel. Une nouvelle cure de paclitaxel ne doit pas être initiée tant que le nombre de neutrophiles n'est pas revenu à une valeur $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ ($\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ pour les patients atteints du sarcome de Kaposi) et le nombre de plaquettes à une valeur $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ pour les patients atteints du sarcome de Kaposi). Dans une étude clinique du sarcome de Kaposi, la majorité des patients recevaient du G-CSF (facteur de croissance de la lignée granulocytaire).

De rares cas de troubles sévères de la conduction cardiaque ont été rapportés lorsque le paclitaxel est administré seul. Si un trouble important de la conduction cardiaque apparaît durant l'administration de paclitaxel il faut instituer un traitement approprié et placer le patient sous monitoring cardiaque continu durant les cures suivantes de paclitaxel. Hypotension, hypertension, bradycardie ont été observés durant l'administration de paclitaxel sans que ceci ne se traduise par l'apparition de symptômes et ne requière un traitement spécifique. Une surveillance fréquente des fonctions vitales est préconisée durant la perfusion de paclitaxel, notamment pendant la première heure de perfusion de paclitaxel. Des événements cardiovasculaires sévères ont été observés plus fréquemment chez le patient ayant un cancer bronchique non à petites cellules que dans le carcinome du sein ou de l'ovaire. Un seul cas d'insuffisance cardiaque lié au paclitaxel a été observé dans une étude clinique du sarcome de Kaposi lié au SIDA.

Quand le paclitaxel est administré en association avec la doxorubicine ou le trastuzumab pour le traitement de première intention du carcinome métastatique du sein, une surveillance cardiaque s'impose. Les patientes susceptibles d'être traitées par le paclitaxel dans ces associations doivent bénéficier d'une évaluation cardiaque initiale comportant : anamnèse et examen clinique, ECG, échocardiogramme et/ou scintigraphie cardiaque (MUGA). La surveillance de la fonction cardiaque doit être réévaluée pendant le traitement (par exemple, tous les trois mois). La surveillance peut permettre d'identifier les patientes développant un dysfonctionnement cardiaque et le médecin doit soigneusement évaluer la dose cumulative (mg/m^2) d'anthracycline administrée afin de déterminer la fréquence des contrôles de la fonction ventriculaire. En cas de détérioration de la fonction cardiaque, même asymptomatique, le médecin doit évaluer avec précaution le bénéfice clinique d'une poursuite

du traitement, face au risque potentiel de provoquer une atteinte cardiaque potentiellement irréversible. Si le traitement est poursuivi, la surveillance de la fonction cardiaque doit être plus fréquente (par exemple, tous les 1 à 2 cycles). Pour plus d'informations, consulter le résumé des caractéristiques du produit de Herceptin® ou de la doxorubicine.

Bien que **la neuropathie périphérique** soit un effet indésirable fréquent, elle n'entraîne habituellement que des symptômes mineurs. En cas d'apparition de symptômes sévères, il est recommandé de réduire la dose de 20% (25% pour les patients atteints du sarcome de Kaposi) lors de toutes les cures suivantes de paclitaxel.

Pour les patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules et pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et recevant un traitement de première ligne, le paclitaxel administré en perfusion de 3 heures associé au cisplatine a pour résultat une plus grande fréquence de neurotoxicité sévère que le paclitaxel en monothérapie et le cyclophosphamide suivi du cisplatine.

Des précautions particulières doivent être prises afin d'éviter une administration intra-artérielle du paclitaxel. En effet, des réactions tissulaires sévères ont été observées chez l'animal lors d'administrations intra-artérielles, au cours d'études de tolérance locale.

L'association de paclitaxel avec une radiothérapie pulmonaire, quel que soit l'ordre dans lequel ils sont administrés au patient, peut contribuer au développement d'une *pneumopathie interstitielle*.

Les patients présentant une insuffisance hépatique peuvent être exposés à un risque accru d'effets indésirables, en particulier une myélosuppression de grade 3-4. Chez des patients présentant un dysfonctionnement hépatique léger, il n'a pas été montré que la toxicité du paclitaxel était augmentée lorsque celui-ci est administré en perfusion de 3 heures. Lorsque le paclitaxel est administré en perfusion plus longue, chez des patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, une augmentation de la myélosuppression peut être observée. Les patients doivent être soumis à une étroite surveillance pour déceler la survenue d'une myélosuppression profonde (voir rubrique 4.2). Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander des ajustements posologiques chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2).

Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une cholestase sévère. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par le paclitaxel.

De rares cas de **colites pseudomembraneuses** ont été rapportés, notamment chez des patients qui n'avaient pas reçu d'antibiothérapie concomitante. Cette réaction doit être prise en compte dans le diagnostic différentiel des diarrhées sévères ou persistantes survenant pendant ou peu après le traitement par le paclitaxel.

Le paclitaxel s'est révélé tératogène, embryotoxique et mutagène sur de nombreux systèmes expérimentaux.

Par conséquent, les hommes et femmes sexuellement actifs et en âge de procréer et/ou leurs partenaires doivent utiliser des contraceptifs pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après le traitement par le paclitaxel (voir rubrique 4.6). La contraception hormonale est contre-indiquée dans le cas de tumeurs à récepteurs hormonaux-dépendants.

Les cas de *mucite sévère* sont rares chez les patients atteints du SK. En cas de réaction sévère, la dose de paclitaxel doit être diminuée de 25%.

Ce médicament contient 393 mg d'alcool (éthanol) dans chaque 1 ml de solution, ce qui équivaut à 39,3% p/v. La quantité dans 52,5 ml de ce médicament équivaut à 515,8 ml de bière ou 206,3 ml de vin.

Délétère pour les personnes souffrant d'alcoolisme. A prendre en compte chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les groupes de patients à haut risque tels que les patients atteints de troubles hépatiques ou d'épilepsie.

Etant donné que ce médicament est généralement administré lentement pendant 3 heures, les effets de l'alcool peuvent être réduits.

Une dose de 52,5 ml de ce médicament administrée à un adulte pesant 70 kg entraînerait une exposition à 295 mg/kg d'éthanol, ce qui pourrait entraîner une augmentation de la concentration d'alcool dans le sang (BAC) d'environ 50 mg/100 ml.

Ce médicament contient du ricinoléate de macrogolglycérol qui peut provoquer des réactions allergiques sévères.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La co-administration avec des médicaments contenant par exemple du propylène glycol ou de l'éthanol peut entraîner une accumulation d'éthanol et induire des effets indésirables, en particulier chez les jeunes enfants dont la capacité métabolique est faible ou immature.

Dans le traitement de première intention recommandé du cancer de l'ovaire, le paclitaxel doit être administré avant le cisplatine. Lorsque le paclitaxel est administré avant le cisplatine, le profil de tolérance du paclitaxel correspond à celui rapporté dans le cas d'une utilisation en monothérapie.

Lorsque le paclitaxel a été administré après le cisplatine, la myélosuppression induite est plus profonde et une diminution d'environ 20% de la clairance du paclitaxel a été déterminée. Le risque d'insuffisance rénale chez les patients traités par paclitaxel et cisplatine est plus grand que chez les patients traités par cisplatine seul dans les cancers gynécologiques.

Comme l'élimination de la doxorubicine et de ses métabolites actifs peut être réduite quand l'administration du paclitaxel et de la doxorubicine est proche dans le temps, le paclitaxel en traitement de première intention du carcinome métastatique du sein doit être administré 24 heures après la doxorubicine (voir rubrique 5.2).

Le métabolisme du paclitaxel est catalysé en partie par les isoenzymes CYP2C8 et CYP3A4 du cytochrome P450. Par conséquent, en l'absence d'une étude pharmacocinétique d'interaction médicamenteuse, il convient d'être prudent lors de l'administration de paclitaxel en association avec des médicaments inhibiteurs du CYP2C8 ou du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole et autres antifongiques imidazolés, érythromycine, fluoxétine, gemfibrozil, clopidogrel, cimétidine, ritonavir, saquinavir, indinavir et nelfinavir) car la toxicité du paclitaxel pourrait augmenter du fait d'une plus grande exposition au paclitaxel. L'administration de paclitaxel en association avec des médicaments inducteurs du CYP2C8 ou du CYP3A4 (p. ex. rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, éfavirenz, névirapine) n'est pas recommandée, car son efficacité peut être compromise du fait d'une plus faible exposition au paclitaxel.

La clairance du paclitaxel n'est pas affectée par une prémédication à base de cimétidine.

Des études menées chez des patients atteints du sarcome de Kaposi et prenant plusieurs médicaments en association, suggèrent que la clairance systémique du paclitaxel était significativement réduite en présence du nelfinavir et du ritonavir, mais pas avec l'indinavir. Les données disponibles concernant l'interaction avec d'autres inhibiteurs de protéase ne sont pas suffisantes. Par conséquent, le paclitaxel sera administré avec précaution chez des patients recevant des inhibiteurs de protéase.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données pertinentes sur l'utilisation du paclitaxel chez la femme enceinte. Le paclitaxel est susceptible de causer des anomalies congénitales graves s'il est administré pendant la grossesse. Le paclitaxel s'est révélé embryotoxique et fœtotoxique chez le lapin et diminue la fertilité chez le rat. Comme les autres agents cytotoxiques, le paclitaxel est susceptible d'être toxique pour le fœtus lorsqu'il est administré aux femmes enceintes. Le paclitaxel ne doit donc pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. Le paclitaxel ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception, sauf si l'état clinique de la mère nécessite un traitement par paclitaxel.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à au moins 6 mois après la fin du traitement par paclitaxel.

Les hommes traités par le paclitaxel doivent être informés de ne pas procréer pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement par paclitaxel.

Allaitement

PACLITAXEL KABI est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). On ne sait pas si le paclitaxel est excrété dans le lait maternel. Les études chez l'animal montrent un passage dans le lait (voir rubrique 5.3). L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement.

Fertilité

Le paclitaxel induit une infertilité chez les rats mâles (voir rubrique 5.3). L'extrapolation à l'homme n'est pas connue.

Les hommes doivent être informés de possibilités de cryoconservation du sperme avant le traitement car le paclitaxel peut provoquer une stérilité définitive.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il n'a pas été démontré que PACLITAXEL KABI interfère avec l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Cependant, PACLITAXEL KABI contient de l'alcool (voir rubriques 4.4 et 6.1).

L'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée par la teneur en alcool de ce médicament.

4.8. Effets indésirables

Sauf indication contraire, la discussion suivante fait référence aux données de tolérance d'essais cliniques menés chez 812 patients traités par du paclitaxel en monothérapie pour des tumeurs solides. Puisque la population de patients atteints du sarcome de Kaposi est très spécifique, un chapitre spécial fondé sur une étude clinique comportant 107 patients est présenté à la fin de cette rubrique.

Sauf indication contraire, la fréquence et la sévérité des effets indésirables sont généralement identiques entre les patients recevant du paclitaxel pour le traitement du carcinome de l'ovaire, du carcinome du sein ou du cancer bronchique non à petites cellules. Aucun des effets indésirables observés n'était clairement influencé par l'âge.

Des réactions d'hypersensibilité sévères, parfois fatales (hypotension nécessitant un traitement, angio-œdème, détresse respiratoire nécessitant un traitement bronchodilatateur, urticaire généralisée) sont survenues chez 2 patients (< 1%). Des réactions d'hypersensibilité mineures (principalement bouffées vasomotrices, éruption cutanée) ne nécessitant ni mesure thérapeutique spécifique, ni arrêt du traitement par le paclitaxel ont été observées chez 34 % des patients (17% des cures totales).

La **myélosuppression** est l'effet indésirable le plus fréquent avec le paclitaxel. Une neutropénie sévère (< 500 cellules/mm³) a été observée chez 28% des patients sans être associée à des épisodes fébriles. 1 % des patients a présenté une neutropénie sévère pendant ≥ 7 jours.

Une **thrombopénie** a été rapportée chez 11 % des patients. 3% de ces patients ont présenté un nadir plaquettaire $< 50\ 000$ cellules/mm³ au moins une fois pendant l'étude clinique. 64% des patients ont présenté une **anémie**, considérée comme sévère (Hb < 5 mmol/l) chez seulement 6% des patients. L'incidence et la sévérité de l'anémie est fonction du taux d'hémoglobine avant le traitement.

Les **neurotoxicités**, principalement les **neuropathies périphériques**, semblent être plus fréquentes et plus sévères avec une perfusion de 175 mg/m² sur 3 heures (85% de neurotoxicité, 15% sévères) qu'avec une perfusion de 135 mg/m² sur 24 heures (25% de neuropathies périphériques, 3% de sévères) de paclitaxel associé au cisplatine. On observe une augmentation apparente de l'incidence des neurotoxicités sévères chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, traités par le paclitaxel sur 3 heures, suivi de cisplatine. La neuropathie périphérique peut survenir à la suite de la première cure de paclitaxel et s'aggraver lors des cures suivantes. Elle a motivé l'arrêt du traitement dans quelques cas. En outre, il a été démontré que les neuropathies périphériques peuvent persister au-delà de 6 mois après l'arrêt du paclitaxel. Les troubles sensitifs ont habituellement régressé ou disparu quelques mois après la fin du traitement par paclitaxel. Une neuropathie préexistante résultant de thérapies antérieures ne contre-indique pas le traitement par le paclitaxel.

Des **myalgies** et **arthralgies** ont affecté 60% des patients et ont été considérées comme sévères chez 13 % d'entre eux.

Des **réactions au site d'injection** ont été observées durant l'administration intraveineuse. Celles-ci peuvent conduire à des œdèmes localisés, des douleurs, un érythème et une induration. Selon les cas, une extravasation peut entraîner une cellulite. Une escarre de la peau et/ou une exfoliation peuvent aussi apparaître en réaction à une extravasation. Une décoloration de la peau peut aussi apparaître. Une récurrence de réactions cutanées au site précédent d'une extravasation après l'administration de paclitaxel à un autre endroit a été rarement rapportée. Il n'est pas connu, à ce jour, de traitement spécifique pour les réactions d'extravasations. Dans certains cas, la survenue de réactions au site d'injection a eu lieu, soit pendant une perfusion prolongée, soit elle a été retardée d'une semaine à 10 jours.

L'alopécie a été observée chez 87 % des patients et s'est manifestée de façon subite. Une perte de cheveux prononcée $\geq 50\%$ est attendue chez la majorité des patients présentant une alopécie.

Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) a été rapportée, souvent en association avec une septicémie ou une défaillance multiviscérale.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables, associés à l'administration du paclitaxel administré seul en perfusion de trois heures dans les traitements de cancers métastatiques (812 patients traités lors des essais cliniques) et des effets indésirables issus de l'expérience post-commercialisation. Ces derniers peuvent être attribués au paclitaxel, quel que soit le schéma thérapeutique.

La fréquence des effets indésirables présentés ci-dessous est définie selon la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), indéterminée (ne peut être estimé sur la base de données disponibles).

Dans chaque groupe d'effets indésirables, ces effets indésirables sont présentés par ordre croissant de gravité.

Infections et infestations :	<p><i>Très fréquent</i> : infection (principalement infections des voies urinaires et respiratoires hautes), avec des cas rapportés d'issue fatale.</p> <p><i>Peu fréquent</i> : choc septique.</p> <p><i>Rare*</i> : septicémie, pneumonie, péritonite.</p>
Affections hématologiques et du système lymphatique :	<p><i>Très fréquent</i> : myélosuppression, neutropénie, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, hémorragie.</p> <p><i>Rare*</i> : neutropénie fébrile.</p> <p><i>Très rare*</i> : leucémie myéloïde aiguë, syndrome myélodysplasique.</p> <p><i>Indéterminé*</i> : coagulation intravasculaire disséminée</p>
Affections du système immunitaire :	<p><i>Très fréquent</i> : réactions d'hypersensibilité mineures (principalement rougeur du visage et éruption cutanée transitoire).</p> <p><i>Peu fréquent</i> : réactions d'hypersensibilité importantes nécessitant un traitement (par exemple, hypotension, œdème de Quincke, détresse respiratoire, urticaire généralisée, frissons et douleurs dorsales, douleur thoracique, tachycardie, douleurs abdominales, douleur des extrémités, diaphorèse et hypertension).</p> <p><i>Rare*</i> : réactions anaphylactiques.</p> <p><i>Très rare*</i> : choc anaphylactique.</p>
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	<p><i>Très rare*</i> : anorexie.</p> <p><i>Indéterminé*</i> : syndrome de lyse tumorale*</p>
Affections psychiatriques :	<p><i>Très rare*</i> : état confusionnel.</p>
Affections du système nerveux :	<p><i>Très fréquent</i> : neurotoxicité (principalement : neuropathies périphériques#).</p> <p><i>Rare*</i> : neuropathies motrices (provoquant une faiblesse distale mineure).</p> <p><i>Très rare*</i> : crises généralisées tonico-cloniques, neuropathies végétatives (provoquant iléus paralytique et hypotension orthostatique), encéphalopathie, étourdissements, céphalées, ataxie, convulsions.</p>
Affections oculaires :	<p><i>Très rare*</i> : troubles du nerf optique et/ou troubles visuels (scotome scintillant), en particulier chez les patients ayant reçu des doses supérieures à celles recommandées.</p> <p><i>Indéterminé*</i> : œdème maculaire*, photopsie*, corps flottants dans le vitré*</p>
Affections de l'oreille et labyrinthe :	<p><i>Très rare*</i> : perte d'audition, ototoxicité, acouphène, vertige.</p>
Affections cardiaques :	<p><i>Fréquent</i> : bradycardie.</p> <p><i>Peu fréquent</i> : infarctus du myocarde, bloc auriculo-ventriculaire et syncope, cardiomyopathie, tachycardie ventriculaire asymptomatique, tachycardie avec bigéminie.</p> <p><i>Rare</i> : insuffisance cardiaque</p> <p><i>Très rare*</i> : fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire.</p>
Affections vasculaires :	<p><i>Très fréquent</i> : hypotension.</p> <p><i>Peu fréquent</i> : hypertension, thrombose, thrombophlébite.</p> <p><i>Très rare*</i> : choc.</p> <p><i>Indéterminé*</i> : phlébite*</p>

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	<i>Rare*</i> : dyspnée, épanchement pleural, pneumonie interstitielle, fibrose pulmonaire, embolie pulmonaire, insuffisance respiratoire. <i>Très rare*</i> : toux.
Affections gastro-intestinales :	<i>Très fréquent</i> : diarrhée, nausée, vomissements, inflammation des muqueuses. <i>Rare*</i> : occlusion intestinale, perforation intestinale, colite ischémique, pancréatite. <i>Très rare*</i> : thrombose mésentérique, colite pseudo-membraneuse, colite neutropénique, ascite, œsophagite, constipation.
Affections hépato-biliaires :	<i>Très rare*</i> : nécrose hépatique, encéphalopathie hépatique (pour les 2 effets des cas d'issue fatale ont été rapportés).
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	<i>Très fréquent</i> : alopecie. <i>Fréquent</i> : modifications transitoires et légères des ongles et de la peau. <i>Rare*</i> : prurit, éruption cutanée transitoire, érythème. <i>Très rare*</i> : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, érythème multiforme, dermatite exfoliative, urticaire, onycholyse (les patients sous traitement doivent protéger leurs mains et leurs pieds du soleil). <i>Indéterminé*</i> : sclérodermie, érythrodysesthésie palmo-plantaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques :	<i>Très fréquent</i> : arthralgie, myalgie. <i>Indéterminé*</i> : lupus systémique érythémateux*.
Troubles généraux et réactions au site d'injection :	<i>Fréquent</i> : réactions au site d'injection (œdème localisé, douleur, érythème, induration ; parfois une extravasation peut conduire à une cellulite, une fibrose cutanée et une nécrose cutanée). <i>Rare*</i> : pyrexie, déshydratation, asthénie, œdème, malaise.
Investigations :	<i>Fréquent</i> : élévation sévère des ASAT (SGOT), élévation sévère des phosphatases alcalines. <i>Peu fréquent</i> : élévation sévère de la bilirubine. <i>Rare*</i> : augmentation de la créatininémie.

*Comme rapporté lors de la surveillance post-commercialisation du paclitaxel.

#Peut persister au-delà de 6 mois après l'arrêt du paclitaxel.

Les patientes atteintes de carcinome du sein recevant du paclitaxel en traitement adjuvant après AC, ont présenté davantage de toxicité neurosensorielle, réactions d'hypersensibilité, arthralgies/myalgies, anémies, infections, fièvres, nausées, vomissements, diarrhées que les patientes recevant AC seul. Toutefois, la fréquence de ces événements est en adéquation avec l'utilisation de paclitaxel administré seul, telle que rapportée ci-dessus.

Traitement en association

La discussion suivante fait référence à deux essais majeurs en chimiothérapie de première intention du carcinome de l'ovaire (paclitaxel + cisplatine : plus de 1050 patientes), deux essais de phase III dans le traitement de première intention du carcinome métastatique du sein : l'un étudiant l'association avec doxorubicine (paclitaxel + doxorubicine : 267 patientes), l'autre étudiant l'association avec trastuzumab (analyse planifiée de sous-groupe paclitaxel + trastuzumab : 188 patientes) et deux essais de phase III en traitement du cancer bronchique non à petites cellules avancé (paclitaxel + cisplatine : plus de 360 patients) (voir rubrique 5.1).

Administré en perfusion de trois heures en chimiothérapie de première ligne du cancer de l'ovaire, les neurotoxicités, arthralgies/myalgies et hypersensibilités rapportées étaient plus fréquentes et plus sévères chez les patientes traitées par paclitaxel suivi de cisplatine que chez les patientes traitées par cyclophosphamide suivi de cisplatine. Les myélosuppressions semblent moins fréquentes et moins sévères avec paclitaxel en perfusion de trois heures suivi de cisplatine qu'avec le cyclophosphamide suivi de cisplatine.

En chimiothérapie de première intention du carcinome métastatique du sein, les neutropénies, anémies, neuropathies périphériques, arthralgies/myalgies, asthénies, fièvre et diarrhées rapportées ont été rapportées plus fréquemment et ont été plus sévères quand paclitaxel (220 mg/m²) était administré en perfusion de 3 heures, 24 heures après doxorubicine (50 mg/m²) comparé au traitement FAC classique (5-FU 500 mg/m², doxorubicine 50 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²). Les nausées et vomissements ont semblé moins fréquents et moins sévères avec le traitement paclitaxel (220 mg/m²)/doxorubicine (50 mg/m²) comparé au traitement FAC classique. L'administration de corticostéroïdes a pu contribuer à une diminution de la fréquence et de la sévérité des nausées et des vomissements dans le bras paclitaxel/doxorubicine.

Lors de l'administration de paclitaxel en perfusion de 3 heures en association avec le trastuzumab en traitement de première intention de patientes atteintes de carcinome du sein métastatique, les événements suivants (quel que soit leur lien avec le paclitaxel ou le trastuzumab) ont été rapportés plus fréquemment qu'avec paclitaxel administré seul : insuffisance cardiaque (8% versus 1%), infection (46% versus 27%), frissons (42% versus 4%), fièvre (47% versus 23%), toux (42% versus 22%), éruption cutanée (39% versus 18%), arthralgie (37% versus 21%), tachycardie (12% versus 4%), diarrhée (45% versus 30%), hypertension (11% versus 3%), épistaxis (18% versus 4%), acné (11% versus 3%), herpès (12% versus 3%), blessure accidentelle (13% versus 3%), insomnie (25% versus 13%), rhinite (22% versus 5%), sinusite (21% versus 7%) et réaction au site d'injection (7% versus 1%).

Certaines de ces différences de fréquence pourraient résulter de l'augmentation du nombre et de la durée des traitements par l'association paclitaxel/trastuzumab *versus* paclitaxel administré seul. La fréquence de l'observation des effets sévères a été similaire pour l'association paclitaxel/trastuzumab et paclitaxel administré seul.

Lors de l'association de paclitaxel et doxorubicine dans le traitement du carcinome métastatique du sein, des **anomalies de la contraction cardiaque** (≥ 20% de réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche) ont été observées chez 15% des patientes contre 10% sous un traitement FAC classique. Une **insuffisance cardiaque congestive** a été observée à < 1% dans le bras paclitaxel /doxorubicine et dans le bras FAC classique.

Suite à l'administration de trastuzumab en association avec paclitaxel chez des patientes préalablement traitées par les anthracyclines, il a été observé une augmentation de la fréquence et de la sévérité du **dysfonctionnement cardiaque** comparé aux patientes traitées par le paclitaxel seul (Classe I/II de la New York Heart Association (NYHA) : 10% versus 0% ; Classe III/IV : 2% versus 1%) et rarement une issue fatale (voir Résumé des Caractéristiques du Produit de trastuzumab). A part ces cas rares, les patientes ont réagi à un traitement médical approprié.

Des cas de **pneumopathies radiques** ont été rapportés chez des patients recevant une radiothérapie associée.

Sarcome de Kaposi lié au SIDA

Dans une étude clinique comportant 107 patients, en dehors des effets indésirables hématologiques et hépatiques (voir ci-dessous), la fréquence et la sévérité des effets indésirables étaient généralement similaires entre les patients atteints du sarcome de Kaposi et les patients traités par paclitaxel administré en monothérapie dans d'autres tumeurs solides.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

La myélosuppression était la toxicité majeure dose limitante. La neutropénie est l'atteinte hématologique la plus significative. Lors de la première cure, une neutropénie sévère ($< 500 /\text{mm}^3$) est survenue chez 20% des patients. Pendant toute la période du traitement, 39% des patients avaient une neutropénie sévère. La neutropénie était présente > 7 jours chez 41% des patients et pendant 30-35 jours chez 8% des patients. Chez tous les patients suivis, la neutropénie a été résolue dans les 35 jours. La fréquence d'une neutropénie de grade 4 avec une durée ≥ 7 jours était de 22%.

Une neutropénie fébrile liée au paclitaxel a été rapportée chez 14% des patients et dans 1,3% des cures.

Lors de l'administration de paclitaxel, 3 épisodes septiques (2,8%) liés au médicament se sont avérés fatals.

Une thrombopénie a été observée chez 50% des patients ; elle était sévère ($< 50\ 000 /\text{mm}^3$) chez 9% d'entre eux. Seulement 14% ont présenté une diminution du nombre des plaquettes $< 75\ 000 /\text{mm}^3$ au moins une fois lors du traitement. Des hémorragies liées au paclitaxel ont été rapportées chez moins de 3% des patients, mais elles ont été localisées.

Une anémie (Hb < 11 g/dL) a été observée chez 61% des patients ; elle était sévère (Hb < 8 g/dL) chez 10%. Des transfusions de globules rouges ont été nécessaires chez 21 % des patients.

Troubles hépato-biliaires :

Parmi les patients ($> 50\%$ recevant des inhibiteurs de protéase) avec une fonction hépatique initiale normale, respectivement 28%, 43% et 44% des patients ont eu une augmentation de la bilirubine, de la phosphatase alcaline et d'ASAT (SGOT). Les augmentations étaient sévères dans 1% des cas pour chacun de ces paramètres.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Il n'y a pas d'antidote connu en cas de surdosage par le paclitaxel. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé étroitement. Le traitement doit être établi en fonction des toxicités principales attendues, telles que myélosuppression, neurotoxicité périphérique et inflammation des muqueuses.

Population pédiatrique

Un surdosage chez l'enfant peut être associé à une toxicité aiguë à l'éthanol.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques - Alcaloïdes végétaux et autres produits naturels, taxanes, code ATC : L01C D01

Le paclitaxel est un agent antimicrotubules, il stimule l'assemblage des dimères de tubuline en microtubules et stabilise les microtubules en empêchant leur dépolymérisation. Cette stabilité inhibe la réorganisation dynamique normale du réseau de microtubules, un phénomène

essentiel aux fonctions vitales des cellules au cours de l'interphase et de la mitose. De plus, le paclitaxel induit la formation anormale de groupements ou de faisceaux de microtubules pendant toute la durée du cycle cellulaire et la constitution de multiples asters de microtubules pendant la mitose.

Carcinome de l'ovaire

En traitement de première intention du carcinome de l'ovaire, la tolérance et l'efficacité du paclitaxel ont été évaluées lors de 2 essais majeurs, randomisés, contrôlés (vs cyclophosphamide 750 mg/m² plus cisplatine 75 mg/m²). Dans l'essai Intergroup (BMS CA139-209), plus de 650 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire (stade II_{b-c}, III ou IV) ont reçu un maximum de 9 cycles de traitement de paclitaxel (175 mg/m² pendant 3 heures) suivi de l'administration de cisplatine (75 mg/m²) ou de comparateur. Le second essai majeur (GOG-111/BMS CA139-022) a évalué un maximum de 6 cycles de paclitaxel (135 mg/m² en perfusion de 24 heures) suivi de l'administration de cisplatine (75 mg/m²) ou de comparateur sur plus de 400 patientes présentant un cancer primitif de l'ovaire (stade III,IV), avec une maladie résiduelle (> 1 cm) après laparotomie à visée diagnostique (staging), ou des métastases à distance. Bien que les deux posologies différentes de paclitaxel n'aient pas été comparées entre elles directement, dans les 2 essais, les patientes traitées avec paclitaxel en association avec le cisplatine ont présenté un taux de réponse significativement plus élevé, des temps jusqu'à progression et temps de survie plus longs, comparés aux traitements standards. Des neurotoxicités et des arthralgie/myalgies plus importantes mais des myélosuppressions réduites ont été observées chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé et traitées par paclitaxel/cisplatine pendant 3 heures par rapport aux patientes ayant reçu cyclophosphamide/cisplatine.

Carcinome du sein

En traitement adjuvant du carcinome du sein, 3 121 patients présentant un carcinome du sein avec envahissement ganglionnaire ont reçu un traitement adjuvant par paclitaxel ou n'ont pas reçu de chimiothérapie après avoir reçu quatre cures de doxorubicine et cyclophosphamide (CALGB 9344, BMS CA 139-223). La médiane de suivi a été de 69 mois. Globalement, les patientes recevant du paclitaxel ont présenté une réduction significative du risque de récurrence de la maladie de 18% comparé aux patientes recevant AC seul (p = 0,0014) ainsi qu'une réduction significative du risque de décès de 19% (p= 0,0044) comparé aux patientes recevant AC seul. Les analyses rétrospectives ont montré un bénéfice dans tous les sous-groupes de patientes. Chez les patientes présentant une tumeur avec récepteur hormonal négatif/inconnu, le risque de récurrence de la maladie a été réduit de 28% (95% IC : 0,59-0,86). Dans le sous-groupe de patients porteurs de tumeurs avec récepteur hormonal positif, le risque de récurrence de la maladie a été réduit de 9% (95% IC : 0,78-1,07).

Cependant, le schéma de l'étude n'a pas permis d'évaluer l'effet d'une prolongation du traitement par AC au-delà de 4 cures. On ne peut pas exclure sur la base de cette seule étude, que les effets observés puissent être en partie liés à la différence de durée de traitement entre les 2 bras (AC : 4 cures ; AC + paclitaxel : 8 cures). Donc, le traitement adjuvant par paclitaxel doit être considéré comme une alternative à une prolongation de traitement par AC.

Dans une seconde grande étude clinique dans le traitement adjuvant du cancer du sein avec envahissement ganglionnaire (NSABP B-28, BMS CA139-270) présentant un schéma similaire, 3 060 patientes ont été randomisées pour recevoir ou non quatre cures de paclitaxel à une posologie plus élevée de 225 mg/m² après quatre cures d'AC. A une médiane de suivi de 64 mois, les patients recevant du paclitaxel ont présenté une réduction significative du risque de récurrence de la maladie de 17% comparé aux patients recevant AC seul (p=0,006). Les patients traités par du paclitaxel ont présenté une réduction du risque de décès de 7% (95% IC : 0,78-1,12). Toutes les analyses en sous-groupe ont été en faveur du bras paclitaxel. Dans cette étude, les patients présentant une tumeur avec récepteur hormonal positif ont présenté une réduction du risque de récurrence de la maladie de 23% (95% IC : 0,6-0,92). Dans

le sous-groupe de patients présentant une tumeur avec récepteur hormonal négatif, la réduction du risque de récurrence de la maladie a été de 10% (95% IC : 0,7-1,11).

En traitement de première intention du carcinome métastatique du sein, la tolérance et l'efficacité de paclitaxel ont été évaluées lors de deux essais pivot de phase III, randomisés, contrôlés et ouverts.

Dans la première étude (BMS CA 139-278), l'association de doxorubicine en bolus (50 mg/m²) suivi 24 heures après paclitaxel (220 mg/m² en perfusion de 3 heures) (AT) a été comparée avec un traitement FAC classique (5-FU 500 mg/m², doxorubicine 50 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²), les deux traitements ayant été administrés toutes les trois semaines pendant huit cures. Dans cette étude randomisée, ont été incluses 267 patientes atteintes d'un carcinome métastatique du sein, n'ayant pas reçu de chimiothérapie au préalable ou ayant reçu seulement une chimiothérapie ne comportant pas d'anthracycline en traitement adjuvant. Les résultats ont montré une différence significative du temps jusqu'à progression pour les patientes recevant de l'AT comparées à celles recevant le traitement FAC (8,2 mois versus 6,2 mois ; p=0,029). La médiane de survie était en faveur de paclitaxel / doxorubicine versus FAC (23,0 versus 18,3 mois ; p=0,004). Dans le bras avec le traitement AT et dans le bras avec le traitement FAC, respectivement 44% et 48% des patientes ont reçu une chimiothérapie complémentaire comprenant des taxanes dans 7% et 50% des cas respectivement. Le taux de réponse objective a été significativement plus élevé dans le bras AT comparé au bras FAC (68% versus 55%). Des réponses complètes ont été constatées chez 19% des patientes dans le bras paclitaxel /doxorubicine versus 8% des patientes dans le bras FAC. Tous les résultats d'efficacité ont été confirmés par une revue indépendante en aveugle.

Dans la deuxième étude pivot, la tolérance et l'efficacité de l'association paclitaxel/Herceptin[®] ont été évaluées lors d'une analyse planifiée de sous-groupes (patientes atteintes d'un carcinome métastatique du sein et ayant reçu des anthracyclines en traitement adjuvant) lors de l'étude HO648g. L'efficacité de Herceptin[®] en association avec le paclitaxel n'a pas été prouvée chez les patientes n'ayant pas reçu des anthracyclines en traitement adjuvant. L'association de trastuzumab (4 mg/kg en dose de charge puis 2 mg/kg par semaine) et de paclitaxel (175 mg/m²) en perfusion de 3 heures toutes les trois semaines a été comparée au paclitaxel (175 mg/m²) administré seul en perfusion de 3 heures toutes les trois semaines chez 188 patientes présentant un carcinome métastatique du sein avec une surexpression HER2 (classée 2+ ou 3+ par immunohistochimie) et ayant été préalablement traitées par des anthracyclines. Le paclitaxel a été administré toutes les trois semaines pendant au moins six cycles de traitement tandis que le trastuzumab a été administré une fois par semaine jusqu'à progression de la maladie. L'étude a démontré un bénéfice significatif pour l'association paclitaxel /trastuzumab en ce qui concerne le temps jusqu'à progression (6,9 versus 3,0 mois), le taux de réponse (41% versus 17%) et la durée de la réponse (10,5 versus 4,5 mois) comparés au paclitaxel administré seul. Le dysfonctionnement cardiaque a été la toxicité la plus significative observée pour l'association paclitaxel /trastuzumab (voir rubrique 4.8).

Cancer bronchique non à petites cellules

Le paclitaxel à la dose de 175 mg/m² suivi par le cisplatine à la dose de 80 mg/m² a été évalué au cours de deux essais de phase III sur le cancer bronchique non à petites cellules avancé (367 patients ont reçu paclitaxel). Les deux essais étaient randomisés, l'un comparé à un traitement avec le cisplatine à une posologie de 100 mg/m², l'autre utilisait le teniposide à la dose de 100 mg/m² suivi par le cisplatine à la dose de 80 mg/m² comme comparateur (367 patients ont reçu le comparateur). Les résultats dans chacun des essais étaient équivalents. Pour le premier critère d'évaluation de la mortalité il n'y a pas eu de différence significative entre le bras paclitaxel et le comparateur (durée médiane de survie 8,1 et 9,5 mois avec paclitaxel, 8,6 et 9,9 pour le comparateur). De même pour le délai de survie sans progression il n'y a pas eu de différence significative entre les traitements. Il y a eu un bénéfice significatif en termes de taux de réponse clinique. Les résultats sur la qualité de vie laissent suggérer un

bénéfice pour le traitement à base de paclitaxel en terme de perte d'appétit et mettent clairement en évidence l'infériorité du traitement à base de paclitaxel en terme de neuropathie périphérique ($p < 0,008$).

Sarcome de Kaposi lié au SIDA

Lors du traitement du sarcome de Kaposi lié au SIDA, l'efficacité et la tolérance de paclitaxel ont été étudiées dans une étude non-comparative chez des patients atteints de sarcome de Kaposi avancé traités antérieurement par chimiothérapie systémique.

Le critère principal était la meilleure réponse tumorale. Sur les 107 patients de l'étude, 63 étaient considérés comme résistants aux anthracyclines liposomales. Ce sous-groupe a été considéré pour constituer la population cible. Le taux global de succès (réponse complète / partielle) après 15 cycles de traitement était de 57% (IC 44-70%) chez les patients résistants aux anthracyclines liposomales. Plus de 50% des réponses étaient observées après les trois premiers cycles. Chez les patients résistants aux anthracyclines liposomales, les taux de réponse étaient comparables pour les patients qui n'avaient jamais reçu un inhibiteur de protéase (55,6%) et pour ceux qui avaient reçu un inhibiteur de protéase au moins 2 mois avant le traitement par paclitaxel (60,9%). Le temps moyen jusqu'à la progression était de 468 jours (95% IC 257-NE) dans la population cible. La médiane de survie n'a pas pu être évaluée mais la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% était de 617 jours dans la population cible.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration intraveineuse, la concentration plasmatique du paclitaxel diminue en suivant une courbe biphasique.

La pharmacocinétique du paclitaxel a été déterminée pour une période de perfusion de 3 heures et de 24 heures et des doses de 135 et 175 mg/m². La demi-vie terminale moyenne du produit a été estimée à des valeurs situées entre 3,0 et 52,7 heures et la moyenne, dérivée d'un modèle non-compartimental, de la clairance corporelle totale était comprise entre 11,6 et 24 l/h/m². La clairance corporelle totale semble diminuer en présence de grande concentration plasmatique de paclitaxel. Son volume moyen de distribution à l'état d'équilibre se situe dans un intervalle variant de 198 à 688 l/m², ce qui témoigne de l'importance de la diffusion extravasculaire et/ou de la fixation tissulaire du paclitaxel. Lors d'une perfusion de 3 heures, une augmentation de doses a montré une pharmacocinétique non linéaire. Avec une augmentation de 30% des doses, de 135 à 175 mg/m², les valeurs de la C_{max} et de la AUC_{0-∞} augmentaient respectivement de 75% et 81%.

Après administration intraveineuse d'une dose de 100 mg/m² en perfusion de 3 heures chez 19 patients atteints du sarcome de Kaposi, les valeurs moyennes de C_{max} étaient de 1,530 ng/ml (761 – 2,860 ng/ml) et les valeurs moyennes d'AUC 5,619 ng.hr/ml (2,609 – 9,428 ng.hr/ml). La clairance était de 20.6 l/h/m² (11-38) et le volume de distribution était 291 l/m² (121-638). La demi-vie d'élimination finale était en moyenne de 23,7 heures (12-33).

La variabilité interpatient lors de l'exposition systémique au paclitaxel était minimale. Il n'a pas été mis en évidence d'accumulation de paclitaxel lors de l'administration de multiples cures.

Les études effectuées *in vitro* sur des protéines sériques humaines ont montré que le taux protéique moyen était de 89% à 98%. En présence de cimétidine, ranitidine, dexaméthasone ou diphénhydramine la fixation protéique du paclitaxel n'était pas affectée.

Les modalités d'élimination du paclitaxel chez l'homme ne sont pas entièrement connues. Le taux d'élimination urinaire moyen cumulé du médicament sous forme inchangée a varié en moyenne entre 1,3% et 12,6% de la dose reçue, indiquant l'importance de la clairance extrarénale. Le métabolisme hépatique et l'élimination biliaire semblent constituer le principal mécanisme d'élimination du paclitaxel. Il apparaît que le paclitaxel est principalement métabolisé par les enzymes du cytochrome P450. Après administration de paclitaxel radiomarqué, la radioactivité retrouvée au niveau des fèces correspondait à une excrétion

moyenne de 26% sous forme de 6 α -hydroxypaclitaxel, 2% sous forme de 3'-p-hydroxypaclitaxel et 6% sous forme de 6 α -3'-p-dihydroxy-paclitaxel. La formation de ces métabolites hydroxylés est catalysée respectivement par le CYP2C8, CYP3A4, et CYP2C8 et CYP3A4.

Les conséquences d'un dysfonctionnement rénal ou hépatique sur le devenir métabolique du paclitaxel après une perfusion de 3 heures n'ont pas été recherchées. Les paramètres pharmacocinétiques obtenus chez un patient hémodialysé qui avait reçu une perfusion de 3 heures de paclitaxel à la dose de 135 mg/m² correspondaient à ceux définis chez les patients non dialysés.

Lors des essais cliniques comportant une administration concomitante de paclitaxel et de doxorubicine, la distribution et l'élimination de la doxorubicine et de ses métabolites ont été prolongées. L'exposition plasmatique totale à la doxorubicine était plus élevée de 30% lorsque le paclitaxel était administré immédiatement après la doxorubicine que lorsqu'il y avait un intervalle de 24 heures entre l'administration des médicaments.

Pour l'utilisation de paclitaxel en association avec d'autres traitements, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du cisplatine, de la doxorubicine ou du trastuzumab pour l'information concernant l'utilisation de ces médicaments.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le potentiel carcinogène du paclitaxel n'a pas été étudié. Cependant, en se basant sur les données bibliographiques disponibles, le paclitaxel est un agent carcinogénique et génotoxique à dose thérapeutique, en raison de son mécanisme d'action pharmacodynamique. Le paclitaxel s'est révélé mutagène *in vitro* et *in vivo* lors des tests sur cellules de mammifères.

Le paclitaxel s'est révélé être embryotoxique et foetotoxique chez le lapin et à l'origine d'une diminution de la fertilité chez le rat.

Les effets secondaires sur l'appareil reproducteur masculin ont été observés à doses très faibles alors que la diminution de la fertilité chez l'homme et la femme a été observée à des doses toxiques.

Chez le rat et le lapin, la toxicité embryo-fœtale documentée par la mortalité intra-utérine, l'augmentation des résorptions et l'augmentation des morts fœtales sont observées à des doses toxiques pour la femelle gestante.

Chez le lapin, les effets tératogènes sont observés à des doses inférieures aux doses toxiques pour la femelle gestante.

Un passage limité du paclitaxel est observé dans le lait de la rate allaitant.

Le paclitaxel ne s'est pas montré mutagène mais a provoqué des aberrations chromosomiques *in vitro* et *in vivo*.

Le potentiel carcinogène du paclitaxel n'a pas été étudié. Au cours de traitements répétés sans signe clinique de guérison ou en cas de signes limités de guérison, une toxicité retardée neurologique a été observée à l'examen histologique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Ethanol anhydre, ricinoléate de macrogolglycérol, acide citrique anhydre (pour l'ajustement du pH).

6.2. Incompatibilités

L'huile de ricin polyoxyéthylée (le ricinoléate de macrogolglycérol) peut provoquer la libération de DEHP [di-(2-éthylhexyl) phtalate] à partir des récipients en chlorure de polyvinyle (PVC) plastifié, en quantités croissantes avec le temps et la concentration. Par conséquent, la préparation, la conservation et l'administration de la solution diluée de paclitaxel doivent être effectuées à l'aide de matériels ne contenant pas de PVC.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture du flacon

2 ans.

Après ouverture et avant dilution

La stabilité physicochimique après des prélèvements répétés du produit à l'aide d'une seringue a été démontrée pendant 28 jours à 25°C. Les autres durées et conditions de conservation après ouverture du flacon sont de la responsabilité de l'utilisateur.

Après dilution

La stabilité physicochimique de la solution préparée pour la perfusion a été démontrée pendant 24 heures à 25°C après dilution dans une solution de glucose à 5%, de chlorure de sodium à 0,9%, de glucose à 5% dans une solution de Ringer et dans un mélange de glucose à 5% et de chlorure de sodium à 0,9%.

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, sauf en cas de reconstitution/dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

Après dilution, la solution est à usage unique.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conserver le flacon dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le produit est conditionné en flacon en verre de type I, contenant respectivement 30 mg, 100 mg, 150 mg ou 300 mg de paclitaxel dans 5 ml, 16,7 ml, 25 ml et 50 ml de solution. Les flacons sont scellés avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyle ou bromobutyle et sertis avec une capsule en aluminium et opercule en plastique de type flip-off.

Boîtes de 1 flacon de verre.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Manipulation

Comme avec tous les agents antinéoplasiques, des précautions s'imposent pour la manipulation du paclitaxel. La dilution doit être effectuée en conditions d'asepsie par du personnel expérimenté dans un local dédié à cet effet. Le port de gants est recommandé et des précautions doivent être prises pour éviter tout contact avec la peau et les muqueuses. En cas de contact avec la peau, laver à l'eau et au savon. Des picotements, une brûlure et un

érythème ont été observés après une exposition locale. En cas de contact avec les muqueuses, rincer abondamment avec de l'eau. Une dyspnée, des douleurs thoraciques, des brûlures dans la gorge et des nausées ont été rapportées après une inhalation.

Si les flacons non ouverts sont réfrigérés, il peut se former un précipité qui se dissout avec une légère agitation ou de lui-même lorsque la solution est remise à température ambiante. Cela n'affecte pas la qualité du produit. Si la solution reste trouble ou si un précipité insoluble est visible, le flacon ne doit pas être utilisé.

La stabilité physicochimique après des prélèvements répétés du produit à l'aide d'une seringue a été démontrée pendant 28 jours à 25°C. Les autres durées et conditions de conservation après ouverture du flacon sont de la responsabilité de l'utilisateur.

Le dispositif Chemo-Dispensing Pin™ ou les dispositifs similaires munis de pointes ne doivent pas être utilisés car ils peuvent provoquer l'enfoncement du bouchon du flacon, ce qui entraîne la perte du caractère stérile.

Préparation pour administration IV

Avant la perfusion, le paclitaxel doit être dilué en conditions aseptiques dans une des solutions suivantes : glucose à 5%, chlorure de sodium à 0,9%, glucose à 5% dans une solution de Ringer, mélange de glucose à 5% et de chlorure de sodium à 0,9%, pour obtenir une concentration finale de 0,3 à 1,2 mg/ml.

La stabilité physico-chimique de la solution préparée pour la perfusion a été démontrée pendant 24 heures à 25°C après dilution dans une solution de glucose à 5%, de chlorure de sodium à 0,9%, de glucose à 5% dans une solution de Ringer et dans un mélange de glucose à 5% et de chlorure de sodium à 0,9%.

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, sauf en cas de dilution/reconstitution réalisée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

Après dilution, la solution est à usage unique.

Au cours de la préparation, la solution peut présenter une certaine turbidité, qui est due à l'excipient de la formulation et qui n'est pas éliminée par filtration. Le paclitaxel doit être administré à l'aide d'une tubulure munie d'une membrane filtrante à micropores de diamètre $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Aucune perte significative d'activité n'a été observée après une délivrance simulée de la solution par une tubulure IV munie d'un filtre.

De rares cas de formation d'un précipité pendant les perfusions de paclitaxel, en général à la fin de la période de perfusion de 24 heures, ont été rapportées. Bien que la cause de cette précipitation n'ait pas été élucidée, elle est probablement liée à la sursaturation de la solution diluée. Pour réduire le risque de précipitation, PACLITAXEL KABI 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion doit être utilisé le plus rapidement possible après la dilution et il convient d'éviter une agitation, des vibrations ou des secousses excessives. Les sets de perfusion doivent être rincés soigneusement avant utilisation. Pendant la perfusion, l'aspect de la solution doit être contrôlé régulièrement et la perfusion doit être arrêtée en cas de formation d'un précipité.

Pour minimiser l'exposition du patient au DEHP qui peut être libéré des poches et nécessaires à perfusion ou des autres instruments médicaux en PVC plastifié, les solutions diluées de paclitaxel doivent être conservées dans des flacons ne contenant pas de PVC (verre, polypropylène) ou des poches en plastique (polypropylène, polyoléfine) et administrées par des nécessaires à perfusion recouverts de polyéthylène. L'utilisation de filtres (par exemple IVEX-2®) munis d'une tubulure courte d'entrée et/ou de sortie en PVC plastifié n'a pas entraîné de fuite significative de DEHP (voir rubrique 6.2).

Instructions pour la manipulation sûre de PACLITAXEL KABI 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

1. Des gants de protection, des vêtements de protection doivent être portés. Un champ de protection doit être installé. Si aucun champ de protection n'est disponible, un masque et des lunettes de protection devront être portés.
2. Les femmes enceintes ou susceptibles de devenir enceinte ne doivent pas manipuler ce médicament.
3. Les récipients ouverts, comme par exemple les flacons de solution à diluer pour perfusion, les flacons pour la perfusion, les canules usagées, les seringues, les cathéters, les tubes, et résidus de cytotoxiques doivent être considérés comme des déchets dangereux et être éliminés conformément à la réglementation locale en vigueur concernant la manipulation de DECHETS DANGEREUX.
4. Suivre les instructions suivantes en cas de déversement : des vêtements de protection doivent être portés, les débris de verre doivent être ramassés et placés dans un récipient pour DECHETS DANGEREUX, les surfaces contaminées doivent être rincées abondamment avec de grandes quantités d'eau, puis les surfaces lavées doivent être essuyées précautionneusement et avec insistance. Le matériel ayant servi à essuyer doit être éliminé en tant que DECHET DANGEREUX.
5. En cas de contact avec la peau, la zone contaminée doit être rincée abondamment sous l'eau du robinet puis rincée à l'eau et au savon. En cas de contact avec les muqueuses, rincer abondamment la zone contaminée avec de l'eau. Si une gêne quelconque apparaît, contacter un médecin.
6. En cas de contact du paclitaxel avec les yeux, rincer abondamment avec de l'eau froide. Contacter un ophtalmologiste immédiatement.

Elimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

FRESENIUS KABI FRANCE SA
5, PLACE DU MARIVEL
92316 SEVRES CEDEX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 575 041 5 1 : 5 ml en flacon (verre). Boîte de 1.
- 34009 575 043 8 0 : 16,7 ml en flacon (verre). Boîte de 1.
- 34009 579 725 6 1 : 25 ml en flacon (verre). Boîte de 1.
- 34009 575 045 0 2 : 50 ml en flacon (verre). Boîte de 1.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

15/04/2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/09/2022

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.