

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

TAXOL*
(paclitaxel)

Solution injectable à 6 mg/mL

Agent antinéoplasique

Bristol-Myers Squibb Canada
Montréal, Canada

* MC de Bristol-Myers Squibb Company,
utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada

Date de préparation:
le 24 décembre 1992

Date de révision
le 22 février 2010

N° de contrôle : 134380

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

TAXOL***(paclitaxel)**

Solution injectable à 6 mg/mL

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent antinéoplasique

TAXOL (PACLITAXEL) DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ SOUS LA SURVEILLANCE D'UN MÉDECIN EXPÉRIMENTÉ DANS LA CHIMIOTHÉRAPIE DES NÉOPLASIES.

AVANT D'ADMINISTRER TAXOL, IL FAUDRAIT TRAITER LES PATIENTS AVEC DES CORTICOSTÉROÏDES, DES ANTIHISTAMINIQUES ET DES ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS H₂ (COMME LA DEXAMÉTHASONE, LA DIPHÉNYDRAMINE ET LA CIMÉTIDINE OU LA RANITIDINE) POUR RÉDUIRE AU MAXIMUM LES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ (VOIR LA SECTION POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). DES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ GRAVES, CARACTÉRISÉES PAR LA DYSPNÉE ET L'HYPOTENSION NÉCESSITANT UN TRAITEMENT, L'ANGIO-ŒDÈME ET L'URTICAIRE GÉNÉRALISÉE SE SONT MANIFESTÉS CHEZ LES PATIENTS QUI ONT REÇU TAXOL. CES RÉACTIONS SONT PROBABLEMENT À MÉDIATION HISTAMINIQUE. BIEN QUE RARES, DES RÉACTIONS D'ISSUE FATALE SONT SURVENUES CHEZ DES PATIENTS MALGRÉ L'ADMINISTRATION D'UNE PRÉMÉDICATION. LES PATIENTS QUI PRÉSENTENT DES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ GRAVES À TAXOL NE DEVRAIENT PAS ÊTRE EXPOSÉS DE NOUVEAU AU MÉDICAMENT.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

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

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 TAXOL, 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 clearance 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 clearance 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/métabolisme pourrait expliquer ces résultats.

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 µg/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.

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

Le mode d'élimination du paclitaxel chez l'humain n'a pas été entièrement élucidé. Après l'administration par voie intraveineuse de TAXOL, 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 TAXOL 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 6α-hydroxypaclitaxel.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TAXOL (paclitaxel) est indiqué, en monothérapie ou en association avec un autre médicament, dans 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, 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 PHARMACOLOGIE - Études cliniques.)
- Traitement de deuxième intention du cancer métastatique du sein, après échec du traitement standard.

Cancer du poumon

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

Sarcome de Kaposi

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

CONTRE-INDICATIONS

TAXOL (paclitaxel) est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité graves au paclitaxel ou à d'autres médicaments qui renferment du Cremophor[†] LE (huile de ricin polyoxyéthylrique).

L'administration de TAXOL est également contre-indiquée 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

TAXOL (paclitaxel) doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la chimiothérapie des néoplasies.

TAXOL devrait être administré sous forme de perfusion diluée. Avant d'administrer TAXOL, il faudrait traiter les patients avec des corticostéroïdes, des antihistaminiques et des antagonistes des récepteurs H₂ (comme la dexaméthasone, la diphénhydramine et la cimétidine ou la ranitidine) pour réduire au maximum les réactions d'hypersensibilité (voir la section 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 TAXOL. 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 TAXOL. De plus, les

[†] Marque de commerce de B.A.S.F.

patients ne devraient pas être exposés de nouveau au médicament (voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Il ne faut pas administrer TAXOL aux patients dont le taux initial des polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1 500 cellules/mm³ (< 1 000 cellules/mm³ dans le cas des patients atteints du sarcome de Kaposi). La myélodépression (surtout la neutropénie) dépend de la dose et des intervalles posologiques et représente la toxicité limitant la dose dans le cadre d'un traitement. La médiane d'atteinte du nadir des polynucléaires neutrophiles a été de 11 jours. Il faut évaluer fréquemment les numérations globulaires tout au long du traitement avec TAXOL. Il ne faut pas entreprendre des cures ultérieures de TAXOL avant que les polynucléaires neutrophiles et les plaquettes ne reviennent à des taux > 1 500 cellules/mm³ (> 1 000 cellules/mm³ dans le cas des patients présentant un sarcome de Kaposi) et > 100 000 cellules/mm³, respectivement (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Des anomalies graves de la conduction cardiaque ont été signalées chez moins de 1 % des patients, au cours du traitement par TAXOL. 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 TAXOL (voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Grossesse

TAXOL 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 TAXOL. Si TAXOL est administré pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant son traitement par TAXOL, on devrait informer la patiente des risques possibles.

Allaitement

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

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de TAXOL 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 TAXOL 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 TAXOL, 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 TAXOL 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).

PRÉCAUTIONS

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 TAXOL (paclitaxel) 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.

Interactions médicamenteuses

Cisplatine

Lors d'une étude de phase I, pendant laquelle on a administré sur une période de 24 heures une perfusion de TAXOL et de cisplatine à raison de 1 mg/min, la myélodépression a été plus importante lorsqu'on a administré TAXOL après le cisplatine que lorsqu'on a fait l'inverse (TAXOL avant le cisplatine). Lorsqu'on administre TAXOL 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 clearance du paclitaxel d'environ 33 %, lorsque TAXOL a été administré après le cisplatine. Par conséquent, si l'on utilise le traitement d'association, on devrait administrer TAXOL avant le cisplatine. Les patientes atteintes d'un cancer gynécologique qui sont traitées par TAXOL et le cisplatine peuvent courir un risque accru d'insuffisance rénale pendant le traitement d'association, par rapport aux patientes recevant le cisplatine en monothérapie.

Cimétidine

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

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

Le métabolisme de TAXOL est catalysé par les isoenzymes 2C8 et 3A4 du cytochrome P450. La prudence est de mise si l'on administre TAXOL en concomitance avec des substrats connus, des inducteurs ou des inhibiteurs des isoenzymes 2C8 et 3A4 du cytochrome P450. *In vitro*, le métabolisme du paclitaxel en 6 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 -éthynyl-œstradiol, 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 TAXOL, 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

TAXOL 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 de TAXOL et de la doxorubicine lorsque TAXOL a été administré AVANT la doxorubicine et lorsque les temps de perfusion ont été plus longs que ceux recommandés (TAXOL 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 TAXOL 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 TAXOL en perfusion de 3 heures, n'indiquent aucun effet séquentiel sur la toxicité.

Hématologie

TAXOL ne doit pas être administré aux patients dont le taux initial des polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1 500 cellules/mm³ (voir les sections MISES EN GARDE ET CONTRE-INDICATIONS). Afin de surveiller l'apparition d'une toxicité médullaire, on recommande d'effectuer des numérations globulaires périphériques fréquentes chez tous les patients qui reçoivent TAXOL. Il ne faut pas administrer d'autres cures de TAXOL 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 TAXOL, 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 TAXOL, 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 la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.)

Réactions d'hypersensibilité

Il ne faut pas utiliser TAXOL chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité graves aux produits contenant du Cremophor^{††} LE (voir les sections MISES EN GARDE ET 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 TAXOL et assurer un traitement symptomatique vigoureux. Les patients ayant manifesté des réactions d'hypersensibilité graves à TAXOL ne doivent pas être exposés de nouveau au médicament.

^{††} Marque de commerce de B.A.S.F.

Appareil cardiovasculaire

On a signalé l'hypotension, l'hypertension et la bradycardie au cours de l'administration de TAXOL; 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 TAXOL. Il est conseillé de surveiller fréquemment les signes vitaux, particulièrement pendant la première heure de perfusion de TAXOL. La surveillance cardiaque continue n'est pas nécessaire, sauf pour les patients qui présentent des anomalies de conduction graves (voir les sections MISES EN GARDE, RÉACTIONS INDÉSIRABLES). La surveillance de la fonction cardiaque est recommandée lorsque TAXOL est administré en concomitance avec la doxorubicine pour le traitement du cancer du sein métastatique.

Système nerveux

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

TAXOL contient 396 mg/mL d'éthanol déshydraté; il faudrait donc tenir compte des effets possibles de l'éthanol, y compris ceux sur le SNC. Les enfants peuvent être plus sensibles que les adultes aux effets de l'éthanol (voir la section MISES EN GARDE, Enfants).

Fonction hépatique

Certaines données révèlent une augmentation de la toxicité de TAXOL lorsqu'il est administré à des patients présentant des taux d'enzymes hépatiques élevés. Le risque de toxicité, en particulier de myélosuppression de grade III ou IV, peut être plus élevé chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Il faut administrer TAXOL avec prudence aux patients présentant un dysfonctionnement hépatique modéré à grave; dans ces cas, il faudrait adapter les doses. On doit suivre les patients de près afin de déceler la présence d'une myélosuppression profonde. (voir la section 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 la douleur, l'érythème, la sensibilité, une coloration anormale de la peau ou l'œdème. Ces réactions ont été observées plus fréquemment lors de la perfusion de 24 heures que lors de celle de trois heures. La récurrence des réactions cutanées là où une extravasation s'est déjà produite, c'est-à-dire une «rechute» lors de l'administration de TAXOL 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 TAXOL. 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.

Conduite et utilisation de machines

Étant donné que TAXOL contient de l'éthanol, il faudrait tenir compte de ses effets possibles, y compris ceux sur le SNC.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

La fréquence et la gravité des réactions indésirables sont généralement similaires chez les patients recevant TAXOL 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).

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 TAXOL (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.

		Pourcentage de patientes	
		De 135 à 300 mg/m² (n = 812)	175 mg/m² (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 culots globulaires		25	13
Transfusions de culots globulaires (valeurs initiales normales)		12	6
Transfusions de plaquettes		2	0
<u>Hypersensibilité</u>			
Toutes réactions confondues		41	40
Réactions graves		2	1
<u>Appareil cardiovasculaire</u>			

	Pourcentage de patientes	
	De 135 à 300 mg/m ² (n = 812)	175 mg/m ² (n = 181)
Bradycardie dans les 3 heures suivant la perfusion	3	3
Hypotension dans les 3 heures suivant la perfusion	12	11
Épisodes graves	1	2
<u>Anomalies électrocardiographiques</u>		
Toutes les patientes	23	13
Patientes présentant des valeurs initiales normales	14	8
<u>Neuropathie périphérique</u>		
Tous symptômes confondus	60	64
Symptômes graves	3	4
<u>Myalgie/arthralgie</u>		
Tous symptômes confondus	60	54
Symptômes graves	8	12
<u>Appareil gastro-intestinal</u>		
Nausées et vomissements	52	44
Diarrhée	38	25
Inflammation de la muqueuse	31	20
<u>Alopécie</u>		
	87	93
<u>Fonction hépatique</u> (patientes présentant des valeurs initiales normales)		
Élévations de la bilirubine	7	4
Élévations de la phosphatase alcaline	22	18
Élévations de l'AST	19	18
<u>Réactions au point d'injection</u>		
	13	4

Lors d'une vaste étude randomisée, on a comparé l'innocuité de l'association de TAXOL (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 ont reçu TAXOL). L'association de TAXOL et des platines n'a entraîné aucune modification pertinente sur le plan clinique du dossier 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 dossier des effets secondaires qu'ont manifestés les patients recevant TAXOL, 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 TAXOL 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 TAXOL, administré à cette dose et selon ce schéma, est bien toléré. La myélodépression et la neuropathie périphérique ont été les principaux effets indésirables de TAXOL reliés à la dose. La neutropénie a été moins fréquente lorsque TAXOL 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 reliée à l'âge.

SARCOMES DE KAPOSI 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 TAXOL 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
Thrombocytopenie < 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	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

	Pourcentage de patients	
	Étude CA139-174 135/3 ^b /3 semaines (n = 29)	Étude CA139-281 100/3 ^b /2 semaines (n = 56)
Leucoencéphalopathie	-	2
<u>Réaction d'hypersensibilité^c</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 vomissements	69	70
Diarrhée	90	73
Mucosite	45	20
<u>Reins (élévation des taux de créatinine)</u>		
Tous les types	34	18
Grave**	7	5
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 TAXOL 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 TAXOL à 135 mg/m², administré toutes les 3 semaines, que lors de celle portant sur TAXOL 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, TAXOL. 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 TAXOL en association avec le cisplatine ou chez des patients atteints d'un cancer du sein qui ont reçu TAXOL 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 TAXOL. 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 TAXOL. 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 TAXOL 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 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), l'administration concomitante de TAXOL et de cisplatine à des patients souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules, a été associée à une incidence de neutropénie (grade IV) de 74 % (TAXOL à 135 mg/m², pendant 24 heures plus le cisplatine) et de 65 % (TAXOL 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 European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (28 %) et CA139-208 (45 %) chez les patients recevant TAXOL 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 trois 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 TAXOL. 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 TAXOL (voir la section 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 TAXOL. 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 TAXOL. Les symptômes le plus fréquemment observés lors de ces réactions graves étaient la dyspnée, les bouffées vasomotrices, les douleurs thoraciques et la tachycardie. Des douleurs abdominales, des douleurs dans les membres, une diaphorèse et de l'hypertension ont été également signalées.

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.

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 TAXOL.

Appareil cardiovasculaire

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

Des épisodes cardiovasculaires importants, possiblement reliés à TAXOL, 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 TAXOL 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 bigémisé 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 TAXOL pendant 24 heures plus le cisplatine), de 12 % (dose de 250 mg/m² de TAXOL pendant 24 heures plus le cisplatine et le G-CSF) et de 6 % (dose de 175 mg/m² de TAXOL pendant trois heures plus le cisplatine) lorsque TAXOL 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 TAXOL. L'augmentation apparente du nombre d'épisodes cardiovasculaires chez les patients souffrant de cancer du poumon non à petites cellules comparativement aux patientes souffrant d'un cancer du sein ou de l'ovaire est possiblement liée aux différences notées relativement aux facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients atteints d'un cancer du poumon.

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

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

On a signalé de rares cas de fibrillation auriculaire et de tachycardie supraventriculaire lors du suivi sur l'innocuité après la commercialisation de TAXOL.

Appareil respiratoire

On a rarement signalé des cas de pneumonie interstitielle, de fibrose pulmonaire et d'embolie pulmonaire, lors du suivi continu sur l'innocuité après la commercialisation de TAXOL. On a également signalé une pneumopathie radique chez les patients qui recevaient simultanément une radiothérapie.

Système nerveux

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

La fréquence de neuropathie périphérique s'est accrue en fonction des doses cumulatives. Les symptômes neurologiques ont été observés chez 27 % des patients après la première cure de traitement et chez 34 à 51 % des patients de la deuxième à la dixième cure. La neuropathie périphérique a entraîné l'abandon du traitement par TAXOL 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 TAXOL. 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 TAXOL. Lors de l'étude Intergroup portant sur le traitement de première intention du cancer des ovaires (Intergroup first-line ovarian carcinoma study), le traitement par TAXOL 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 des ovaires (GOG first-line ovarian carcinoma study), le traitement par TAXOL (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 TAXOL 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 TAXOL, perfusée sur 3 heures (21 %) qu'à une dose de 135 mg/m², perfusée sur 24 heures (3 %). L'administration de TAXOL, 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 TAXOL 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 TAXOL perfusée pendant 24 heures, suivie du cisplatine à 75 mg/m² et chez 8 % de ceux recevant l'association cisplatine-étoposide.

À l'exclusion de la neuropathie périphérique, des épisodes neurologiques graves se sont rarement manifestés après l'administration de TAXOL (< 1 %) dont des crises épileptiques tonico-cloniques, l'ataxie et l'encéphalopathie.

Lors du suivi sur l'innocuité suivant la commercialisation de TAXOL, 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).

Arthralgie/myalgie

On n'a observé aucun lien constant entre la dose ou l'intervalle posologique de TAXOL 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 TAXOL 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 de mucosite chez 52, 38 et 31 % de tous les patients, respectivement. Ces manifestations ont habituellement été de légères à modérées. La mucosite a été dépendante du schéma posologique et elle est survenue plus fréquemment lors de la perfusion d'une durée de 24 heures que lors de celle d'une durée de trois heures.

Lors de l'étude en première intention de phase III portant sur le cancer de l'ovaire, l'incidence de nausées et de vomissements lorsque TAXOL a été administré en association avec le cisplatine a semblé plus élevée que lors de l'administration de TAXOL 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.

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

Chez les patients exposés à un mauvais risque de présenter un sarcome de Kaposi associé au sida, respectivement 69 %, 79 % et 28 % ont signalé des nausées et vomissements, de la diarrhée et une inflammation de la muqueuse. 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 de TAXOL. 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 TAXOL, 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 à TAXOL n'a pas été associée à une toxicité hépatique cumulative.

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

Fonction rénale

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

Réactions au point d'injection

Les réactions au point d'injection, incluant des réactions secondaires à l'extravasation, ont été habituellement légères et ont inclus la douleur, l'érythème, la sensibilité, une coloration anormale de la peau ou l'œdème. Ces réactions ont été observées plus fréquemment lors de la perfusion de 24 heures que lors de celle de trois heures. La récurrence des réactions cutanées au point d'une extravasation antérieure, c'est-à-dire une «rechute» lors de l'administration de TAXOL 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 sur l'innocuité après la commercialisation de TAXOL. 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.

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

Autres

On a observé des changements passagers de la peau dus aux réactions d'hypersensibilité reliées à TAXOL, mais aucune autre toxicité cutanée n'a été associée de façon marquée à l'administration de TAXOL. 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.

On a observé de rares cas d'anomalies de la peau, causées par des rechutes liées à la radiothérapie ainsi qu'un rash maculopapulaire, un prurit, le syndrome de Stevens-Johnson et une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse lors du suivi sur l'innocuité après la commercialisation de TAXOL.

On a signalé des cas d'asthénie et de malaises après la commercialisation de TAXOL. Au cours d'une étude de phase III portant sur une dose de 130 mg/m² de TAXOL, 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 indésirables au médicament après la commercialisation

Sauf indication contraire, le tableau ci-dessous énumère les réactions indésirables, sans égard à leur gravité, associées à l'administration de TAXOL en monothérapie (812 patients traités au cours des essais cliniques) ou signalées après la commercialisation* du médicament.

La fréquence des réactions indésirables énumérées ci-dessous est définie selon les critères suivants : réaction très fréquente ($\geq 1/10$); fréquente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquente ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$).

Infections et infestations	<i>Réactions très fréquentes</i> : infection <i>Réactions peu fréquentes</i> : choc septique <i>Réactions rares*</i> : pneumonie, septicémie
Troubles des systèmes hématologique et lymphatique	<i>Réactions très fréquentes</i> : myélosuppression, neutropénie, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, fièvre, saignements <i>Réactions rares*</i> : neutropénie fébrile <i>Réactions très rares*</i> : leucémie myéloïde aiguë, syndrome myélodysplasique
Troubles du système immunitaire	<i>Réactions très fréquentes</i> : réactions d'hypersensibilité mineures (principalement bouffées vasomotrices et rash) <i>Réactions peu fréquentes</i> : réactions d'hypersensibilité graves nécessitant un traitement (p. ex. hypotension, œdème de Quincke, détresse respiratoire, urticaire généralisée, œdème, dorsalgies, frissons) <i>Réactions rares*</i> : réactions anaphylactiques (d'issue fatale) <i>Réactions très rares*</i> : choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<i>Réactions très rares*</i> : anorexie

Troubles psychiatriques	<i>Réactions très rares*</i> : état confusionnel
Troubles du système nerveux	<i>Réactions très fréquentes</i> : neurotoxicité (principalement neuropathie périphérique) <i>Réactions rares*</i> : neuropathie motrice (ayant entraîné une faiblesse distale mineure) <i>Réactions très rares*</i> : neuropathie autonome (ayant entraîné un iléus paralytique et une hypotension orthostatique), crises épileptiques tonico-cloniques, convulsions, encéphalopathie, étourdissements, céphalées, ataxie
Troubles oculaires	<i>Réactions très rares*</i> : troubles visuels et/ou du nerf optique réversibles (scotome scintillant), en particulier chez les patients qui ont reçu des doses plus élevées que celles qui sont recommandées, photopsie, corps flottants du vitré
Oreille et labyrinthe	<i>Réactions très rares*</i> : perte auditive, acouphènes, vertiges, ototoxicité
Troubles cardiaques	<i>Réactions très fréquentes</i> : anomalies à l'ECG <i>Réactions fréquentes</i> : bradycardie <i>Réactions peu fréquentes</i> : cardiomyopathie, tachycardie ventriculaire asymptomatique, tachycardie avec bigéminisme, bloc auriculoventriculaire et syncope, infarctus du myocarde <i>Réactions très rares*</i> : fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire
Troubles vasculaires	<i>Réactions très fréquentes</i> : hypotension <i>Réactions peu fréquentes</i> : hypertension, thrombose, thrombophlébite <i>Réactions très rares*</i> : choc
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	<i>Réactions rares*</i> : dyspnée, épanchement pleural, insuffisance respiratoire, pneumonie interstitielle, fibrose pulmonaire, embolie pulmonaire <i>Réactions très rares*</i> : toux
Troubles gastro-intestinaux	<i>Réactions très fréquentes</i> : nausées, vomissements, diarrhée, inflammation des muqueuses <i>Réactions rares*</i> : obstruction intestinale, perforation de l'intestin, colite ischémique, pancréatite <i>Réactions très rares*</i> : thrombose mésentérique, colite pseudomembraneuse, œsophagite, constipation, ascite
Troubles hépatiques et biliaires	<i>Réactions très rares*</i> : nécrose hépatique (d'issue fatale), encéphalopathie hépatique (d'issue fatale)

Troubles rénaux	<i>Fréquence inconnue*</i> : insuffisance rénale
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	<p><i>Réactions très fréquentes</i> : alopecie</p> <p><i>Réactions fréquentes</i> : altérations légères et passagères de la peau et des ongles</p> <p><i>Réactions rares*</i> : prurit, rash, érythème, phlébite, cellulite, desquamation, nécrose et fibrose cutanées, rechutes liées à la radiothérapie</p> <p><i>Réactions très rares*</i> : syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique, érythème polymorphe, érythrodermie, urticaire, onycholyse (les patients doivent appliquer un écran solaire sur les mains et les pieds pendant le traitement), modifications s'apparentant à une sclérodermie précédées d'un œdème chronique</p>
Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os	<i>Réactions très fréquentes</i> : arthralgie, myalgie
Troubles d'ordre général et au point d'administration	<p><i>Réactions fréquentes</i> : réactions au point d'injection (dont œdème localisé, douleur, érythème, induration, extravasation entraînant parfois une cellulite)</p> <p><i>Réactions rares*</i> : asthénie, malaise, fièvre, déshydratation, œdème</p>
Résultats des analyses	<p><i>Réactions fréquentes</i> : élévation marquée des taux d'AST (TGO) et de phosphatase alcaline</p> <p><i>Réactions peu fréquentes</i> : élévation marquée du taux de bilirubine</p> <p><i>Réactions rares*</i> : élévation du taux sanguin de créatinine</p>

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Remarque : Il faut éviter tout contact du liquide 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 être extrait au contact d'un dispositif ou d'un sac de perfusion en CPV, il faudrait de préférence entreposer les solutions diluées de TAXOL (paclitaxel) dans des flacons (de verre ou de polypropylène) ou dans des sacs en plastique (de polypropylène ou de polyoléfine) et les administrer par des tubulures revêtues de polyéthylène.

Il faudrait administrer TAXOL par une tubulure à filtre intégré, ayant une membrane microporeuse de 0,22 micron au plus. L'utilisation de dispositifs de filtrage comme les filtres IVEX-2® 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 TAXOL. Cette prémédication peut être de la dexaméthasone (ou son équivalent) à 20 mg, par voie orale, administrée environ 12 et 6 heures avant TAXOL, de la diphenhydramine (ou son équivalent) à 50 mg, par voie intraveineuse, de 30 à 60 minutes avant TAXOL, et de la cimétidine à 300 mg ou de la ranitidine à 50 mg, par voie intraveineuse, de 30 à 60 minutes avant TAXOL.

Cancer métastatique de l'ovaire

L'administration de TAXOL à une dose de 175 mg/m² pendant trois heures en association avec le cisplatine à 75 mg/m², toutes les trois semaines, est recommandée comme traitement principal des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade avancé. TAXOL 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/m², 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: TAXOL administré à une dose de 175 mg/m² 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, TAXOL, administré par voie intraveineuse à une dose de 175 mg/m², 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 TAXOL par voie intraveineuse pendant trois heures à une dose de 175 mg/m², suivi du cisplatine.

Il ne faut pas entreprendre les cures ultérieures de TAXOL 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 TAXOL 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 TAXOL 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 observé 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 TAXOL devrait être commencé ou répété seulement si le taux de polynucléaires neutrophiles est d'au moins 1 000 cellules/mm³
- 3) la dose de TAXOL 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.

Précautions à prendre pendant la préparation et l'administration

TAXOL 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 TAXOL avec la peau, il faut laver immédiatement et vigoureusement la région avec de l'eau et du savon.

En cas de contact de TAXOL 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 PRÉCAUTIONS et RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions au point d'injection).

Préparation pour une administration intraveineuse

La solution injectable de TAXOL doit être diluée avant la perfusion. Diluer TAXOL dans une solution de chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, une solution de dextrose pour injection à 5 %, une solution de dextrose à 5 % et de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection ou une solution de dextrose à 5 % dans une solution de Ringer pour injection, jusqu'à l'obtention d'une

concentration finale de 0,3 à 1,2 mg/mL. Les solutions sont stables du point de vue chimique et physique jusqu'à 27 heures à la température ambiante (de 15 à 30 °C) et à l'éclairage de la pièce; les perfusions doivent être terminées avant que ce laps de temps soit écoulé. On a signalé de rares cas de 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 à la formule du véhicule. On n'a noté aucune perte significative de la puissance au cours de la simulation d'une administration par une tubulure intraveineuse munie d'un filtre intégré (0,22 micron).

Les données recueillies sur la présence du plastifiant extractible DEHP [di-(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 TAXOL 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 TAXOL, car ils pourraient causer l'écrasement du bouchon entraînant la perte de la stérilité de la solution du médicament.

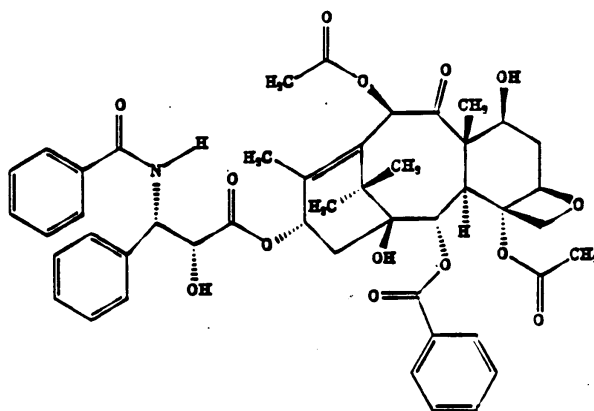
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

I. INGRÉDIENT ACTIF

Nom propre : paclitaxel

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

Formule développée :



Formule empirique : C₄₇H₅₁NO₁₄

Poids moléculaire : 853,9

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

II. COMPOSITION

Un mL de solution injectable TAXOL (paclitaxel) contient 6 mg de paclitaxel, 527 mg de Cremophor^{TTT} EL purifié (huile de ricin polyoxyéthylrique) et 49,7 % v/v d'éthanol déshydraté.

III. STABILITÉ ET CONDITIONS D'ENTREPOSAGE

TAXOL pour injection 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

^{HHH} Marque de commerce de B.A.S.F.

perforées, la solution de 5 et de 16,7 mL de TAXOL 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.

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

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

IV. PRÉPARATION POUR L'ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE

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

Avant la perfusion, diluer TAXOL 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 % et de dextrose à 5 % 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.

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 TAXOL par un dispositif à filtre intégré ayant une membrane microporeuse de 0,22 micron au plus.

V. INSTRUCTIONS SPÉCIALES

1. Préparer TAXOL sous une hotte à flux laminaire vertical (enceinte de biosécurité de classe II).
2. Le personnel qui prépare TAXOL 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 TAXOL 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 TAXOL doit subir des analyses de sang tous les six mois.
5. Directives concernant l'utilisation de la solution en vrac destinée aux pharmacies

L'utilisation de la fiole de solution en vrac est réservée aux pharmacies d'hôpitaux possédant un programme reconnu de mélange de solutions intraveineuses. La fiole de solution en vrac est destinée à la ponction simple, pour usages répétés et pour l'administration par voie intraveineuse. La solution en vrac doit être utilisée dans les 24 heures suivant la ponction initiale.

PRÉSENTATION

La solution injectable TAXOL (paclitaxel) est présentée en fioles multidoses de 5 mL et de 16,7 mL, en fioles de solution en vrac de 50 mL, destinées aux pharmacies, contenant 30 mg, 100 mg et 300 mg de paclitaxel, respectivement, à une concentration de 6 mg/mL.

PHARMACOLOGIE

In vitro

TAXOL (paclitaxel) exerce *in vitro* une activité cytotoxique contre une vaste gamme de lignées cellulaires tumorales chez les humains et les rongeurs comprenant la leucémie, le cancer du poumon à petites cellules et autre qu'à petites cellules, le cancer du côlon, le cancer du système nerveux central, le mélanome, le cancer du rein, le cancer de l'ovaire et le cancer du sein à une CI_{50} de l'ordre nM (définie comme la concentration nécessaire pour inhiber la prolifération cellulaire à 50 % de celle de cellules témoins non traitées). TAXOL 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, TAXOL 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, TAXOL 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 à TAXOL 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

TAXOL 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 de TAXOL.

SIÈGE DE LA TUMEUR	FORME	VOIE	ACTIVITÉ
Leucémies d'origine murine			
L1210, ip	*	ip	Limite → modeste
P388, ip	*	ip	Légère
P1534, ip	*	ip	Légère → substantielle
Tumeurs solides d'origine murine			
ADJ/PC 6, ip	*	ip	Légère
C26, ip	*	ip	Légère
B16, ip	*	ip	Modérée → potentiellement curative
M109, ip	*	ip	Modérée → potentiellement curative
M109, ip (à phases)	**	ip	Modérée → substantielle
M109, sc	**	sc	Modérée
M109, src	**	sc	Modérée
Xénogreffes tumorales d'origine humaine			
CX-1, src	*	sc	Légère → substantielle
LOX, ip	*	ip	Modérée → potentiellement curative
MX-1, src	*	sc	Potentiellement curative
A431, src	**	iv	Substantielle
A2780, src	**	iv	Substantielle
A2780, sc	**	iv	Modérée
H2981, src	**	iv	Substantielle
HCT-116	**	iv	Modérée
L2987, src	**	iv	Modérée
LX-1, src	**	iv	Modérée

* Suspension dans de l'hydroxypropylcellulose

** TAXOL dans un mélange d'éthanol et de Cremophor[†] LE dilué dans une solution salée

Études cliniques

Cancer de l'ovaire

Organisation de l'étude	Traitements / doses	Nombre de sujets	Population	Points d'aboutissement / 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 Taxol (T) en association avec le cisplatine (c) à celui par le cyclophosphamide (AC) en association avec le cisplatine (c)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 135 mg/m² de T sur 24 h + 75 mg/m² de c - 750 mg/m² d'AC + 75 mg/m² de c 	410	Maladie de stade III ou IV (> 1 cm maladie résiduelle après stadification par laparotomie ou métastases à distance) sans aucune chimiothérapie antérieure.	Chez les patientes traitées par T en association avec le cisplatine, le laps de temps sans récurrence a été significativement plus long sur le plan statistique (médiane de 16,6 vs 13,0 mois, p = 0,0008) et la survie médiane a été prolongée de près de un an (p = 0,0002) comparativement aux patientes recevant le traitement standard.
<p><i>Données - traitement de deuxième intention :</i> Étude de phase III, multicentrique, bifactorielle et à répartition aléatoire comparant deux doses de Taxol (T) indépendamment des intervalles posologiques et deux intervalles posologiques indépendamment de la dose administrée</p>	<ul style="list-style-type: none"> 175 mg/m² de T sur 24 h 175 mg/m² de T sur 3 h 135 mg/m² de T sur 24 h 135 mg/m² de T sur 3 h 	407	Patientes qui n'ont pas répondu 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 % vs 14 % (p = 0,28). On n'a noté aucune différence du TR lorsqu'on a comparé la perfusion sur 3 h celle sur 24 h : 15 % vs 17 % (p = 0,50).</p> <p>Chez les patientes recevant 175 mg/m² de T, le laps de temps sans récurrence a été plus long que chez celles recevant 135 mg/m² : médiane de 4,2 mois vs 3,1 mois (p = 0,03). Le laps de temps médian sans récurrence chez les patientes recevant la perfusion sur 3 h vs celle sur 24 h a été de 4,0 mois et de 3,7 mois, respectivement.</p> <p>La survie médiane a été de 11,6 mois chez les patientes recevant 175 mg/m² de T 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 T sur 3 h et de 11,2 mois chez celles recevant une perfusion sur 24 h (p = 0,91).</p>

Données - traitement de première intention: Le dossier d'effets indésirables des patientes recevant TAXOL 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 3 décrite ci-dessus, on a utilisé les données provenant de cinq études cliniques de phases 1 et 2 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 Taxol chez les patientes qui n'ont pas répondu à une chimiothérapie initiale ou ultérieure d'un cancer métastatique de l'ovaire. TAXOL 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 3 et de 31 % lors des études cliniques de phases 1 et 2. Le dossier des réactions indésirables pour cette étude de phase 3 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 TAXOL 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

Organisation de l'étude	Traitements / doses	Nombre de sujets	Population	Points d'aboutissement / conclusion
<p><i>Étude sur le traitement adjuvant du cancer du sein :</i> 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 Taxol (T) 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)</p> <p>toutes les 3 semaines, pendant quatre cures, et l'un des deux traitements suivants :</p> <p>175 mg/m² de T 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 qu'ils se sont rétablis des toxicités liées au traitement.</p>	3170	Cancer du sein avec atteinte des ganglions, à la suite d'une mastectomie ou d'une mastectomie segmentaire avec exérèse ganglionnaire.	<p>Le suivi médian a été de 30,1 mois. Des 2 066 sujets qui présentaient une tumeur positive en récepteurs hormonaux, 93 % ont reçu le tamoxifène. Selon une analyse de type Cox-multivariable de la survie sans récurrence, chez les sujets prenant AC+T, 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 globale. L'analyse des sous-populations incluant le nombre de ganglions lymphatiques positifs, la taille de la tumeur, l'état des récepteurs hormonaux et la ménopause, a montré une réduction du risque similaire à celle indiquée ci-dessus en termes de survie sans récurrence et de survie globale dans toutes les grandes sous-populations, sauf chez les sujets prenant T et ayant une tumeur positive en récepteurs, qui ont connu une réduction du risque plus faible (R = 0,92) en termes de survie sans récurrence que ceux des autres groupes.</p>

<p><i>Après l'échec d'une chimiothérapie initiale :</i> Étude de phase III, multicentrique et à répartition aléatoire comparant deux schémas posologiques de Taxol (T)</p>	<p>175 mg/m² de T sur 3 heures 135 mg/m² de T sur 3 heures</p>	<p>471</p>	<p>Sujets qui n'ont pas répondu la chimiothérapie en traitement adjuvant (30 %) ou en présence de métastases (39 %) ou les deux (31 %). Au début de l'étude, 60 % présentaient une maladie symptomatique avec une altération de la performance et 73 %, des métastases viscérales.</p>	<p>Le taux de réponse globale a été de 26 % (IC de 95 % : de 22 à 30 %), avec 17 réponses complètes et 99 réponses partielles. La durée médiane de la réponse, mesurée à partir du premier jour de traitement, a été de 8,1 mois (intervalle de 3,4 à 18,1 mois). Globalement, le temps d'évolution médian a été de 3,5 mois (intervalle de 0,03 à 17,1 mois). La survie médiane a été de 11,7 mois (intervalle de 0 à 18,9 mois).</p>
--	--	------------	--	--

Étude sur le traitement adjuvant du cancer du sein : Le dossier des effets indésirables des sujets recevant TAXOL 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 Taxol chez des sujets atteints d'un cancer métastatique du sein. Le dossier des réactions indésirables notées au cours de cette étude de phase III a été similaire à celui observé au cours d'études cliniques antérieures (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Cancer du poumon non à petites cellules

Organisation de l'étude	Traitements / doses	Nombre de sujets	Population	Points d'aboutissement / conclusion
<p>Étude de phase III, multicentrique, ouverte et à répartition aléatoire, menée par le groupe d'étude ECOG, comparant deux schémas posologiques de Taxol (T) en association avec le cisplatine (c) au traitement par le cisplatine (c), suivi de l'administration de l'étoposide (VP)</p>	<p>135 mg/m² de T sur 24 heures + 75 mg/m² de c</p> <p>250 mg/m² de T 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>	<p>599</p>	<p>Cancer du poumon non petites cellules</p>	<p>On a observé des différences statistiquement significatives favorisant chaque groupe prenant T plus c sur les plans du taux de réponse et du laps de temps sans récurrence. Il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives en termes de survie entre le groupe prenant T plus c et celui recevant c plus VP. Dans cette étude, le questionnaire portant sur l'évaluation fonctionnelle du poumon après le traitement antinéoplasique 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 avantage l'administration de T 135 mg/m² sous forme de perfusion de 24 heures + 75 mg/m² de c. Pour tous les autres facteurs, on n'a noté aucune différence entre les groupes de traitement.</p>

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

Sarcome de Kaposi associé au sida

Organisation de l'étude	Traitements / doses	Nombre de sujets	Population	Points d'aboutissement / conclusion
<p>Étude CA139-174 : étude ouverte de phase II, à répartition non aléatoire, menée dans un seul centre visant à évaluer l'effet de Taxol (T) sur le sarcome de Kaposi associé au sida.</p>	<p>135 mg/m² de T 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>	<p>29</p>	<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 Taxol (T) en présence d'un sarcome de Kaposi associé au sida, au stade avancé de la maladie</p>	<p>100 mg/m² de T 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 TAXOL ou ce traitement de soutien devrait être amorcé s'il était indiqué; la dose de TAXOL n'a pas été majorée.</p>	<p>56</p>		<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 TAXOL (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 de TAXOL, administré à des patients atteints d'une infection avancée au VIH et exposés à un mauvais risque de sarcome de Kaposi associé au sida, ont été généralement similaires à ceux observés lors d'une analyse regroupée de données provenant de 812 patients présentant des tumeurs solides (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Toutefois, chez cette population de patients immunosupprimés, on recommande l'administration d'une plus faible dose de TAXOL 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).

TOXICOLOGIE

TOXICITÉ AIGUË

Espèce/souches	Nombre/ sexe/groupe	Voie	DL₅₀ (mg/kg)
Rat/Sprague-Dawley	5 M/Fa 10 M/Fb	IP IP	34 (combinés)
Rat/Sprague-Dawley	10 M/F	IP	M : 32 F : 36
Rat/Sprague-Dawley	5 M/F	IV	> 85
Chien/Beagle	1 M/F	IV	> 9

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	Posologiea mg/kg/jour	Voie	Durée	Effets liés au médicament
Souris/CD2F1	5 5	M F	0, 1-15	IV	5 jours	Aucune toxicité liée au médicament.
Souris/CD2F1	5 5	M F	0, 2-45*	IP	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**	IP	5 jours	<u>≥ 24 mg/kg/jour</u> : Perte pondérale liée 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*	IP	5 jours	<u>≥ 8,66 mg/kg/jour</u> : Perte pondérale liée à la dose, pelage rugueux, maigreur, dos voûté, modification des selles, souillures, hypothermie, larmoiements 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**	IP	5 jours	
Souris/CD2F1	10 10	M F	Témoin négatif ^b	IP	5 jours	<u>Groupes 1/2 DL₁₀, DL₁₀ et DL₅₀</u> : Nécrose des spermatocytes en développement. Formation de cellules géantes.
	10 10	M F	Témoin (véhicule)			<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, œsinopénie, hypoplasie des cellules lymphoïdes et apparition de mégacaryocytes atypiques, mort (2/10 M, 8/10 F à DL ₁₀ ; 8/10 M, 9/9 F à DL ₅₀).
	10 10	M F	1/2 DL ₁₀ 10,79 13,05			
	10 10	M F	DL ₁₀ 21,57 26,09			<u>Toutes doses confondues</u> : Perte pondérale liée à la dose, léthargie, respiration rapide, pelage rugueux, dos voûté, maigreur, hypothermie, strabisme avec exsudation.
	10 10	M F	DL ₅₀ 25,50 29,52			

Espèce/ souche	Nombre/ groupe	Sexe	Posologie mg/kg/jour	Voie	Durée	Effets liés au médicament
Rat/Sprague- Dawley	10	M	Témoin négatif ^b	IP	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 liée à la dose des cellules lymphoïdes du thymus et de la rate, pelage rugueux, maigreur, dos voûté, léthargie, selles molles, abcès cervicaux. Diminution du nombre des réticulocytes, foyers blancs dans les ganglions sous-maxillaires, dans les glandes salivaires ou dans les deux à la fois.</p>
	10	M	Témoin			
	10	F	(véhicule)			
	10	M	1/2 DL ₁₀			
	10	F	2,55			
	10	M	4,29			
	10	F	DL ₁₀			
10	M	5,11				
10	F	8,58				
10	M	DL ₅₀				
10	F	7,47				
10	F	9,99				
Chien/Beagle	1	M	0, 0,375, 0,75, 1,5, 3,0, 6,0	IV	5 jours	<p><u>Toutes doses confondues</u> : Perte pondérale, élévation des taux d'ALT, de cholestérol, de triglycérides et de lipides totaux. Hémorragie intestinale ou modifications des manifestations de l'agonie. Suppression des cellules lymphoïdes des amygdales, des ganglions bronchiques ou des deux à la fois.</p> <p><u>≥ 1,5 mg/kg/jour</u> : Diminution marquée du nombre de leucocytes, de réticulocytes, de plaquettes et d'érythrocytes.</p> <p><u>≤ 1,5 mg/kg/jour</u> : Hypoplasie hématopoïétique modérée à grave de la moelle osseuse.</p> <p><u>3,0 à 6,0 mg/kg/jour</u> : Mort (tous les chiens).</p>
	1	F				

TOXICITÉ CHRONIQUE

Espèce/ souche	Nombre/g roupe	Sexe	Dose* mg/kg/jour	Voie	Durée	Effets reliés au médicament
Rat/Sprague- Dawley	10	M	Témoin négatif, solution salée	IV	1 mois	<p><u>3,3 mg/kg/jour</u> : Légère diminution du nombre des érythrocytes, des polynucléaires neutrophiles et des plaquettes ainsi que de l'hémoglobine et de l'hématocrite; diminution modérée de la numération leucocytaire. Hématopoïèse splénique extramédullaire accrue et hypoplasie de la moelle osseuse. Diminution modérée à grave du nombre des réticulocytes. Augmentation minime du nombre des lymphocytes.</p> <p><u>10 mg/kg/jour</u> : Pelage rugueux, alopecie, perte pondérale, diminution du gain pondéral et de la consommation d'aliments et d'eau. Légère diminution du nombre d'érythrocytes et de polynucléaires neutrophiles, de l'hémoglobine et de l'hématocrite; diminution modérée à grave du nombre de réticulocytes et légère augmentation du nombre de plaquettes et du nombre relatif de lymphocytes. Diminution du poids du thymus, des testicules et des vésicules séminales. Poids plus faible des testicules et des épидидymes à la fin de la période d'observation.</p> <p>Sur le plan microscopique, augmentation de l'hématopoïèse splénique extramédullaire et déplétion des cellules lymphoïdes, atrophie du thymus et déplétion des cellules lymphoïdes, atrophie des follicules lymphatiques des ganglions mandibulaires et lymphadénite; hypoplasie de la moelle osseuse, hypospermatogenèse et atrophie des tubules séminifères; atrophie glandulaire des vésicules séminales et de la prostate et formation de cellules géantes dans les épидидymes.</p>
	10	M				
	10	F	Témoin (véhicule)			
	10	M	1, 3,3, 10			
	10	F				
	Chien/Beagle	5	M			
5		F				
3		M	Témoin (véhicule)			
3		F				
3		M	0,3, 1			
3		F				
5		M	3			
5		F				

* Taxol dissous dans du Cremophor[†] LE (50 %) : éthanol (50 %), puis dissous dans une solution salée

REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE

Espèce/ souche	Nombre/ groupe	Sexe	Voie	Dose* et fréquence	Effets reliés au médicament
Segment I Rat/ Sprague-Da wley	20/20/20	M F	IV	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 femelles 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 .
Segment II Lapin blanc/ Nouvelle-Zél ande	20	F	IV	0 (solution salée), 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, Taxol 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 Taxol jusqu'à 1 mg/kg/jour n'ont provoqué de toxicité ni chez la mère ni chez le fœtus.

* TAXOL dissous dans du Cremophor[†] LE (50 %) : éthanol (50 %), puis dissous dans une solution salée

ÉTUDES DE MUTAGÉNICITÉ ET DE GÉNOTOXICITÉ

TAXOL (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.

TAXOL 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.

BIBLIOGRAPHIE

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. et 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. et 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 disturbance : A new form of paclitaxel neurotoxicity
J Nat Canc 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. et Schwartz E.L.
Taxol: A new agent active in melanoma and ovarian cancer
In *New Drugs, Concepts and Results in Cancer Chemotherapy*, FM Muggia (éd.), p. 89-100. Kluwer Academic Publishers, Inc. (1992).
9. 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.
10. 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.

11. 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.
12. 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 Dispos, 1994; 22:254-258.
13. 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.
14. Manfredi J.J. et Horwitz S.B.
An antimetabolic agent with a new mechanism of action
Pharmacol Ther, 1984; 25:83-125.
15. Manfredi J.J., Parness J. et Horwitz S.B.
Taxol binds to cellular microtubules
J Cell Biol, 1982; 94:688-696.
16. McGuire W.P., Rowinsky E.K., Rosenshein N.B., Grumbine F.C., Ettinger D.S., Armstrong D.K. et Donehower R.C.
Taxol: A unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms
Ann Int Med, 1989; 111:273-279.
17. McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F., Kugera P.R., Partridge E.E., Look K.Y., Clarke-Pearson D.L. et Davidson M.
Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer
New Eng J Med, 1996;334:1-6.
18. Mole-Bajer J. et Bajer A.S.
Action of Taxol on mitosis: modification of microtubule arrangements and function of the mitotic spindle in *Haemaphysalis* endosperm
J Cell Biol, 1983; 96:527-540.
19. O'Shagnessy 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.
20. Roberts L.P., Nath J., Friedman M.M. et Gallin J.I.
Effects of Taxol on human neutrophils
J Immunol, 1982; 129:2134-2141.
21. Rowinsky E.K., Burke P.J., Karp J.E., Tucker R.W. Ettinger D.S. et Donehower R.C.

Phase I and pharmacodynamic study of Taxol in refractory acute leukemias
Cancer Res, 1989 49:4640-4647.

22. Rowinsky E.K., Cazenave L.A. et Donehower R.C.
Taxol: a novel investigational antimicrotubule agent
J Nat Can Inst, 1990; 82:1247-1259.
23. 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. et Donehower R.C.
Sequences of Taxol and cisplatin: A phase I and pharmacologic study
J Clin Oncol, 1991; 9(9):1692-1703.
24. Sarosy G., Kohn E., Stone D.A., Rothenberg M., Jacob J., Adamo D.O., Ognibene F.P., Cunnoin R.E. et Reed E.
Phase I study of Taxol and granulocyte colony-stimulating factor in patients with refractory ovarian cancer
J Clin Oncol, 1992; 10(7):1165-1170.
25. Schiff P.B. et Horwitz S.B.
Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells
Proc Natl Acad Sci, É.-U. 1980; 77:1561-1565.
26. 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.
27. Slichenmyer W.J. et Von Hoff D.D.
Taxol: A new and effective anti-cancer drug
Anti-Cancer Drugs, 1991; 2:519-530.
28. Turner P.F. et Margolis R.L.
Taxol-induced bundling of brain-derived microtubules
J Cell Biol, 1984; 99:940-946.
29. Venook A.P., Egorin M., Brown T.D. *et al.*
Paclitaxel (Taxol) in patients with liver dysfunction (CALGB 9264)
pROC asco, 1994; 13:139 (résumé n° 350).
30. Waugh W.N., Trissel L.A. et 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.
31. Weiss R.B., Donehower R.C., Wiernik P.H. *et al.*
Hypersensitivity reactions from Taxol
J Clin Oncol, 1990; 8:1263-1268.
32. Wiernik P.H., Schwartz E.L., Strauman J.J., Dutcher J.P., Lipton R.B. et 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.

33. Wiernik P.H., Schwartz E.L., Strauman J.J., Dutcher J.P., Lipton R.B. et Paietta E.
Phase I clinical and pharmacokinetic study of taxol
Cancer Res, 1987; 47:2486-2493.
34. Wright M., Monsarrat B., Alvinerie P. *et al.*
Hepatic metabolism and biliary excretion of Taxol. Deuxième atelier du National Cancer Institute portant sur Taxol et Toxus, Alexandria, Virginie (1992).
35. 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.
36. 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).
37. 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.
38. Walsky RL, Gaman EA and Obach RS.
Examination of 209 drugs for inhibition of cytochrome P450 2C8.
J Clin Pharmacol 2005; 45: 68-78.