PACLITAXEL FOR INJECTION USP

6 mg/mL • Sterile

THERAPEUTIC CLASSIFICATION

ANTINEOPLASTIC AGENT

PACLITAXEL FOR INJECTION USP SHOULD BE ADMINISTERED UNDER THE SUPERVISION OF A PHYSICIAN EXPERIENCED IN THE USE OF CANCER CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS.

PATIENTS RECEIVING PACLITAXEL FOR INJECTION USP SHOULD BE PRETREATED WITH CORTICOSTEROIDS, ANTIHISTAMINES, AND H_2 ANTAGONISTS (SUCH AS DEXAMETHASONE, DIPHENHYDRAMINE AND CIMETIDINE OR RANITIDINE) TO MINIMIZE HYPERSENSITIVITY REACTIONS (SEE DOSAGE AND ADMINISTRATION). SEVERE HYPERSENSITIVITY REACTIONS CHARACTERIZED BY DYSPNEA AND HYPOTENSION REQUIRING TREATMENT, ANGIOEDEMA, AND GENERALIZED URTICARIA HAVE OCCURRED IN PATIENTS RECEIVING PACLITAXEL. THESE REACTIONS ARE PROBABLY HISTAMINE MEDIATED. RARE FATAL REACTIONS HAVE OCCURRED IN PATIENTS DESPITE PRE-TREATMENT. PATIENTS WHO EXPERIENCE SEVERE HYPERSENSITIVITY REACTIONS TO PACLITAXEL FOR INJECTION USP SHOULD NOT BE RECHALLENGED WITH THE DRUG.

ACTIONS AND CLINICAL PHARMACOLOGY

Paclitaxel for Injection USP is a novel antimicrotubule agent that promotes the assembly of microtubules from tubulin dimers and stabilizes microtubules by preventing depolymerization.

In vitro, paclitaxel exhibits cytotoxic activity against a wide variety of both human and rodent tumour cell lines including leukemia, non-small cell lung carcinoma, small cell lung carcinoma, colon carcinoma, CNS carcinoma, melanoma, renal carcinoma, ovarian carcinoma and breast carcinoma.

The pharmacokinetics of paclitaxel have been evaluated over a wide range of doses, up to 300 mg/m² and infusion schedules ranging from 3 to 24 hours. Following intravenous administration of paclitaxel, the drug exhibited a biphasic decline in plasma concentrations. The initial rapid decline represents distribution to the peripheral compartment and elimination of the drug. The later phase is due, in part, to a relatively slow efflux of paclitaxel from the peripheral compartment. In patients treated with doses of 135 and 175 mg/m² given as 3 and 24 hour infusions, mean terminal half-life has ranged from 3.0 to 52.7 hours, and total body clearance has ranged from 11.6 to 24.0 L/h/m². Mean steady state volume of distribution has ranged from 198 to 688 L/m², indicating extensive extravascular distribution and/or tissue binding.

Following 3 hour infusions of 175 mg/m², mean terminal half-life was estimated to be 9.9 hours; mean total body clearance was 12.4 L/h/m².

Variability in systemic paclitaxel exposure, as measured by $AUC_{0-\infty}$ for successive treatment courses was minimal; there was no evidence of accumulation of paclitaxel with multiple treatment courses.

The pharmacokinetics of paclitaxel have been shown to be non-linear. There is a disproportionately large increase in C_{max} and AUC with increasing dose, accompanied by an apparent dose-related decrease in total body clearance. These findings are most readily observed in patients in whom high plasma concentrations of paclitaxel are achieved. Saturable processes in distribution and elimination/metabolism may account for these findings.

In vitro studies of binding to human serum proteins, using paclitaxel concentrations ranging from 0.1 to 50 µg/mL, indicated that on average 89% of drug is bound; the presence of cimetidine, ranitidine, dexamethasone, or diphenhydramine did not affect protein binding of paclitaxel.

In vitro studies with human liver microsomes and tissue slices showed that paclitaxel was metabolized primarily to 6α-hydroxypaclitaxel by the cytochrome P450 isozyme CYP2C8; and to two minor metabolites, 3'-*p*-hydroxypaclitaxel and 6α, 3'-*p*-dihydroxypaclitaxel by CYP3A4. *In vitro*, the metabolism of paclitaxel to 6α-hydroxypaclitaxel was inhibited by a number of agents (see **PRECAUTIONS: Drug Interactions**). The effect of renal or hepatic dysfunction on the disposition of paclitaxel has not been investigated.

The disposition of paclitaxel has not been fully elucidated in humans. After intravenous administration of paclitaxel, mean values for cumulative urinary recovery of unchanged drug ranged from 1.3 to 12.7% of the dose, indicating extensive non-renal clearance. In five patients administered a 225 or 250 mg/m² dose of radiolabeled paclitaxel as a 3-hour infusion, 14% of the radioactivity was recovered in the urine and 71% was excreted in the feces in 120 hours. Total recovery of radioactivity ranged from 56% to 101% of the dose. Paclitaxel represented a mean of 5% of the administered radioactivity recovered in the feces while metabolites, primarily 6α-hydroxypaclitaxel, accounted for the balance.

INDICATIONS AND CLINICAL USE

Paclitaxel for Injection USP is indicated, alone or in combination, for the treatment of carcinoma of the ovary, breast, lung, or AIDS-related Kaposi's Sarcoma.

Ovarian Carcinoma

- First-line treatment in combination with other chemotherapeutic agents.
- Second-line treatment of metastatic carcinoma of the ovary after failure of standard therapy.

Breast Carcinoma

- Adjuvant treatment of node-positive breast cancer administered sequentially to standard combination therapy. In the clinical trial, there was an overall favourable effect on disease-free and overall survival in the total population of patients with receptor-positive and receptor-negative tumours, but the benefit has been specifically demonstrated by available data (median follow-up 30 months) only in the patients with estrogen and progesterone receptor-negative tumours.
- Second-line treatment of metastatic carcinoma of the breast after failure of standard therapy.

Lung Carcinoma

- First-line treatment of advanced non-small cell lung cancer.

Kaposi's Sarcoma

- Treatment of advanced, liposomal anthracycline-refractory AIDS-related Kaposi's Sarcoma.

PACLITAXEL FOR INJECTION USP

PACLITAXEL POUR INJECTION USP

722016 CA1

CONTRAINDICATIONS

Paclitaxel for Injection USP is contraindicated in patients who have a history of severe hypersensitivity reactions to paclitaxel or Polyoxyl 35 Castor Oil.

Paclitaxel for Injection USP should not be used in patients with severe baseline neutropenia (<1,500 cells/mm³) nor in patients with AIDS-related Kaposi's Sarcoma with baseline or subsequent neutrophil counts of <1,000 cells/mm³.

WARNINGS

Paclitaxel for Injection USP should be administered under the supervision of a physician experienced in the use of cancer chemotherapeutic agents.

Paclitaxel for Injection USP should be administered as a diluted infusion. Patients receiving Paclitaxel for Injection USP should be pretreated with corticosteroids, antihistamines, and H_2 antagonists (such as dexamethasone, diphenhydramine and cimetidine or ranitidine) to minimize hypersensitivity reactions (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**). Anaphylaxis and severe hypersensitivity reactions characterized by dyspnea and hypotension requiring treatment, angioedema, or generalized urticaria have occurred in approximately 2% of patients receiving paclitaxel. These reactions are probably histamine-mediated. Rare fatal reactions have occurred in patients despite pretreatment. In case of a severe hypersensitivity reaction, Paclitaxel for Injection USP infusion should be discontinued immediately and the patient should not be rechallenged with the drug (see **ADVERSE REACTIONS**).

Paclitaxel for Injection USP should not be administered to patients with baseline neutrophil counts of less than 1,500 cells/mm³ (<1,000 cells/mm³ for patients with Kaposi's Sarcoma). Bone marrow suppression (primarily neutropenia) is dose and schedule dependent and is the dose-limiting toxicity within a regimen. Neutrophil nadirs occurred at a median of 11 days. Frequent monitoring of blood counts should be instituted during Paclitaxel for Injection USP treatment. Patients should not be retreated with subsequent cycles of Paclitaxel for Injection USP until neutrophils recover to a level >1,500 cells/mm³ (>1,000 cells/mm³ for patients with Kaposi's Sarcoma) and platelets recover to a level >100,000 cells/mm³ (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Severe cardiac conduction abnormalities have been reported in < 1% of patients during paclitaxel therapy. If patients develop significant conduction abnormalities during administration, appropriate therapy should be administered and continuous electrocardiographic monitoring should be performed during subsequent therapy with Paclitaxel for Injection USP (see **ADVERSE REACTIONS**).

Use in Pregnancy

Paclitaxel for Injection USP may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Paclitaxel has been shown to be embryotoxic and fetotoxic in rabbits and to decrease fertility in rats. There are no studies in pregnant women. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant during therapy with Paclitaxel for Injection USP. If Paclitaxel for Injection USP is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while receiving this drug, the patient should be apprised of the potential hazard.

Nursing Mothers

It is not known whether Paclitaxel for Injection USP is excreted in human milk. Breast feeding should be discontinued for the duration of Paclitaxel for Injection USP therapy.

Use in Children

The safety and effectiveness of Paclitaxel for Injection USP in pediatric patients have not been established. There have been reports of central nervous system (CNS) toxicity (rarely associated with death) in a clinical trial in pediatric patients in which paclitaxel was infused intravenously over 3 hours at doses ranging from 350 mg/m² to 420 mg/m². The toxicity is most likely attributable to the high dose of the ethanol component of the paclitaxel vehicle given over a short infusion time. The use of concomitant antihistamines may intensify this effect. Although a direct effect of the paclitaxel itself cannot be discounted, the high doses used in this study (over twice the recommended adult dosage) must be considered in assessing the safety of Paclitaxel for Injection USP for use in this population.

PRECAUTIONS

Contact of the undiluted concentrate with plasticized polyvinyl chloride (PVC) equipment or devices used to prepare solutions for infusion is not recommended. In order to minimize patient exposure to the plasticizer DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate], which may be leached from PVC infusion bags or sets, diluted Paclitaxel for Injection USP solutions should preferably be stored in bottles (glass, polypropylene) or plastic bags (polypropylene, polyolefin) and administered through polyethylene-lined administration sets.

Drug Interactions

Cisplatin

In a Phase I trial in which paclitaxel was administered as a 24-hour infusion and cisplatin was administered as a 1 mg/min infusion, myelosuppression was more profound when paclitaxel was given after cisplatin than with the alternate sequence (i.e. paclitaxel before cisplatin). When paclitaxel is given before cisplatin, the safety profile of paclitaxel is consistent with that reported for single-agent use. Pharmacokinetic data from these patients demonstrated a decrease in paclitaxel clearance of approximately 33% when paclitaxel was administered following cisplatin. Therefore, Paclitaxel for Injection USP should be given before cisplatin when used in combination.

Cimetidine

The effect of cimetidine premedication on the metabolism of paclitaxel has been investigated; the clearance of paclitaxel was not affected by cimetidine pretreatment.

Substrates, Inducers, Inhibitors of Cytochrome P450 2C8 and 3A4

The metabolism of Paclitaxel for Injection USP is catalyzed by cytochrome P450 isoenzymes CYP2C8 and CYP3A4. Caution should be exercised when administering Paclitaxel for Injection USP concomitantly with known substrates, inducers or inhibitors of the cytochrome P450 isoenzymes CYP2C8 and CYP3A4. *In vitro*, the metabolism of paclitaxel to 6α-hydroxypaclitaxel was inhibited by a number of agents (ketoconazole, verapamil, diazepam, quinidine, dexamethasone, cyclosporine, teniposide, etoposide, and vincristine), but the concentrations used exceeded those found *in vivo* following normal therapeutic doses. Testosterone, 17α-ethinyl estradiol, retinoic acid, montelukast and quercetin, a specific inhibitor of CYP2C8, also inhibited the formation of 6α-hydroxypaclitaxel *in vitro*. The pharmacokinetics of paclitaxel may also be altered *in vivo* as a result of interactions with compounds that are substrates, inducers, or inhibitors of CYP2C8 and/or CYP3A4.

Potential interactions between Paclitaxel for Injection USP, a substrate of CYP3A4, and protease inhibitors (ritonavir, saquinavir, indinavir, and nelfinavir), which are substrates and/or inhibitors of CYP3A4, have not been evaluated in clinical trials. Caution and close monitoring of liver function is required; further, no unapproved (e.g., investigational) protease inhibitor should be administered with Paclitaxel for Injection USP.

Doxorubicin

Sequence effects characterized by more profound neutropenic and stomatitis episodes, have been observed with combination use of paclitaxel and doxorubicin when paclitaxel was administered BEFORE doxorubicin and using longer than recommended infusion times (paclitaxel administered over 24 hours; doxorubicin administered over 48 hours). Plasma levels of doxorubicin (and its active metabolite doxorubicinol) may be increased when Paclitaxel for Injection USP and doxorubicin are used in combination. However, data from a trial using bolus doxorubicin and 3-hour paclitaxel infusion found no sequence effects on the pattern of toxicity.

Hematology

Paclitaxel for Injection USP should not be administered to patients with baseline neutrophil counts of less than 1,500 cells/mm³ (see **WARNINGS, CONTRAINDICATIONS**). In order to monitor the occurrence of myelotoxicity, it is recommended that frequent peripheral blood cell counts be performed on all patients receiving Paclitaxel for Injection USP. Patients should not be retreated with subsequent cycles of Paclitaxel for Injection USP until neutrophils recover to a level > 1,500 cells/mm³ and platelets recover to a level >100,000 cells/mm³. In the case of severe neutropenia (< 500 cells/mm³) during a course of Paclitaxel for Injection USP therapy, a 20% reduction in dose for subsequent courses of therapy is recommended. For patients with advanced HIV disease and poor-risk AIDS-related Kaposi's Sarcoma, Paclitaxel for Injection USP, at the recommended dose for this disease, can be initiated and repeated if the neutrophil count is at least 1,000 cells/mm³. (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Hypersensitivity Reactions

Patients with a history of severe hypersensitivity reactions to products containing Polyoxyl 35 Castor Oil should not be treated with Paclitaxel for Injection USP (see **WARNINGS, CONTRAINDICATIONS**). Minor symptoms such as flushing, skin reactions, dyspnea, hypotension or tachycardia do not require interruption of therapy. However, severe reactions, such as hypotension requiring treatment, dyspnea requiring bronchodilators, angioedema or generalized urticaria require immediate discontinuation of Paclitaxel for Injection USP and aggressive symptomatic therapy. Patients who have developed severe hypersensitivity reactions should not be rechallenged with Paclitaxel for Injection USP.

Cardiovascular

Hypotension, hypertension and bradycardia have been observed during Paclitaxel for Injection USP administration; patients are usually asymptomatic and generally do not require treatment. In severe cases, Paclitaxel for Injection USP infusions may need to be interrupted or discontinued at the discretion of the treating physician. Frequent monitoring of vital signs, particularly during the first hour of Paclitaxel for Injection USP infusion, is recommended. Continuous cardiac monitoring is not required except for patients who develop serious conduction abnormalities (see **WARNINGS, ADVERSE REACTIONS**).

Nervous System

Although the occurrence of peripheral neuropathy is frequent, the development of severe symptomatology is unusual. A dose reduction of 20% is recommended for all subsequent courses of Paclitaxel for Injection USP for severe neuropathy (see **ADVERSE REACTIONS, DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Paclitaxel for Injection USP contains anhydrous ethanol, 396 mg/mL; consideration should be given to possible CNS and other effects of ethanol. Children may be more sensitive than the adults to the effects of ethanol (see **WARNINGS; Use in Children**).

Hepatic

There is evidence that the toxicity of paclitaxel is enhanced in patients with elevated liver enzymes. Caution should be exercised when administering Paclitaxel for Injection USP to patients with moderate to severe hepatic impairment and dose adjustments should be considered (see **ADVERSE REACTIONS**).

Injection Site Reaction

Injection site reactions, including reactions secondary to extravasation, were usually mild and consisted of erythema, tenderness, skin discolouration, or swelling at the injection site. These reactions have been observed more frequently with the 24-hour infusion than with the 3-hour infusion. Recurrence of skin reactions at a site of previous extravasation following administration of paclitaxel at a different site, i.e., "recall", has been reported rarely.

Rare reports of more severe events such as phlebitis, cellulitis, induration, skin exfoliation, necrosis and fibrosis have been received as part of the continuing surveillance of paclitaxel safety. In some cases the onset of the injection site reaction either occurred during a prolonged infusion or was delayed by a week to ten days.

A specific treatment for extravasation reactions is unknown at this time. Given the possibility of extravasation, it is advisable to closely monitor the infusion site for possible infiltration during drug administration.

Driving/Operating Machinery

Since Paclitaxel for Injection USP contains ethanol, consideration should be given to the possibility of CNS and other effects.

ADVERSE REACTIONS

The frequency and severity of adverse events are generally similar between patients receiving paclitaxel for the treatment of ovarian, breast, non-small cell lung carcinoma, or Kaposi's Sarcoma, but patients with AIDS-related Kaposi's Sarcoma may have more frequent and severe hematologic toxicity, infections, and febrile neutropenia. These patients require a lower dose intensity and supportive care.

The incidences of adverse reactions in the table that follows are derived from ten clinical trials in carcinoma of the ovary and of the breast involving 812 patients treated with single-agent paclitaxel at doses ranging from 135-300 mg/m²/day and schedules of 3 or 24 hours. Data from a subset of 181 patients treated at the recommended dose of 175 mg/m² and a 3-hour infusion schedule is also included in the table.

		135-300 mg/m² % of Patients N=812	175 mg/m² % of Patients N=181
Bone Marrow			
Neutropenia	< 2,000/mm³	90	87
	< 500/mm³	52	27
Leukopenia	< 4,000/mm³	90	86
	< 1,000/mm³	17	4
Thrombocytopenia	< 100,000/mm³	20	6
	< 50,000/mm³	7	1
Anemia	< 11 g/dL	78	62
	< 8 g/dL	16	6
Infections		30	18
Bleeding		14	9
Red Cell Transfusions		25	13
Red Cell Transfusions (normal baseline)		12	6
Platelet Transfusions		2	0
Hypersensitivity Reactions			
All		41	40
Severe		2	1
Cardiovascular			
Bradycardia (first 3 hours of infusion)		3	3
Hypotension (first 3 hours of infusion)		12	11
Severe events		1	2
Abnormal ECG			
All Patients		23	13
Patients with normal baseline		14	8
Peripheral Neuropathy			
Any symptoms		60	64
Severe symptoms		3	4
Myalgia/Arthralgia			
Any symptoms		60	54
Severe symptoms		8	12
Gastrointestinal			
Nausea and vomiting		52	44
Diarrhea		38	25
Mucositis		31	20
Alopecia		87	93
Hepatic (Patients with normal baseline)			
Bilirubin elevations		7	4
Alkaline phosphatase elevations		22	18
AST elevations		19	18
Injection site reactions		13	4

Safety referring to a large randomized trial of paclitaxel (135 mg/m² over 24 hours) / cisplatin (75 mg/m²) versus cyclophosphamide/cisplatin, including 410 patients (196 receiving paclitaxel), has been evaluated. The combination of paclitaxel with platinum agents has not resulted in any clinically relevant changes to the safety profile of the drug when used at the recommended dosage.

Safety data were collected for 3,121 patients in the Phase III adjuvant breast carcinoma study. The adverse event profile for the patients who received paclitaxel subsequent to cyclophosphamide and doxorubicin was consistent with that seen in the pooled analysis of data from 812 patients treated with single-agent paclitaxel in 10 clinical studies.

SUMMARY OF 3-HOUR INFUSION DATA AT A DOSE OF 175 mg/m²

Unless otherwise stated, the following safety data relate to 62 patients with ovarian cancer and 119 patients with breast cancer treated at a dose of 175 mg/m² and a 3-hour infusion schedule, in phase III clinical trials. All patients were premedicated to minimize hypersensitivity reactions. Data from these clinical trials demonstrate that paclitaxel given at this dose and schedule is well tolerated. Bone marrow suppression and peripheral neuropathy were the principle dose-related adverse effects associated with paclitaxel. Compared to 24-hour infusion schedules, neutropenia was less common when paclitaxel was given as a 3-hour infusion. Neutropenia was generally rapidly reversible and did not worsen with cumulative exposure. The frequency of neurologic symptoms increases with repeated exposure.

None of the observed toxicities were influenced by age.

AIDS-related KAPOSI'S SARCOMA

The following table shows the frequency of important adverse events in the 85 patients with KS treated with two different single-agent paclitaxel regimens.

Frequency[a] of Important* Adverse Events in the AIDS-Related Kaposi's Sarcoma Studies

		Percent of Patients	
		Study CA139-174 135/3[b]/3 wk (n = 29)	Study CA139-281 100/3[b]/2 wk (n = 56)
Bone Marrow			
Neutropenia	< 2,000/mm³	100	95
	< 500/mm³	76	35
Thrombocytopenia	< 100,000/mm³	52	27
	< 50,000/mm³	17	5
Anemia	< 11 g/dL	86	73
	< 8 g/dL	34	25
Febrile Neutropenia		55	9
Opportunistic Infections			
Any		76	54
Cytomegalovirus		45	27
Herpes Simplex		38	11
Pneumocystis carinii		14	21
M. avium intracellulare		24	4
Candidiasis, esophageal		7	9
Cryptosporidiosis		7	7
Cryptococcal meningitis		3	2
Leukoencephalopathy		—	2
Hypersensitivity Reaction[c]			
All		14	9
Cardiovascular			
Hypotension		17	9
Bradycardia		3	—
Peripheral Neuropathy			
Any		79	46
Severe**		14	16
Myalgia/Arthralgia			
Any		93	48
Severe**		14	16
Gastrointestinal			
Nausea and vomiting		69	70
Diarrhea		90	73
Mucositis		45	20
Renal (Creatinine elevation)			
Any		34	18
Severe**		7	5
Discontinuation for drug toxicity		7	16

[a] Based on worst course analysis.
[b] Paclitaxel dose in mg/m²/infusion duration in hours.
[c] All patients received premedication.
* Clinically relevant and/or possibly related.
** Severe events are defined as at least Grade III toxicity.

As demonstrated in the above table, toxicity was more pronounced in the study utilizing paclitaxel at a dose of 135 mg/m² every 3 weeks than in the study utilizing paclitaxel at a dose of 100 mg/m² every 2 weeks. Notably, severe neutropenia (76% versus 35%), febrile neutropenia (55% versus 9%), and opportunistic infections (76% versus 54%) were more common with the former dose and schedule. The differences between the two studies with respect to dose escalation and use of hematopoietic growth factors, as described below, should be taken into account.

Adverse Experiences by Body System

Unless otherwise noted, the following discussion refers to the overall safety database of 812 patients with solid tumours treated with single-agent paclitaxel in 10 clinical studies. Toxicities that occurred with greater severity or frequency in previously untreated patients with ovarian carcinoma or NSCLC who received paclitaxel in combination with cisplatin or in patients with breast cancer who received paclitaxel after doxorubicin/cyclophosphamide in the adjuvant setting, or in patients with AIDS-related Kaposi's Sarcoma, and that occurred with a difference that was clinically significant in these populations are also described. In addition, rare events have been reported from postmarketing experience or from other clinical studies.

The frequency and severity of adverse events have been generally similar for all patients receiving paclitaxel. However, patients with AIDS-related Kaposi's Sarcoma may have more frequent and severe hematologic toxicity, infections, and febrile neutropenia. These patients require a lower dose intensity and supportive care. Toxicities that were observed only in or were noted to have occurred with greater severity in the population with Kaposi's Sarcoma and that occurred with a difference that was clinically significant in this population are described.

Hematologic

The most frequent significant undesirable effect of paclitaxel was bone marrow suppression. Neutropenia was dose and schedule dependent and was generally rapidly reversible. Severe neutropenia (<500 cells/mm³) occurred in 27% of patients treated at a dose of 175 mg/m², but was not associated with febrile episodes. Only 1% of patients experienced severe neutropenia for 7 days or more. Neutropenia was not more frequent or severe in patients who received prior radiation therapy, nor did it appear to be affected by treatment duration or cumulative exposure.

When paclitaxel was administered to patients with ovarian carcinoma at a dose of 175 mg/m²/3 hours in combination with cisplatin versus the control arm of cyclophosphamide plus cisplatin, the incidences of severe neutropenia and of febrile neutropenia were similar in the paclitaxel plus cisplatin arm and in the control arm.

When paclitaxel was administered in combination with cisplatin to patients with advanced NSCLC in the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study, the incidence of neutropenia (Grade IV) was 74% (paclitaxel 135 mg/m²/24 hours plus cisplatin) and 65% (paclitaxel 250 mg/m²/24 hours plus cisplatin and G-CSF) compared with 55% in patients who received cisplatin/etoposide. Considerably less Grade IV neutropenia was observed in the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (28%) and CA139-208 (45%) studies for paclitaxel 175 mg/m²/3 hours plus cisplatin (without G-CSF).

Fever was frequent (12% of all treatment courses). Infectious episodes occurred in 30% of all patients and 9% of all courses; these episodes were fatal in 1% of all patients, and included sepsis, pneumonia and peritonitis. In the Phase 3 second-line ovarian study, infectious episodes were reported in 20% of the patients given 135 mg/m² and 26% of the patients given 175 mg/m² by a 3-hour infusion. Urinary tract infections and upper respiratory tract infections were the most frequently reported infectious complications. In the immunosuppressed patient population with advanced HIV disease and poor-risk AIDS-related Kaposi's Sarcoma, 61% of the patients reported at least one opportunistic infection. The use of supportive therapy, including G-CSF, is recommended for patients who have experienced severe neutropenia. (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Twenty percent of the patients experienced a drop in their platelet count below 100,000 cells/mm³ at least once while on treatment; 7% had a platelet count < 50,000 cells/mm³ at the time of their worst nadir. Bleeding episodes were reported in 4% of all courses and by 14% of all patients, but most of the hemorrhagic episodes were localized and the frequency of these events was unrelated to the paclitaxel dose and schedule. In the Phase III second-line ovarian cancer study, bleeding episodes were reported in 10% of the patients who received study medication; however, none of the patients treated with the 3-hour infusion received platelet transfusions. In the adjuvant breast carcinoma trial, the incidence of severe thrombocytopenia and platelet transfusions increased with higher doses of doxorubicin.

Anemia (Hb<11 g/dL) was observed in 78% of all patients and was severe (Hb<8 g/dL) in 16% of the cases. No consistent relationship between dose or schedule and the frequency of anemia was observed. Among all patients with normal baseline hemoglobin, 69% became anemic on study but only 7% had severe anemia. Red cell transfusions were required in 25% of all patients and in 12% of those with normal baseline hemoglobin levels.

Hypersensitivity Reactions (HSR)

All patients received premedication prior to paclitaxel (see **WARNINGS**). The frequency and severity of HSR were not affected by the dose or schedule of paclitaxel administration. In the Phase III second-line ovarian study, the 3-hour infusion was not associated with a greater increase in HSR when compared to the 24-hour infusion. Hypersensitivity reactions were observed in 20% of all courses and in 41% of all patients. These reactions were severe in less than 2% of the patients and 1% of the courses. No severe reactions were observed after course 3 and severe symptoms occurred generally within the first hour of paclitaxel infusion. The most frequent symptoms observed during these severe reactions were dyspnea, flushing, chest pain and tachycardia.

The minor hypersensitivity reactions consisted mostly of flushing (28%), rash (12%), hypotension (4%), dyspnea (2%), tachycardia (2%) and hypertension (1%). The frequency of hypersensitivity reactions remained relatively stable during the entire treatment period.

Rare reports of chills and reports of back pain in association with hypersensitivity reactions have been received as part of the continuing surveillance of paclitaxel safety.

Cardiovascular

Hypotension, during the first 3 hours of infusion, occurred in 12% of all patients and 3% of all courses administered. Bradycardia, during the first 3 hours of infusion, occurred in 3% of all patients and 1% of all courses. In the Phase III second-line ovarian study, neither dose nor schedule had an effect on the frequency of hypotension and bradycardia. These vital sign changes most often caused no symptoms and required neither specific therapy nor treatment discontinuation. The frequency of hypotension and bradycardia were not influenced by prior anthracycline therapy.

Significant cardiovascular events possibly related to single-agent paclitaxel occurred in approximately 1% of all patients. These events included syncope, rhythm abnormalities, hypertension and venous thrombosis. One of the patients with syncope treated with paclitaxel at 175 mg/m² over 24 hours had progressive hypotension and died. The arrhythmias included asymptomatic ventricular tachycardia, bigeminy and complete AV block requiring pacemaker placement. The incidence of Grade III or greater cardiovascular events was 13% (paclitaxel 135 mg/m²/24 hours plus cisplatin), 12% (paclitaxel 250 mg/m²/24 hours plus cisplatin and G-CSF), and 6% (paclitaxel 175 mg/m²/3 hours plus cisplatin) when paclitaxel followed by cisplatin was administered to patients with advanced NSCLC; there was a similar incidence in the non-paclitaxel control arms. The apparent increase in these cardiovascular events in patients with NSCLC compared to patients with breast or ovarian cancer is possibly related to the difference in cardiovascular risk factors among patients with lung cancer.

Electrocardiogram (ECG) abnormalities were common among patients at baseline. ECG abnormalities on study did not usually result in symptoms, were not dose-limiting, and required no intervention. ECG abnormalities were noted in 23% of all patients. Among patients with a normal ECG prior to study entry, 14% of all patients developed an abnormal tracing while on study. The most frequently reported ECG modifications were non-specific repolarization abnormalities, sinus bradycardia, sinus tachycardia and premature beats. Among patients with normal ECG at baseline, prior therapy with anthracyclines did not influence the frequency of ECG abnormalities.

Cases of myocardial infarction have been reported rarely. Congestive heart failure has been reported typically in patients who have received other chemotherapy, notably anthracyclines (See **PRECAUTIONS: Drug Interactions**).

Rare reports of atrial fibrillation and supraventricular tachycardia have been received as part of the continuing surveillance of paclitaxel safety.

Respiratory

Rare reports of interstitial pneumonia, lung fibrosis and pulmonary embolism, have been received as part of the continuing surveillance of paclitaxel safety. Rare reports of radiation pneumonitis have been received in patients receiving concurrent radiotherapy.

Neurologic

The frequency and severity of neurologic manifestations were influenced by prior and concomitant therapy with cisplatin. In general, the frequency and severity of neurologic manifestations were dose-dependent in patients receiving single-agent paclitaxel. Peripheral neuropathy was observed in 60% of all patients (3% severe) and in 52% (2% severe) of the patients without pre-existing neuropathy.

The frequency of peripheral neuropathy increased with cumulative dose. Neurologic symptoms were observed in 27% of the patients after the first course of treatment and in 34-51% from course 2 to 10. Peripheral neuropathy was the cause of paclitaxel discontinuation in 1% of all patients. Sensory symptoms have usually improved or resolved within several months of paclitaxel discontinuation. The incidence of neurologic symptoms did not increase in the subset of patients previously treated with cisplatin. Pre-existing neuropathies resulting from prior therapies are not a contraindication for paclitaxel therapy. In the Intergroup first-line ovarian carcinoma study, the regimen with paclitaxel 175 mg/m² by 3-hour infusion followed by cisplatin 75 mg/m² resulted in greater incidence and severity of neurotoxicity (reported as neuromotor or neurosensory events) than the regimen containing cyclophosphamide 750 mg/m² followed by cisplatin 75 mg/m², 87% (21% severe) versus 52% (2% severe), respectively. In the GOG first-line ovarian carcinoma study, the regimen with paclitaxel (135 mg/m² over 24 hours) followed by cisplatin (75 mg/m²) resulted in an incidence of neurotoxicity (reported as peripheral neuropathy) that was similar to the regimen containing cyclophosphamide 750 mg/m² followed by cisplatin 75 mg/m², 25% (3% severe) versus 20% (0% severe), respectively. Cross-study comparison of neurotoxicity in Intergroup and GOG trials suggests that when paclitaxel is given in combinations with cisplatin 75 mg/m², the incidence of severe neurotoxicity is more common at a paclitaxel dose of 175 mg/m² given by 3-hour infusion (21%) than at a dose of 135 mg/m² given by 24-hour infusion (3%). In patients with NSCLC, administration of paclitaxel followed by cisplatin resulted in greater incidence of severe neurotoxicity compared to the incidence in patients with ovarian or breast cancer treated with single-agent paclitaxel. Severe neurosensory symptoms were noted in 13% of NSCLC patients receiving paclitaxel 135 mg/m² by 24-hour infusion followed by cisplatin 75 mg/m² and 8% of NSCLC patients receiving cisplatin/etoposide.

Other than peripheral neuropathy, serious neurologic events following paclitaxel administration have been rare (<1%) and have included grand mal seizures, ataxia and encephalopathy.

Rare reports of autonomic neuropathy resulting in paralytic ileus and motor neuropathy with resultant minor distal weakness have been received as part of the continuing surveillance of paclitaxel safety. Optic nerve and/or visual disturbances (scintillating scotoma) have also been reported, particularly in patients who have received higher doses than those recommended. These effects generally have been reversible. However, rare reports in the literature of abnormal visual evoked potentials in patients have suggested persistent optic nerve damage. Postmarketing reports of ototoxicity (hearing loss and tinnitus) have been received.

Arthralgia/myalgia

There was no consistent relationship between dose or schedule of paclitaxel and the frequency or severity of arthralgia/myalgia. Sixty percent of all patients treated in single-agent trials experienced arthralgia/myalgia; 8% experienced severe symptoms. The symptoms were usually transient, occurred two or three days after paclitaxel administration, and resolved within a few days. The frequency and severity of musculoskeletal symptoms remained unchanged throughout the treatment period.

Alopecia

Alopecia was observed in almost all patients.

Gastrointestinal

Nausea/vomiting, diarrhea and mucositis were reported by 52%, 38% and 31% of all patients, respectively. These manifestations were usually mild to moderate. Mucositis was schedule dependent and occurred more frequently with the 24-hour than with the 3-hour infusion.

In the first-line Phase III ovarian carcinoma study, the incidence of nausea and vomiting when paclitaxel was administered in combination with cisplatin appeared to be greater compared with the database for single-agent paclitaxel in ovarian and breast carcinoma. In the same study, diarrhea of any grade was reported more frequently (16%) compared to the control arm (8%) (p=0.008), but there was no difference for severe diarrhea.

Rare reports of intestinal obstruction, intestinal perforation, pancreatitis, ischemic colitis, and dehydration have been received as part of the continuing surveillance of paclitaxel safety. Rare reports of neutropenic enterocolitis (typhlitis), despite the coadministration of G-CSF, were observed in patients treated with paclitaxel alone and in combination with other chemotherapeutic agents.

In patients with poor-risk AIDS-related Kaposi's Sarcoma, nausea/vomiting, diarrhea, and mucositis were reported by 69%, 79% and 28% of patients, respectively. One third of patients with Kaposi's Sarcoma complained of diarrhea prior to study start.

Hepatic

No relationship was observed between liver function abnormalities and either dose or schedule of paclitaxel administration. Among patients with normal baseline liver function 7%, 22% and 19% had elevations in bilirubin, alkaline phosphatase and AST (SGOT), respectively. There is no evidence that paclitaxel when given as a 3-hour infusion to patients with mildly abnormal liver function causes exacerbation of abnormal liver function. Prolonged exposure to paclitaxel was not associated with cumulative hepatic toxicity.

Rare reports of hepatic necrosis and hepatic encephalopathy leading to death have been received as part of the continuing surveillance of paclitaxel safety.

Renal

Among the patients treated for Kaposi's Sarcoma with paclitaxel, five patients had renal toxicity of grade III or IV severity. One patient with suspected HIV nephropathy of grade IV severity had to discontinue therapy. The other four patients had renal insufficiency with reversible elevations of serum creatinine.

Injection Site Reactions

Injection site reactions, including reactions secondary to extravasation, were usually mild and consisted of erythema, tenderness, skin discolouration, or swelling at the injection site. These reactions have been observed more frequently with the 24-hour infusion than with the 3-hour infusion. Recurrence of skin reactions at a site of previous extravasation following administration of paclitaxel at a different site, i.e., "recall", has been reported rarely.

Rare reports of more severe events such as phlebitis, cellulitis, induration, skin exfoliation, necrosis and fibrosis have been received as part of the continuing surveillance of paclitaxel safety. In some cases the onset of the injection site reaction either occurred during a prolonged infusion or was delayed by a week to ten days.

A specific treatment for extravasation reactions is unknown at this time. Given the possibility of extravasation, it is advisable to closely monitor the infusion site for possible infiltration during drug administration.

Other

Transient skin changes due to paclitaxel-related hypersensitivity reactions have been observed, but no other skin toxicities were significantly associated with paclitaxel administration. Nail changes (changes in pigmentation or discolouration of nail bed) were uncommon (2%). Edema was reported in 21% of all patients (17% of those without baseline edema); only 1% had severe edema and none of these patients required treatment discontinuation. Edema was most commonly focal and disease-related. Edema was observed in 5% of all courses for patients with normal baseline and did not increase with time on study.

Rare reports of skin abnormalities related to radiation recall as well as reports of maculopapular rash, pruritus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis have been received as part of the continuing surveillance of paclitaxel safety.

Reports of asthenia and malaise have been received as part of the continuing surveillance of paclitaxel safety. In the Phase III trial of paclitaxel 135 mg/m² over 24 hours in combination with cisplatin as first-line therapy of ovarian cancer, asthenia was reported in 17% of the patients, significantly greater than the 10% incidence observed in the control arm of cyclophosphamide/ cisplatin.

SYMPTOMS AND TREATMENT OF OVERDOSAGE

There is no known antidote for Paclitaxel for Injection USP overdosage. The primary anticipated complications of overdosage would consist of bone marrow suppression, peripheral neurotoxicity and mucositis. Overdoses in pediatric patients may be associated with acute ethanol toxicity (see **WARNINGS, Use in children**).

For management of a suspected drug overdose, contact your regional poison control centre.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Note: Undiluted concentrate should not come in contact with plasticized PVC equipment. In order to minimize patients exposure to the plasticizer DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate], which may be leached from PVC infusion bags or sets, diluted Paclitaxel for Injection USP solutions should preferably be stored in bottles (glass, polypropylene) or plastic bags (polypropylene, polyolefin) and administered through polyethylene-lined administration sets.

As with all parenteral drug products, injections/intravenous ad-mixtures should be inspected visually for clarity, particulate matter, precipitate, discolouration and leakage prior to administration whenever solution and container permit. Solutions showing haziness, particulate matter, precipitate, discolouration or leakage should not be used. Discard unused portion.

Unused portions of the dosage form should be discarded.

Paclitaxel for Injection USP should be administered through an in-line filter with a microporous membrane not greater than 0.22 microns. Use of filter devices such as IVEX-2® filters which incorporate short inlet and outlet PVC-coated tubing has not resulted in significant leaching of DEHP.

All patients should be premedicated prior to Paclitaxel for Injection USP administration in order to reduce the risk of severe hypersensitivity reactions. Such premedication may consist of dexamethasone 20 mg orally (or its equivalent) approximately 12 and 6 hours before Paclitaxel for Injection USP, diphenhydramine 50 mg I.V. (or its equivalent), 30 to 60 minutes prior to Paclitaxel for Injection USP, and cimetidine (300 mg) or ranitidine (50 mg) I.V. 30 to 60 minutes before Paclitaxel for Injection USP.

Metastatic carcinoma of the ovary

The administration of Paclitaxel for Injection USP at a dose of 175 mg/m² over 3 hours in combination with cisplatin 75 mg/m² every 3 weeks is recommended for the primary treatment of patients with advanced carcinoma of the ovary. Paclitaxel for Injection USP should be given before cisplatin when used in combination.

In patients previously treated with chemotherapy, the recommended regimen is 175 mg/m² administered intravenously over 3 hours every 3 weeks.

Carcinoma of the breast

For the adjuvant treatment of node-positive breast cancer, the recommended regimen is Paclitaxel for Injection USP, at a dose of 175 mg/m² intravenously over 3 hours every 3 weeks for four courses administered sequentially to standard combination therapy. After failure of initial chemotherapy for metastatic disease or relapse within 6 months of adjuvant chemotherapy, Paclitaxel for Injection USP at a dose of 175 mg/m² administered intravenously over 3 hours every 3 weeks has been shown to be effective.

Non-small cell lung carcinoma

The recommended regimen, given every 3 weeks, is Paclitaxel for Injection USP administered intravenously over 3 hours at a dose of 175 mg/m² followed by cisplatin.

Single courses of Paclitaxel for Injection USP should not be repeated until the neutrophil count is at least 1,500 cells/mm³ and the platelet count is at least 100 000 cells/mm³. Patients who experience severe neutropenia (neutrophil < 500 cells/mm³) or severe peripheral neuropathy during Paclitaxel for Injection USP therapy should have the dosage reduced by 20% for subsequent courses of Paclitaxel for Injection USP.

AIDS-related Kaposi's Sarcoma

Paclitaxel for Injection USP 135 mg/m² administered intravenously over 3 hours with a 3 week interval between courses or 100 mg/m² administered intravenously over 3 hours with a 2 week interval between courses (dose intensity 45-50 mg/m²/week). In the two clinical trials evaluating these schedules, the former schedule (135 mg/m² every 3 weeks) was more toxic than the latter. In addition, all patients with low performance status were treated with the latter schedule (100 mg/m² every 2 weeks).

Based upon the immunosuppression observed in patients with advanced HIV disease, the following modifications are recommended in these patients.

1. the dose of dexamethasone as one of the three premedication drugs should be reduced to 10 mg orally.
2. treatment with Paclitaxel for Injection USP should be initiated or repeated only if the neutrophil count is at least 1,000 cells/mm³.
3. the dose of subsequent courses of Paclitaxel for Injection USP should be reduced by 20% for those patients who experience severe neutropenia (<500 cell/mm³ for a week or longer).
4. concomitant hematopoietic growth factor (G-CSF), should be initiated as clinically indicated.

Preparation and Administration Precautions

Paclitaxel for Injection USP is a cytotoxic anticancer drug and, as with other potentially toxic compounds, caution should be exercised in handling Paclitaxel for Injection USP. The use of gloves is recommended. Following topical exposure, tingling, burning, redness have been observed. If Paclitaxel for Injection USP solution contacts the skin, wash the skin immediately and thoroughly with soap and water.

If Paclitaxel for Injection USP contacts mucous membranes, the membranes should be flushed thoroughly with water. Upon inhalation, dyspnea, chest pain, burning eyes, sore throat and nausea have been reported. Given the possibility of extravasation, it is advisable to closely monitor the infusion site for possible infiltration during drug administration (see **PRECAUTIONS and ADVERSE REACTIONS; Injection Site Reaction**).

Preparation for Intravenous Administration

Paclitaxel for Injection USP must be diluted prior to infusion.

Amount of finished product (6 mg/mL)	Common Diluents	Amount of diluent[1] (Theoretical fill)	Packaging system	Final Concentration
5 mL	0.9% Sodium Chloride Injection, 5% Dextrose Injection, 5% Dextrose and 0.9% Sodium Chloride Injection, or 5% Dextrose in Ringer's Injection	100 mL	non-PVC infusion bags (ie., Polyolefin bag) or Glass Bottles	0.3 mg/mL
20 mL				1.2 mg/mL

[1] Prior to the addition of drug, calculate the approximate volume of diluent to be removed from packaging system to take into account the overage of diluent volume in the packaging system and the amount of drug to be added.

Paclitaxel for Injection USP should be diluted in 0.9% Sodium Chloride Injection, 5% Dextrose Injection, 5% Dextrose and 0.9% Sodium Chloride Injection, or 5% Dextrose in Ringer's Injection to a final concentration of 0.3 to 1.2 mg/mL.

The solutions are physically and chemically stable for up to 27 hours at 15 to 30°C (protect from light); infusions should be completed within this timeframe. There have been rare reports of precipitation with longer than the recommended 3-hour infusion schedules. Excessive agitation, vibration or shaking may induce precipitation and should be avoided. Infusion sets should be flushed thoroughly with a compatible diluent before use.

Data collected for the presence of the extractable plasticizer DEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate] show that levels increase with time and concentration when dilutions are prepared in PVC containers. Consequently, the use of plasticized PVC containers and administration sets is not recommended. Paclitaxel for Injection USP solutions should be prepared and stored in glass, polypropylene, or polyolefin containers. Non-PVC containing administration sets, such as those which are polyethylene-lined, should be used.

Devices with spikes should not be used with vials of Paclitaxel for Injection USP since they can cause the stopper to collapse resulting in loss of sterile integrity of Paclitaxel for Injection USP solution.

PHARMACEUTICAL INFORMATION

I. COMPOSITION

Each mL of Paclitaxel for Injection USP contains paclitaxel 6 mg, Polyoxyl 35 Castor Oil 527 mg and Anhydrous Ethanol 396 mg.

II. STABILITY AND STORAGE RECOMMENDATIONS

Paclitaxel for Injection USP should be stored at room temperature (15-30°C). Retain in the original package and protect from light. Once punctured, the 5, 16.7 and 25 mL vials of Paclitaxel for Injection USP are stable for 28 days at room temperature. The 50 mL pharmacy bulk vial should be used within 24 hours after initial entry. Discard unused portion.

Solutions for infusion are physically and chemically stable for up to 27 hours at 15 to 30°C (protect from light); infusions should be completed within this timeframe. Discard unused portion.

If unopened vials are refrigerated, a precipitate may form which redissolves with little or no agitation upon reaching room temperature. Product quality is not affected. If the solution remains cloudy or if an insoluble precipitate is noted, the vial should be discarded.

Do not use if mixture show haziness, particulate matter, discolouration or leakage. Discard unused portion.

III. PREPARATION FOR INTRAVENOUS ADMINISTRATION

Contact of undiluted Paclitaxel for Injection USP with plasticized PVC equipment or devices used to prepare solutions for infusion is not recommended (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Prior to infusion, Paclitaxel for Injection USP should be diluted in 0.9% Sodium Chloride Injection, 5% Dextrose Injection, 5% Dextrose and 0.9% Sodium Chloride Injection or 5% Dextrose in Ringer's Injection to a final concentration of 0.3 to 1.2 mg/mL.

As with all parenteral drug products, intravenous admixtures should be inspected visually for clarity, particulate matter, precipitate, discolouration and leakage prior to administration, whenever solution and container permit.

Paclitaxel for Injection USP should be administered through an in-line filter with a microporous membrane not greater than 0.22 microns.

IV. SPECIAL INSTRUCTIONS

1. Preparation of Paclitaxel for Injection USP should be done in a vertical laminar flow hood (Biological Safety Cabinet – Class II).
2. Personnel preparing Paclitaxel for Injection USP should wear PVC gloves, safety glasses, disposable gowns and masks.
3. All needles, syringes, vials and other materials which have come in contact with Paclitaxel for Injection USP should be segregated and incinerated at 1000°C or more. Sealed containers may explode. Intact vials should be returned to the Manufacturer for destruction. Proper precautions should be taken in packaging these materials for transport.
4. Personnel regularly involved in the preparation and handling of Paclitaxel for Injection USP should have bi-annual blood examinations.
5. Directions for Dispensing from Pharmacy Bulk Vial The use of Pharmacy Bulk Vial is restricted to hospitals with a recognized intravenous admixture program. The Pharmacy Bulk Vial is intended for single puncture, multiple dispensing and for intravenous use only. Dispensing from the Pharmacy Bulk Vial should be completed within 24 hours after initial entry.

AVAILABILITY OF DOSAGE FORMS

Paclitaxel for Injection USP is available in multidose vials of 5 mL, 16.7 mL and 25 mL and pharmacy bulk vial of 50 mL containing respectively 30 mg, 100 mg, 150 mg and 300 mg paclitaxel at a concentration of 6 mg/mL. All vial sizes are available in cartons of 1 vial.

SteriMax Inc.
Mississauga, Ontario L4W 4M8
1-800-881-3550 • www.sterimaxinc.com
IIAB000.02
722016 CA1

PrPACLITAXEL POUR INJECTION USP

6 mg/mL • Stérile

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent antinéoplasique

PACLITAXEL POUR INJECTION USP DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ SOUS LA SURVEILLANCE D'UN MÉDECIN EXPÉRIMENTÉ DANS LA CHIMIOTHÉRAPIE DES NÉOPLASIES.

AVANT D'ADMINISTRER PACLITAXEL POUR INJECTION USP, IL FAUDRAIT TRAITER LES PATIENTS AVEC DES CORTICOSTÉROÏDES, DES ANTIHISTAMINIQUES ET DES ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS H_2 (COMME LA DEXAMÉTHASONE, LA DIPHÉNHYDRAMINE ET LA CIMÉTIDINE OU LA RANITIDINE) POUR RÉDUIRE AU MAXIMUM LES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ (VOIR 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 PACLITAXEL. 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 PACLITAXEL POUR INJECTION USP NE DEVRAIENT PAS ÊTRE EXPOSÉS DE NOUVEAU AU MÉDICAMENT.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Paclitaxel pour injection USP est un nouvel agent antimicrotubule qui favorise l'assemblage des dimères de la tubuline en microtubules et les stabilise en prévenant leur dépolymérisation.

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

La pharmacocinétique du paclitaxel a été évaluée en fonction d'un vaste éventail de doses, allant jusqu'à 300 mg/m^2, et d'intervalles de perfusion se situant entre 3 et 24 heures. Par suite de l'administration intraveineuse de paclitaxel, les concentrations plasmatiques ont présenté un déclin biphasique. Le déclin initial rapide correspond à une répartition dans les compartiments périphériques et à l'élimination du médicament. La seconde phase est due, en partie, à un écoulement relativement lent de paclitaxel des compartiments périphériques. Chez les patients ayant reçu des doses allant de 135 à 175 mg/m^2, administrées en perfusion de 3 et 24 heures, les valeurs moyennes de la demi-vie terminale se sont situées entre 3 et 52,7 heures et celles de la clairance corporelle totale, entre 11,6 et 24 L/h/m^2. Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre s'est situé entre 198 et 688 L/m^2, 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/m^2 pendant 3 heures, la demi-vie terminale moyenne a été évaluée à 9,9 heures; la clairance corporelle totale moyenne a été de 12,4 L/h/m^2.

Les variations du temps d'exposition systémique au paclitaxel, selon l'$ASC_{0-\infty}$ (aire sous la courbe), dans les cures successives ont été minimes; on n'a relevé aucune preuve d'accumulation de paclitaxel à la suite de plusieurs cures.

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

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 **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 paclitaxel, les valeurs moyennes cumulatives du médicament excrété sous forme inchangée dans l'urine se sont situées entre 1,3 et 12,7 % de la dose, ce qui indique une importante clairance non rénale. Chez cinq patients, qui ont reçu en perfusion pendant 3 heures une dose de 225 ou de 250 mg/m^2 de paclitaxel marqué, 14 % de la radioactivité a été récupérée dans l'urine et 71 % a été excrétée dans les fèces dans les 120 heures qui ont suivi. La récupération totale de la radioactivité s'est située entre 56 et 101 % de la dose. En moyenne, 5 % de la radioactivité administrée a été récupéré dans les fèces sous forme de paclitaxel et le reste, sous forme de métabolites, principalement de 6α-hydroxypaclitaxel.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Paclitaxel pour injection USP est indiqué, en monothérapie ou en association avec un autre médicament, dans le traitement du cancer de l'ovaire, du sein, du poumon ou de la maladie de Kaposi du 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.
- 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 de la maladie de Kaposi du sida, au stade avancé, qui est réfractaire au traitement par une anthracycline liposomale.

CONTRE-INDICATIONS

Paclitaxel pour injection USP est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité graves au paclitaxel ou à d'autres médicaments qui renferment de l'huile de ricin polyoxyéthylique 35.

L'administration de Paclitaxel pour injection USP est également contre-indiquée chez les patients présentant initialement une neutropénie grave (< 1 500 cellules/mm^3) et chez ceux présentant une maladie de Kaposi du sida, qui présentent, initialement et par la suite, un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1 000 cellules/mm^3.

MISES EN GARDE

Paclitaxel pour injection USP doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la chimiothérapie des néoplasies.

Paclitaxel pour injection USP devrait être administré sous forme de perfusion diluée. Avant d'administrer Paclitaxel pour injection USP, il faudrait traiter les patients avec des corticostéroïdes, des antihistaminiques et des antagonistes des récepteurs H_2 (comme la dexaméthasone, la diphénhydramine et la cimétidine ou la ranitidine) pour réduire au maximum les réactions d'hypersensibilité (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). L'anaphylaxie et des réactions graves d'hypersensibilité, caractérisées par la dyspnée et l'hypotension nécessitant un traitement, l'angio-œdème ou l'urticaire généralisée se sont manifestés chez environ 2 % des patients qui ont reçu le paclitaxel. Ces réactions sont probablement à médiation histaminique. Bien que rares, des réactions d'issue fatale sont survenues malgré l'administration d'une prémédication. En présence d'une réaction d'hypersensibilité grave, il faut interrompre immédiatement la perfusion de Paclitaxel pour injection USP. De plus, les patients ne devraient pas être exposés de nouveau au médicament (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Il ne faut pas administrer Paclitaxel pour injection USP aux patients dont le taux initial des polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1 500 cellules/mm^3 (< 1 000 cellules/mm^3 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 Paclitaxel pour injection USP. Il ne faut pas entreprendre des cures ultérieures de Paclitaxel pour injection USP avant que les polynucléaires neutrophiles et les plaquettes ne reviennent à des taux > 1 500 cellules/mm^3 (> 1 000 cellules/mm^3 dans le cas des patients présentant un sarcome de Kaposi) et > 100 000 cellules/mm^3, respectivement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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

Grossesse

Paclitaxel pour injection USP peut s'avérer nocif pour le fœtus, s'il est administré à une femme enceinte. Il a été embryotoxique et foetotoxique chez les lapines et a diminué la fertilité chez les rates. On n'a effectué aucune étude chez la femme enceinte. On devrait recommander aux femmes en âge de procréer d'éviter la grossesse pendant le traitement par Paclitaxel pour injection USP. Si Paclitaxel pour injection USP est administré pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant son traitement par Paclitaxel pour injection USP, on devrait informer la patiente des risques possibles.

Allaitement

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

Enfants

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

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-éthylhéxyl)phthalate] qui peut provenir de tubulures ou d'un sac de perfusion en CPV, il faudrait de préférence entreposer les solutions diluées de Paclitaxel pour injection USP dans des flacons (de verre ou de polypropylène) ou dans des sacs en plastique (de polypropylène ou de polyoléfine) et les administrer par des tubulures à revêtement de polyéthylène.

Interactions médicamenteuses

Cisplatine

Lors d'une étude de phase I, pendant laquelle on a administré sur une période de 24 heures une perfusion de paclitaxel et de cisplatine à raison de 1 mg/min, la myélodépression a été plus importante lorsqu'on a administré le paclitaxel après le cisplatine que lorsqu'on a fait l'inverse (par exemple, le paclitaxel avant le cisplatine). Lorsqu'on administre le paclitaxel avant le cisplatine, son innocuité reste similaire à celle qui a été signalée lors de l'utilisation de l'agent en monothérapie. Les données pharmacocinétiques provenant de ces patients montrent une diminution de la clairance du paclitaxel d'environ 33 %, lorsque le paclitaxel a été administré après le cisplatine. Par conséquent, si l'on utilise le traitement d'association, on devrait administrer Paclitaxel pour injection USP avant le cisplatine.

Cimétidine

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

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

Le métabolisme de Paclitaxel pour injection USP est catalysé par les isoenzymes CYP2C8 et CYP3A4 du cytochrome P450. La prudence est de mise si l'on administre Paclitaxel pour injection USP en concomitance avec des substrats connus, des inducteurs ou des inhibiteurs des isoenzymes CYP2C8 et CYP3A4 du cytochrome P450. *In vitro*, le métabolisme du paclitaxel en 6α-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 17α-éthinyl-œstradiol, l'acide rétinoïque, le montélukast et la quercétine, un inhibiteur spécifique du CYP2C8, ont également inhibé *in vitro* la formation du 6α-hydroxypaclitaxel. La pharmacocinétique du paclitaxel peut aussi être altérée *in vivo* par les interactions avec les composés qui sont des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP2C8 et ou CYP3A4.

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

Doxorubicine

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

Hématologie

Paclitaxel pour injection USP ne doit pas être administré aux patients dont le taux initial des polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1 500 cellules/mm^3 (voir **MISES EN GARDE ET CONTRE-INDICATIONS**). Afin de surveiller l'apparition d'une myélotoxicité, on recommande d'effectuer des numérations globulaires périphériques fréquentes chez tous les patients qui reçoivent Paclitaxel pour injection USP. Il ne faut pas administrer d'autres cures de Paclitaxel pour injection USP avant que les polynucléaires neutrophiles et les plaquettes ne reviennent à des taux > 1 500 cellules/mm^3 et > 100 000 cellules/mm^3, respectivement. Si une neutropénie grave (< 500 cellules/mm^3) se manifeste pendant une cure par Paclitaxel pour injection USP, on recommande de réduire de 20 % la dose pendant les cures suivantes. Chez les patients atteints d'une infection au VIH avancée et exposés à un mauvais risque de présenter une maladie de Kaposi du sida, on peut amorcer le traitement par Paclitaxel pour injection USP, à la dose recommandée pour cette maladie, et le répéter si le taux de polynucléaires neutrophiles est d'au moins 1 000 cellules/mm^3. (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.)

Réactions d'hypersensibilité

Il ne faut pas utiliser Paclitaxel pour injection USP chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité graves aux produits contenant de l'huile de ricin polyoxyéthylique 35 (voir **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 Paclitaxel pour injection USP et assurer un traitement symptomatique vigoureux. Les patients ayant manifesté des réactions d'hypersensibilité graves à Paclitaxel pour injection USP ne doivent pas être exposés de nouveau au médicament.

Appareil cardiovasculaire

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

Système nerveux

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

Paclitaxel pour injection USP 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 **MISES EN GARDE, Enfants**).

Fonction hépatique

Certaines données révèlent une augmentation de la toxicité du paclitaxel lorsqu'il est administré à des patients présentant des taux d'enzymes hépatiques élevés. Il faut administrer Paclitaxel pour injection USP avec prudence aux patients qui présentent un dysfonctionnement hépatique modéré à grave; dans ces cas, on devrait envisager l'adaptation des doses (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Réactions au point d'injection

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

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

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

Conduite et utilisation de machines

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

EFFETS INDÉSIRABLES

La fréquence et la gravité des effets indésirables sont généralement similaires chez les patients recevant le paclitaxel pour le traitement du cancer de l'ovaire, du sein, du poumon non à petites cellules ou du sarcome de Kaposi. Toutefois, la toxicité hématologique, les infections et la neutropénie fébrile peuvent être plus fréquentes et plus graves chez les patients présentant une maladie de Kaposi du sida. On doit donc administrer à ces patients une plus faible dose et leur prodiguer des soins de soutien.

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

		Pourcentage de patients	
		De 135 à 300 mg/m^2 (n = 812)	**175 mg/m^2 (n = 181)**
Moelle osseuse			
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
Hypersensibilité			
Toutes réactions confondues		41	40
Réactions graves		2	1
Appareil cardiovasculaire			
Bradycardie dans les 3 heures suivant la perfusion		3	3
Hypotension dans les 3 heures suivant la perfusion		12	11
Épisodes graves		1	2
Anomalies électrocardiographiques			
Toutes les patients		23	13
Patientes présentant des valeurs initiales normales		14	8
Neuropathie périphérique			
Tous symptômes confondus		60	64
Symptômes graves		3	4
Myalgie/arthralgie			
Tous symptômes confondus		60	54
Symptômes graves		8	12
Appareil gastro-intestinal			
Nausées et vomissements		52	44
Diarrhée		38	25
Inflammation des muqueuses		31	20
Alopécie		87	93
Fonction hépatique (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
Réactions au point d'injection		13	4

Lors d'une vaste étude randomisée, on a comparé l'innocuité de l'association de paclitaxel (135 mg/m^2 pendant 24 heures) et de cisplatine (75 mg/m^2) à celle de l'association de cyclophosphamide et de cisplatine chez 410 patients (dont 196 ayant reçu le paclitaxel). L'association de paclitaxel et des platines n'a entraîné aucune modification pertinente sur le plan clinique du profil d'innocuité du médicament lorsqu'on administre les doses recommandées.

Les données sur l'innocuité ont été recueillies chez 3 121 patientes participant à l'étude de phase III portant sur le traitement adjuvant du cancer du sein. Le profil des effets secondaires qu'ont manifestés les patients recevant le paclitaxel, après le cyclophosphamide et la doxorubicine, a été similaire à celui observé lors de l'analyse des données regroupées provenant de 812 patients traités par le paclitaxel seul dans le cadre de dix études cliniques.

SOMMAIRE DES DONNÉES DE PERFUSION DE 3 HEURES À UNE DOSE DE 175 mg/m^2

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/m^2, administrée en perfusion pendant 3 heures.

Tous les sujets ont reçu une prémédication visant à réduire les risques de réactions d'hypersensibilité. Les données provenant de ces études cliniques montrent que le paclitaxel, administré à cette dose et selon ce schéma, est bien toléré. La myélodépression et la neuropathie périphérique ont été les principaux effets indésirables du paclitaxel reliés à la dose.

La neutropénie a été moins fréquente lorsque le paclitaxel a été administré en perfusion sur 3 heures plutôt que sur 24 heures. En général, elle a été rapidement réversible et ne s'est pas aggravée lors des expositions cumulatives. La fréquence des symptômes neurologiques augmente avec les expositions répétées.

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

MALADIE DE KAPOSI DU SIDA

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

Fréquence[a] des effets indésirables graves* lors des études portant sur la maladie de Kaposi du sida

		Pourcentage de patients	
		Étude CA139-174 135/3[b]/3 semaines (n = 29)	**Étude CA139-281 100/3[b]/2 semaines (n = 56)**
Moelle osseuse			
Neutropénie	< 2 000/mm^3	100	95
	< 500/mm^3	76	35
Thrombocytopénie	< 100 000/mm^3	52	27
	< 50 000/mm^3	17	5
Anémie	< 11 g/dL	86	73
	< 8 g/dL	34	25
Neutropénie fébrile		55	9
Infections opportunistes			
L'une ou l'autre		76	54
Cytomégalovirus		45	27
Herpès		38	11
Pneumocystis carinii		14	21
M. avium intracellulare		24	4
Candidose œsophagienne		7	9
Cryptosporidiose		7	7
Méningite cryptococcique		3	2
Leucoencéphalopathie		—	2
Réaction d'hypersensibilité[c]			
Tous les types		14	9
Appareil cardiovasculaire			
Hypotension		17	9
Bradycardie		3	—
Neuropathie périphérique			
Tous les types		79	46
Grave**		14	16
Myalgie/arthralgie			
Tous les types		93	48
Grave**		14	16
Appareil gastro-intestinal			
Nausées et vomissements		69	70
Diarrhée		90	73
Inflammation des muqueuses		45	20
Reins (élévation des taux de créatinine)			
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 paclitaxel en mg/m^2/durée de perfusion en heures.
[c] Tous les patients ont reçu une prémédication.
* Pertinent sur le plan clinique et (ou) probablement relié
** Pour que l'épisode soit considéré comme grave, la toxicité doit être de stade III, au minimum.

Comme le montre le tableau ci-dessus, la toxicité a été plus prononcée lors de l'étude portant sur le paclitaxel à 135 mg/m^2, administré toutes les 3 semaines, que lors de celle portant sur le paclitaxel à 100 mg/m^2, 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.

Effets indésirables selon l'appareil ou le système

Sauf indication contraire, les renseignements qui suivent portent sur une base de données globale sur l'innocuité regroupant dix études cliniques auxquelles ont participé 812 patients présentant des tumeurs solides et qui ont été traités par un seul agent, le paclitaxel. On y décrit également les toxicités plus graves ou celles qui se sont manifestées plus fréquemment chez des patients souffrant d'un cancer de l'ovaire ou d'un cancer du poumon non à petites cellules n'ayant pas reçu de traitement antérieur, et qui ont pris le paclitaxel en association avec le cisplatine ou chez des patients atteints d'un cancer du sein qui ont reçu le paclitaxel après un traitement adjuvant par la doxorubicine et le cyclophosphamide ou chez les patients présentant une maladie de Kaposi du 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 effets indésirables ont été généralement les mêmes que celles observées chez tous les patients recevant le paclitaxel. Toutefois, chez les patients présentant une maladie de Kaposi du sida, la toxicité hématologique, les infections et la neutropénie fébrile peuvent être plus fréquentes et plus graves. Ces patients doivent recevoir un traitement à une plus faible dose et des soins de soutien. On ne décrit plus loin que les toxicités observées chez les patients présentant un sarcome de Kaposi ou dont la gravité a été plus grande chez cette population de patients, ainsi que celles s'étant révélées bien plus différentes sur le plan clinique chez ces patients.

Réactions hématologiques

La myélosuppression a été l'effet indésirable le plus fréquent et le plus important de paclitaxel. La neutropénie a été dépendante de la dose et de l'intervalle posologique et a été, en général, rapidement réversible. Une neutropénie grave (< 500 cellules/mm^3) s'est manifestée chez 27 % des patients recevant une dose de 175 mg/m^2 , mais elle n'a pas été associée à des épisodes fébriles. On n'a signalé de neutropénie grave d'une durée de 7 jours ou plus que chez 1 % des patients. La neutropénie n'a pas été plus fréquente ni plus grave chez les patients qui avaient reçu une radiothérapie et n'a pas semblé être influencée par la durée du traitement ou par les expositions cumulatives.

Lorsque le paclitaxel a été administré à des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, à une dose de 175 mg/m^2, 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 paclitaxel et de cisplatine à des patients souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules, a été associée à une incidence de neutropénie (grade IV) de 74 % (le paclitaxel à 135 mg/m^2, pendant 24 heures plus le cisplatine) et de 65 % (le paclitaxel à 250 mg/m^2, pendant 24 heures plus le cisplatine et le G-CSF) comparativement à une incidence de 55 % chez les patients qui ont reçu l'association cisplatine/étoposide. On a observé beaucoup moins de cas de neutropénie de grade IV lors des études European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (28 %) et CA139-208 (45 %) chez les patients recevant le paclitaxel à 175 mg/m^2, pendant trois heures plus le cisplatine (sans G-CSF).

Les cas de fièvre ont été fréquents (12 % de toutes les cures de traitement). Des épisodes d'infection sont survenus chez 30 % de tous les patients et dans 9 % de toutes les cures; ces épisodes (incluant la septicémie, la pneumonie et la péritonite) ont été d'issue fatale chez 1 % de tous les patients. Lors d'une étude de seconde intention de phase III portant sur le cancer de l'ovaire, on a signalé des épisodes d'infection chez 20 % des patientes ayant reçu une dose de 135 mg/m^2 et chez 26 % de celles ayant reçu une dose de 175 mg/m^2 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 une maladie de Kaposi du sida, 61 % ont signalé au moins une infection opportuniste. On recommande d'administrer un traitement de soutien, incluant un G-CSF, aux patients ayant des antécédents de neutropénie grave (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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

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

Réactions d'hypersensibilité

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

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

En matière d'innocuité, de rares cas de frissons et de dorsalgies associés aux réactions d'hypersensibilité ont été signalés lors du suivi sur l'innocuité après la commercialisation de paclitaxel.

Appareil cardiovasculaire

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

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

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

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

On a rarement signalé des cas d'infarctus miocardial. L'insuffisance cardiaque a été habituellement observée chez des patients qui avaient reçu d'autres agents chimiothérapeutiques, notamment des anthracyclines (voir **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 paclitaxel.

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 paclitaxel. On a également signalé quoique rarement 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 le paclitaxel en monothérapie. On a observé la neuropathie périphérique chez 60 % de tous les patients (3 % des cas étaient graves) et chez 52 % (2 % des cas étaient graves) des patients n'ayant pas de neuropathie antérieure.

La fréquence de neuropathie périphérique s'est accrue en fonction des doses cumulatives. Les symptômes neurologiques ont été observés chez 27 % des patients après la première cure de traitement et chez 34 à 51 % des patients de la deuxième à la dixième cure. La neuropathie périphérique a entraîné l'abandon du traitement par le paclitaxel chez 1 % de tous les patients. Les symptômes sensoriels se sont habituellement améliorés ou ont disparu dans les mois qui ont suivi l'abandon du traitement par le paclitaxel. L'incidence des symptômes neurologiques n'a pas augmenté dans le sous-groupe de patients qui avaient reçu un traitement antérieur par le cisplatine. Des neuropathies préexistantes résultant des traitements préalables n'ont pas constitué une contre-indication au traitement par le paclitaxel. Lors de l'étude Intergroup portant sur le traitement de première intention du cancer de l'ovaire (Intergroup first-line ovarian carcinoma study), le traitement par le paclitaxel à une dose de 175 mg/m^2 en perfusion sur 3 heures, suivi du cisplatine à 75 mg/m^2, a entraîné une incidence et une aggravation accrues de la neurotoxicité (qui s'est manifestée par des épisodes neuromoteurs et neurosensoriels) comparativement au traitement comprenant le cyclophosphamide à 750 mg/m^2, suivi du cisplatine à 75 mg/m^2, à savoir 87 % (dont 21 % des cas étaient graves) et 52 % (dont 2 % des cas étaient graves), respectivement. Lors de l'étude GOG portant sur le traitement de première intention du cancer de l'ovaire (GOG first-line ovarian carcinoma study), le traitement par le paclitaxel (135 mg/m^2 sur 24 heures), suivi du cisplatine à 75 mg/m^2, a entraîné une incidence de neurotoxicité (qui s'est manifestée par une neuropathie périphérique) similaire à celle observée lors du traitement comprenant le cyclophosphamide à 750 mg/m^2, suivi du cisplatine à 75 mg/m^2, à savoir 25 % (dont 3 % des cas étaient graves) et 20 % (aucun cas n'était grave), respectivement. Les résultats d'une étude croisée comparative des études Intergroup et GOG portant sur la neurotoxicité laissent supposer que lorsque le paclitaxel est administré en association avec le cisplatine à 75 mg/m^2, l'incidence de neurotoxicité grave est plus fréquente à une dose de 175 mg/m^2 de paclitaxel, perfusée sur 3 heures (21 %) qu'à une dose de 135 mg/m^2, perfusée sur 24 heures (3 %). L'administration de paclitaxel, suivie de celle du cisplatine, a entraîné une incidence plus élevée de neurotoxicité grave chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, que chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire ou du sein recevant le paclitaxel en monothérapie. On a noté des symptômes neurosensoriels graves chez 13 % des patients souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules recevant une dose de 135 mg/m^2 de paclitaxel perfusée pendant 24 heures, suivie du cisplatine à 75 mg/m^2 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 paclitaxel (< 1 %) dont des crises épileptiques tonicocloniques, l'ataxie et l'encéphalopathie.

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

Arthralgie/myalgie

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

Alopécie

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

Appareil gastro-intestinal

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

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

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

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

Fonction hépatique

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

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 paclitaxel.

Fonction rénale

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

Réactions au point d'injection

Les réactions au point d'injection, incluant des réactions secondaires à l'extravasation, ont été habituellement légères et ont inclus l'érythème, la sensibilité, une coloration anormale de la peau ou 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 du paclitaxel à un point d'injection différent, a été rarement signalée.

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

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

Autres

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

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 paclitaxel.

On a signalé des cas d'asthénie et de malaises après la commercialisation de paclitaxel. Au cours d'une étude de phase III portant sur une dose de 130 mg/m^2 de paclitaxel, administré pendant 24 heures, en association avec le cisplatine en traitement de première intention du cancer de l'ovaire, on a signalé l'asthénie chez 17 % des patientes, soit une incidence beaucoup plus élevée que celle de 10 % observée chez le groupe témoin recevant le cyclophosphamide et le cisplatine.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On ne connaît pas d'antidote au surdosage par Paclitaxel pour injection USP. 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 **MISES EN GARDE, Enfants**).

Pour la prise en charge d'une surdose suspectée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre localité.

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-éthylhéxyl)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 Paclitaxel pour injection USP dans des flacons (de verre ou de polypropylène) ou dans des sacs en plastique (de polypropylène ou de polyoléfine) et les administrer par des tubulures revêtues de polyéthylène.

Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent, on doit examiner à l'œil nu les mélanges intraveineux et injectables avant leur administration pour s'assurer de leur transparence et déceler la présence de particules et de précipités, les changements de couleur et les fuites. Les solutions qui présentent un aspect trouble, des particules, des précipités, un changement de couleur ou des fuites ne doivent pas être utilisées. On doit jeter les portions non utilisées.

Il faut jeter les portions non utilisées des formes pharmaceutiques.

Il faudrait administrer Paclitaxel pour injection USP par une tubulure à filtre intégré, ayant une membrane microporeuse de 0,22 micron au plus. L'utilisation de dispositifs de filtrage comme les filtres IVEX-2® munis de tubulures d'entrée et de sortie courtes revêtues de CPV n'a pas entraîné d'extraction notable de DEHP.

Afin de réduire le risque de réactions graves d'hypersensibilité, tous les patients devraient recevoir une prémédication avant l'administration de Paclitaxel pour injection USP. Cette prémédication peut être de la dexaméthasone (ou son équivalent) à 20 mg, par voie orale, administrée environ 12 et 6 heures avant Paclitaxel pour injection USP, de la diphénhydramine (ou son équivalent) à 50 mg, par voie intraveineuse, de 30 à 60 minutes avant Paclitaxel pour injection USP, et de la cimétidine à 300 mg ou de la ranitidine à 50 mg, par voie intraveineuse, de 30 à 60 minutes avant Paclitaxel pour injection USP.

Cancer métastatique de l'ovaire

L'administration de Paclitaxel pour injection USP à une dose de 175 mg/m^2 pendant trois heures en association avec le cisplatine à 75 mg/m^2, toutes les trois semaines, est recommandée comme traitement principal des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade avancé. Paclitaxel pour injection USP devrait être administré avant le cisplatine lorsqu'on utilise ces deux agents en association.

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

Cancer du sein

Le traitement adjuvant recommandé pour le cancer du sein avec atteinte des ganglions est le suivant: Paclitaxel pour injection USP administré à une dose de 175 mg/m^2 par voie intraveineuse, sur une période de trois heures, toutes les trois semaines, à raison de quatre cures administrées après le traitement d'association standard. Après l'échec d'une chimiothérapie initiale dans les cas de maladie métastatique ou de rechute dans les six mois suivant une chimiothérapie adjuvante, Paclitaxel pour injection USP, administré par voie intraveineuse à une dose de 175 mg/m^2, pendant trois heures, toutes les trois semaines, s'est avéré efficace.

Cancer du poumon non à petites cellules

Le traitement recommandé toutes les trois semaines consiste à administrer Paclitaxel pour injection USP par voie intraveineuse pendant trois heures à une dose de 175 mg/m^2, suivi du cisplatine.

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

Maladie de Kaposi du sida

On a administré Paclitaxel pour injection USP à 135 mg/m^2, par voie intraveineuse, pendant 3 heures, avec un intervalle de 3 semaines entre les cures ou à 100 mg/m^2, par voie intraveineuse, pendant 3 heures, avec un intervalle de 2 semaines entre les cures (posologie : de 45 à 50 mg/m^2/semaine). Lors de deux études cliniques évaluant ces schémas posologiques, le premier schéma posologique (135 mg/m^2, toutes les 3 semaines) s'est avéré plus toxique que le deuxième. De plus, tous les patients présentant un faible indice fonctionnel ont été traités par le dernier schéma posologique (100 mg/m^2, toutes les 2 semaines).

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

1) la dose de dexaméthasone par voie orale, qui est l'un des trois médicaments administrés en prétraitement, devrait être réduite jusqu'à 10 mg.
2) le traitement par Paclitaxel pour injection USP devrait être commencé ou répété seulement si le taux de polynucléaires neutrophiles est d'au moins 1 000 cellules/mm^3.
3) la dose de Paclitaxel pour injection USP lors des cures suivantes devrait être réduite de 20 %, dans le cas des patients qui ont présenté une neutropénie grave (< 500 cellules/mm^3, 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

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

En cas de contact de Paclitaxel pour injection USP avec une muqueuse, il faut bien la rincer à l'eau. On a signalé les symptômes suivants après l'inhalation de la solution : dyspnée, douleurs thoraciques, sensation de brûlures aux yeux, maux de gorge et nausées. Étant donné le risqué 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 **EFFETS INDÉSIRABLES, Réactions au point d'injection)**.

Préparation pour une administration intraveineuse

Paclitaxel pour injection USP doit être diluée avant la perfusion.

Quantité du produit fini (6 mg/mL)	Diluant communs	Quantité de Dilent[1] (remplissage théorique)	Mode de conditionnement	Concentration finale
5 mL	Chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, dextrose pour injection à 5 %,	100 mL	Sacs de perfusion non en CPV (ex. : en polyoléfine) ou bouteilles en verre	0,3 mg/mL
20 mL	dextrose à 5 % et chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, ou dextrose à 5 % dans une solution de Ringer pour injection			1,2 mg/mL

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

Diluer Paclitaxel pour injection USP dans une solution de chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, une solution de dextrose pour injection à 5 %, une solution de dextrose à 5 % et de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection ou une solution de dextrose à 5 % dans une solution de Ringer pour injection, jusqu'à l'obtention d'une concentration finale de 0,3 à 1,2 mg/mL.

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

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

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

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

I. COMPOSITION

Un mL de Paclitaxel pour injection USP contient 6 mg de paclitaxel, 527 mg d'huile de ricin polyoxyéthylique 35 et 396 mg d'éthanol déshydraté.

II. STABILITÉ ET CONDITIONS D'ENTREPOSAGE

Paclitaxel pour injection USP doit être entreposé à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

Garder le produit dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Une fois les fioles perforées, la solution de 5 et de 16,7 mL and 25 mL de Paclitaxel pour injection USP est stable pendant 28 jours à la température ambiante. La fiole de 50 mL destinée aux pharmacies doit être utilise dans les 24 heures suivant la ponction initiale. Il faut jeter les portions non utilisées.

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

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

Les mélanges qui présentent un aspect trouble, des particules, un changement de couleur ou des fuites ne doivent pas être utilisés. On doit jeter les portions non utilisées.

III. PRÉPARATION POUR L'ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE

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

Avant la perfusion, diluer Paclitaxel pour injection USP dans une solution de chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, une solution de dextrose à 5 % pour injection, une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou une solution de dextrose à 5 % dans une solution de Ringer pour injection, jusqu'à l'obtention d'une concentration finale de 0,3 à 1,2 mg/mL.

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

Il faut administrer Paclitaxel pour injection USP par un dispositif à filtre intégré ayant une membrane microporeuse de 0,22 micron au plus.

IV. INSTRUCTIONS SPÉCIALES

1. Préparer Paclitaxel pour injection USP sous une hotte à flux laminaire vertical (enceinte de biosécurité de classe II).
2. Le personnel qui prépare Paclitaxel pour injection USP doit porter des gants en chlorure de polyvinyle, des lunettes de protection, des masques et des blouses jetables.
3. Toutes les aiguilles, seringues, fioles et tout autre matériel ayant pu être en contact avec Paclitaxel pour injection USP doivent être isolés et incinérés à 1 000 °C ou plus. Les contenants scellés peuvent exploser. Les fioles intactes doivent être retournées au fabricant pour destruction. Il faut prendre les précautions qui s'imposent au moment où l'on emballe le matériel pour le transport.
4. Le personnel régulièrement affecté à la préparation et à la manipulation de Paclitaxel pour injection USP doit subir des analyses de sang tous les six mois.
5. Directives concernant l'utilisation de la solution grand format pour pharmacies L'utilisation de la fiole de solution grand format pour pharmacies est réservée aux pharmacies d'hôpitaux possédant un programme reconnu de mélange de solutions intraveineuses. La fiole de solution grand format pour pharmacies est destinée à la ponction simple, pour usages répétés et pour l'administration par voie intraveineuse. La solution grand format pour pharmacies doit être utilisée dans les 24 heures suivant la ponction initiale.

PRÉSENTATION

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

Steri*Max* Inc.
Mississauga (Ontario) L4W 4M8 IIAB000.02
1-800-881-3550 • www.sterimaxinc.com 722016 CA1