

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

## PACLITAX

(Paclitaxel injection USP)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient

Paclitaxel USP : 6 mg

Alcool déshydraté (Éthanol) BP…49,7% v/v

Acide citrique anhydre BP…0,3 q.s.p.

Huile de ricin polyoxyl 35 USNF…... q.s.p.

Pour connaître la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**Excipients à effet notable** : alcool déshydraté (Éthanol), huile de ricin polyoxyol.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

**Cancer de l’ovaire**

En chimiothérapie de 1<sup>re</sup> intention du cancer de l’ovaire, le paclitaxel est indiqué pour le traitement des patientes présentant une maladie avancée ou résiduelle (> 1cm) après laparotomie initiale, en association avec le cisplatine. En chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> intention du cancer de l’ovaire, le paclitaxel est indiqué pour le traitement du carcinome métastatique de l’ovaire après l’échec d’un traitement standard à base de platine.

**Cancer du sein**

Concernant le traitement adjuvant, le paclitaxel est indiqué pour le traitement des patientes présentant un carcinome mammaire à ganglions positifs suite à un traitement par anthracyclines et cyclophosphames (AC). Le traitement adjuvant par paclitaxel doit être considéré comme une alternative au traitement prolongé par AC. Le paclitaxel est indiqué pour le traitement initial du cancer du sein localement avancé ou métastatique, soit en association avec une anthracycline chez les patients pour qui le traitement par anthracyclines convient, soit en association avec le trastuzumab chez les patients qui surexpriment HER2 à un niveau +3+ tel que déterminé par immunohistochimie et pour qui une anthracycline ne convient pas.

En monothérapie, le paclitaxel est indiqué pour le traitement du carcinome métastatique du sein chez les patientes n’ayant pas répondu de manière adéquate à un traitement standard à base d’anthracyclines ou pour lesquelles ce traitement est contre-indiqué.

**Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé**

Le paclitaxel, en association avec le cisplatine, est indiqué pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules chez les patients pour lesquels une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n’est pas indiquée.

**Sarcome de Kaposi lié au SIDA**

Le paclitaxel est indiqué pour le traitement des patients au stade avancé de sarcome de Kaposi lié au SIDA en échec d’un traitement antérieur par des anthracyclines liposomales. Les données limitées sur l’efficacité soutiennent cette indication; un résumé des études pertinentes est indiqué à la rubrique 5.1.

#### 4.2 Posologie et mode d’administration

**Traitement préalable**: Tous les patients doivent recevoir un traitement préalable composé de corticostéroïdes, d’antihistaminiques et d’antagonistes des récepteurs H2 avant l’administration de paclitaxel, afin de prévenir des réactions d’hypersensibilité sévères. Un tel traitement préalable peut comprendre:

**Tableau 1- Horaire de traitement préalable.**

Traitement préalable	Dose	Administration préalable au paclitaxel
Dexaméthasone	20 mg par voie orale <sup>1</sup> ou I.V. <sup>2</sup>	Orale: Approximativement entre 12 et 6 heures IV: entre 30 et 60 min
Diphénhydramine <sup>3</sup>	50 mg en I.V.	30 à 60 min
Cimétidine ou ranitidine	300 mg en I.V. 50 mg en I.V.	30 à 60 min

<sup>1</sup> 8-20 mg chez les patients atteints du SK

<sup>2</sup> Intraveineux

<sup>3</sup> un antihistaminique équivalent, par exemple, la chlorphéramine 10 mg en I.V., administrée entre 30 et 60 minutes avant le paclitaxel.

Le paclitaxel doit être administré au moyen d’un filtre en ligne comportant une membrane microporeuse de 0,22 microns.
Compte tenu de la possibilité d’extravasation, il est conseillé de surveiller étroitement le site de perfusion afin d’éviter une éventuelle infiltration durant l’administration.

**Traitement de 1<sup>ère</sup> intention du cancer de l’ovaire**: Bien que d’autres traitements médicamenteux pour le paclitaxel soient en cours d’étude, il est recommandé d’utiliser une association médicamenteuse à base de paclitaxel et de cisplatine.

En fonction de la durée de la perfusion, deux posologies différentes de paclitaxel sont recommandées : 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel sont administrés en perfusion intraveineuse pendant une période de 3 heures, suivis par la suite de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine et le traitement est répété à intervalles de 3 heures, ou 135 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel sont administrés en perfusion intraveineuse pendant une période de 24 heures, suivis par la suite de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine et le traitement est répété à intervalles de 3 semaines.

**Traitement de 2<sup>ème</sup> intention du cancer de l’ovaire**: La dose recommandée de paclitaxel est de 175 mg/m<sup>2</sup>, administrée pendant une période de 3 heures, avec un intervalle de 3 semaines entre les cycles de traitement.

**Chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein**: La dose recommandée de paclitaxel est de 175 mg/m<sup>2</sup>, administrée pendant une période de 3 heures, toutes les 3 semaines pendant quatre cycles de traitement, après un traitement par AC.

**Chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> intention du cancer du sein**: Lorsqu’il est utilisé en association avec la doxorubicine (50 mg/m<sup>2</sup>), le paclitaxel doit être administré 24 heures après la doxorubicine. La dose recommandée de paclitaxel est de 220 mg/m<sup>2</sup>, administrée par voie intraveineuse pendant une période de 3 heures, avec un intervalle de 3 semaines entre les cycles de traitement.

Lorsqu’il est utilisé en association avec le trastuzumab, la dose recommandée de paclitaxel est de 175 mg/m<sup>2</sup>, administrée par voie intraveineuse pendant une période de 3 heures, avec un intervalle de 3 semaines entre les cycles de traitement. La perfusion de paclitaxel peut être commencée le jour suivant l’administration de la première dose de trastuzumab ou immédiatement après les doses suivantes de trastuzumab si la dose précédente de trastuzumab a été bien tolérée.

**Chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> intention du cancer du sein**: La dose recommandée de paclitaxel est de 175 mg/m<sup>2</sup>, administrée pendant une période de 3 heures, avec un intervalle de 3 semaines entre les cycles de traitement.

**Cancer bronchique non à petites cellules avancé**: La dose recommandée de paclitaxel est de 175 mg/m<sup>2</sup>, administrée pendant 3 heures, suivie de 80 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine, avec un intervalle de 3 semaines entre les cycles de traitement.

**Traitement du SK lié au SIDA**: La dose recommandée de paclitaxel est de 100 mg/m<sup>2</sup>, administrée en perfusion intraveineuse de 3 heures, toutes les deux semaines.

**Ajustement de la dose**: Les doses subséquentes de paclitaxel doivent être administrées selon la toxicité de chaque patient. Le paclitaxel ne doit pas être ré-administré jusqu’à ce que le nombre de neutrophiles soit 1,5 x 10<sup>9</sup>/l (1 x 10<sup>9</sup>/l pour les patients souffrant du SK) et le nombre de plaquettes soit 100 x 10<sup>9</sup>/l (75 x 10<sup>9</sup>/l pour les patients souffrant du SK).

Les patients qui présentent une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles <0,5 x 10<sup>9</sup>/l pendant au moins une semaine) ou une neuropathie périphérique sévère, doivent recevoir une dose réduite de 20% pour les cycles suivants (de 25% chez les patients souffrant du SK).

**Patients souffrant d’insuffisance hépatique**: Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander des modifications posologiques chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Les patients ayant une insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par paclitaxel.

**Utilisation chez les enfants**: Le paclitaxel n’est pas recommandé pour une utilisation chez les enfants de moins de 18 ans en raison du manque de données concernant l’innocuité et l’efficacité.

#### 4.3 Contre-indications

Le paclitaxel est contre-indiqué chez les patients ayant des réactions d’hypersensibilité sévères au paclitaxel, au ricinoléate de macroglycérol (huile de ricin polyoxy) ou à l’un des excipients.

Le paclitaxel est contre-indiqué pendant l’allaitement.

Le paclitaxel ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un nombre initial de neutrophiles <1,5 x 10<sup>9</sup>/l (<1 x 10<sup>9</sup>/l pour les patients souffrant du SK) ou de plaquettes <100 x 10<sup>9</sup>/l (<75 x 10<sup>9</sup>/l pour les patients souffrant du SK). Dans le cas de SK, le paclitaxel est également contre-indiqué chez les patients présentant de façon concomitante des infections graves non contrôlées.

Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par paclitaxel.

#### 4.4 Mises en garde particulières et précautions d’utilisation

Le paclitaxel doit être administré sous la supervision d’un médecin expérimenté dans l’utilisation des agents anticancéreux cytotoxiques. Puisque des réactions d’hypersensibilité significatives peuvent se produire, un équipement de soutien adéquat doit être disponible.

Compte tenu de la possibilité d’extravasation, il est conseillé de surveiller étroitement le site de perfusion afin d’éviter une éventuelle infiltration durant l’administration du médicament.

Les patients doivent être prétraités par des corticostéroïdes, des antihistaminiques et des antagonistes des récepteurs H2.

Le paclitaxel doit être administré avant le cisplatine lorsqu’il est utilisé en association.

**Des réactions d’hypersensibilité importantes**, caractérisées par une dyspnée et une hypotension nécessitant un traitement, l’oedème de Quincke et une urticaire généralisée, sont survenues chez <1% des patients recevant du paclitaxel après un traitement préalable adéquat. Ces réactions font probablement intervenir l’histamine. En cas de réactions d’hypersensibilité sévères, la perfusion de paclitaxel doit être immédiatement interrompue; il convient d’instaurer un traitement symptomatique et de ne pas réintroduire le paclitaxel chez ce patient. Le ricinoléate de macroglycérol (huile de ricin polyoxyol), un excipient de ce médicament, peut causer des réactions.

**La myélosuppression**, principalement une neutropénie, est la toxicité qui limite la dose. Une surveillance fréquente de la numération sanguine doit être instaurée. Les patients ne doivent pas recevoir un nouveau cycle de traitement tant que le nombre de neutrophiles n’est pas redevenu 1,5 x 10<sup>9</sup>/l (1 x 10<sup>9</sup>/l pour les patients souffrant du SK) et le nombre de plaquettes n’est pas redevenu 100 x 10<sup>9</sup>/l (75 x 10<sup>9</sup>/l pour les patients souffrant du SK). Lors d’un étude

clinique réalisée chez des patients atteints du SK, la majorité des patients recevait le facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF).

**Des anomalies graves de la conduction cardiaque** ont été rarement rapportées avec le paclitaxel en monothérapie. Si des patients développent des anomalies significatives de la conduction pendant l’administration du paclitaxel, il convient d’administrer un traitement approprié et d’effectuer une surveillance cardiaque continue pendant le traitement ultérieur par paclitaxel.

Une hypotension, une hypertension et une bradycardie ont été observées pendant l’administration du paclitaxel; les patients sont généralement asymptomatiques et ne nécessitent généralement pas de traitement. Une surveillance fréquente des signes vitaux est recommandée, en particulier pendant la première heure de perfusion de paclitaxel. Des effets cardiovasculaires sévères ont été observés plus fréquemment chez les patients atteints du cancer bronchique non à petites cellules que chez ceux atteints d’un cancer du sein ou de l’ovaire. Un seul cas d’insuffisance cardiaque lié au paclitaxel a été observé lors de l’étude clinique réalisée chez des patients atteints du SIDA et présentant un SK.

Lorsque le paclitaxel est utilisé en association avec la doxorubicine ou le trastuzumab pour le traitement initial du cancer du sein métastatique, il convient de prêter une attention particulière à la surveillance de la fonction cardiaque. Les cas de patients sont candidats au traitement par le paclitaxel dans le cadre de ces associations, ils doivent au préalable subir des examens cardiaques incluant les antécédents, l’examen physique, l’électrocardiogramme (ECG), l’échocardiogramme, et/ou l’angiographie multiphase (MUGA). La fonction cardiaque doit être d’avantage surveillée pendant l’administration de ce médicament.

Cette surveillance peut permettre d’identifier les patients qui développent un dysfonctionnement cardiaque et les médecins traitants devront évaluer soigneusement la dose cumulée (mg/m<sup>2</sup>) d’anthracycline administrée lors de la prise de décisions concernant la fréquence de l’évaluation de la fonction ventriculaire. Lorsque les examens indiquent une détérioration de la fonction cardiaque, même asymptomatique, les médecins traitants doivent évaluer soigneusement les bénéfices cliniques de la poursuite du traitement par rapport au risque de produire des lésions cardiaques, y compris des lésions potentiellement irréversibles. Si un traitement supplémentaire est administré, la surveillance de la fonction cardiaque doit être plus fréquente (par exemple, tous les 1-2 cycles). *Pour plus de détails, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit du trastuzumab ou de la doxorubicine.*

**La neuropathie périphérique**: La survenue d’une neuropathie périphérique est fréquente; le développement de symptômes graves est rare. Dans les cas graves, une réduction de 20% de la dose (25% pour les patients atteints du SK) est recommandée pour tous les cycles de traitement consécutifs par le paclitaxel. Chez les patients atteints du cancer bronchique non à petites cellules, l’administration du paclitaxel en association avec le cisplatine a entraîné une plus grande incidence de la neurotoxicité grave que l’administration du paclitaxel en monothérapie. En traitement de première intention chez les patients atteints du cancer de l’ovaire, l’administration du paclitaxel en association avec le cisplatine en perfusion de 3 heures a entraîné une plus grande incidence de la neurotoxicité grave que l’administration d’une association de cyclophosphamide et de cisplatine.

**Insuffisance hépatique**: Les patients atteints d’une insuffisance hépatique peuvent présenter un risque accru de toxicité, en particulier de myélosuppression de grade 3-4. Rien ne prouve que la toxicité du paclitaxel est augmentée lorsque celui-ci est administré en perfusion de 3 heures à des patients dont la fonction hépatique est légèrement normale. Aucune donnée n’est disponible pour les patients présentant initialement une cholestase grave. Lorsque le paclitaxel est administré en perfusion de plus longue durée, une augmentation de la myélosuppression peut être observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Les patients doivent faire l’objet d’une surveillance étroite pour le développement d’une myélosuppression profonde (voir rubrique 4.2). Il n’existe pas suffisamment de données pour recommander des modifications posologiques chez les patients présentant des insuffisances hépatiques légères à modérées (voir rubrique 5.2). Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par paclitaxel.

**L’éthanol**: Ce produit contient 49,7% v/v d’éthanol (alcool), c’est-à-dire jusqu’à 21g par dose moyenne, équivalent à 740 ml d’une bière à 3,5%, à 190 ml d’un vin à 14% par dose. Cela peut être nocif pour les patients souffrant d’alcoolisme. Cela doit être également pris en considération lorsqu’on envisage l’utilisation de ce médicament chez les enfants et les groupes à haut risque tels que les personnes atteintes d’une maladie du foie ou d’épilepsie. La quantité d’alcool contenue dans ce médicament peut altérer les effets d’autres médicaments.

**La voie intra-artérielle**: Des précautions particulières doivent être prises afin d’éviter l’administration intra-artérielle du paclitaxel. Lors d’études chez les animaux pour connaître la toxicité locale, des réactions tissulaires sévères sont survenues suite à une administration intra-artérielle.

**Une colle pseudomembraneuse** a également été rapportée, rarement, y compris des cas chez des patients qui n’ont pas reçu un traitement antibiotique concomitant. Cette réaction doit être prise en considération dans le diagnostic différentiel des cas sévères ou persistants de diarrhée survenant pendant ou peu de temps après le traitement par paclitaxel.

Une association de la radiothérapie pulmonaire et du traitement par paclitaxel (quel que soit l’ordre des traitements) peut favoriser l’apparition d’une pneumonie interstitielle. Le paclitaxel s’est avéré être un tératogène, embryotoxique et un mutagène dans plusieurs dispositifs expérimentaux. Par conséquent, les patients des deux sexes en âge de procréer doivent prendre des mesures contraceptives pour eux-même et/ou pour leurs partenaires sexuels pendant le traitement et pendant au moins six mois après ce dernier. Les patients de sexe masculin sont invités à demander des conseils sur la conservation du sperme avant le traitement, car il existe la possibilité d’infertilité irréversible due au traitement par le paclitaxel. Chez les patients souffrant du SK, les cas de muçite grave sont rares. Si des réactions graves se produisent, la dose de paclitaxel doit être réduite de 25%.

**4.5 Interactions avec d’autres médicaments et autres formes d’interactions**

La clairance du paclitaxel n’est pas affectée par le traitement préalable par la cimétidine. Lorsqu’il est administré avant le cisplatine, il est recommandé d’administrer le paclitaxel *avant* le cisplatine. Lorsqu’il est administré avant le cisplatine, le profil d’innocuité du paclitaxel est conforme à celui pour une utilisation en monothérapie.

L’administration du paclitaxel *après* le traitement par cisplatine conduit à une plus grande myélosuppression et une diminution d’environ 20% de la clairance du paclitaxel. Les patientes traitées par le paclitaxel et le cisplatine peuvent présenter un risque accru d’insuffisance rénale par rapport au cisplatine seul dans les cancers gynécologiques.

**La doxorubicine**: Puisque l’élimination de la doxorubicine et de ses métabolites actifs peut être réduite lorsque le paclitaxel et la doxorubicine sont administrés de façon plus rapprochée dans le temps, le paclitaxel doit être administré 24 heures après la doxorubicine pour le traitement initial du cancer du sein métastatique.

**Les composants actifs métabolisés dans le foie**: Il faut être prudent lors de l’administration concomitante des composants actifs qui sont métabolisés dans le foie comme de tels composants actifs peuvent inhiber le métabolisme du paclitaxel. Le métabolisme du paclitaxel est catalysé en partie par les isoenzymes CYP2C8 et 3A4 du cytochrome P450 (CYP450). Des études cliniques ont démontré que le métabolisme lié au CYP2C8 du paclitaxel (en 6o-hydroxypaclitaxel) constitue la principale voie métabolique chez l’homme. D’après les connaissances actuelles, des interactions cliniquement significatives entre le paclitaxel et d’autres substrats du CYP2C8 ne sont pas prévues. L’administration concomitante de kétoconazole (un inhibiteur puissant connu du CYP3A4) n’inhibe pas l’élimination du paclitaxel chez les patients, ainsi, les deux médicaments peuvent être administrés ensemble sans ajustement posologique. D’autres données sur le potentiel d’interactions entre le paclitaxel et d’autres substrats/inhibiteurs du CYP3A4 sont limitées. Par conséquent, la prudence est de mise lors de l’administration concomitante du paclitaxel avec des médicaments connus pour inhiber (par exemple l’érythromycine, la fluoxétine, le gemfibrozil) ou induire (par exemple la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, l’févénazac, la névirapine) soit le CYP2C8 soit le CYP3A4.

Des études menées chez des patients atteints du SK, qui prenaient plusieurs médicaments de façon concomitante, suggèrent que la clairance systémique du paclitaxel était significativement plus faible en présence du neflavin et du ritonavir, mais pas avec l’indinavir. On ne dispose pas de suffisamment d’informations sur les interactions avec d’autres inhibiteurs de la protéase. Par conséquent, le paclitaxel doit être administré avec prudence chez les patients recevant un traitement concomitant à base d’inhibiteurs de la protéase.

#### 4.6 Grossesse et allaitement

Le paclitaxel s’est avéré être à la fois embryotoxique et foetotoxique chez le lapin.

Il n’y a pas de données suffisantes sur l’utilisation du paclitaxel chez la femme enceinte, toutefois comme avec d’autres médicaments cytotoxiques, le paclitaxel peut nuire au fœtus lorsqu’il est administré à des femmes enceintes.

Paclitaxel 6 mg/ml solution à diluer pour perfusion ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que l’état clinique de la femme nécessite un traitement par le paclitaxel.

Il est conseillé aux femmes en âge de procréer recevant du paclitaxel d’éviter de tomber enceinte, et d’informer immédiatement le médecin traitant si cela se produit. Les patients des deux sexes en âge de procréer, et/ou leurs partenaires doivent utiliser des contraceptions pendant au moins 6 mois après le traitement par le paclitaxel.

#### Allaitement

On ignore si le paclitaxel est excrété dans le lait humain. Le paclitaxel est contre-indiqué pendant l’allaitement. L’allaitement doit être interrompu pendant la durée du traitement par paclitaxel.

#### Fortirité

Il a été démontré que le paclitaxel réduit la fertilité chez rat.

Les patients masculins doivent demander des conseils concernant la cryoconservation du sperme avant le traitement par paclitaxel, car il existe une possibilité d’infertilité.

#### 4.7 Effets sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ce médicament contient de l’alcool, ce qui peut altérer l’aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

Sur l’association contraire, la discussion qui suit se réfère à la base de données d’innocuité globale de 812 patients atteints de tumeurs solides et traités par le paclitaxel en monothérapie lors d’études cliniques. Comme la population atteinte du SK est très spécifique, un chapitre spécial basé sur une étude clinique avec 107 patients est présenté à la fin de cette rubrique.

La fréquence et la gravité des effets indésirables, sauf mention contraire, sont en général similaires entre les patients recevant du paclitaxel pour le traitement du carcinome de l’ovaire, du carcinome du sein ou du CBNPC. Aucune des toxicités observées n’a été clairement influencée par l’âge.

L’effet indésirable significatif le plus fréquent était la **myélosuppression**. Une neutropénie sévère (<0,5 x 10<sup>9</sup>/l) est survenue chez 28% des patients, mais n’a pas été associée à des épisodes fébriles. Seulement 1% des patients ont présenté une neutropénie sévère pendant 7 jours. Une thrombocytopénie a été rapportée chez 11% des patients. Trois pour cent des patients ont présenté une anémie modérée à sévère pendant l’étude. Une anémie a été observée chez 64% des patients, mais elle était sévère (Hb <8 g/dl) chez seulement 6% des patients. L’incidence et la sévérité de l’anémie sont liées au taux initial d’hémoglobine.

**La neurotoxicité**, principalement la **neuropathie périphérique**, semblait être plus fréquente et plus sévère avec une perfusion de 175 mg/m<sup>2</sup> de 3 heures (85% de neurotoxicité, 15% sévères) qu’avec une perfusion de 135 mg/m<sup>2</sup> de 24 heures (25% de neuropathies périphériques, 3% sévères) lorsque le paclitaxel a été associé au cisplatine. Chez les patients atteints du CBNPC et chez les patients atteints du cancer de l’ovaire traités par le paclitaxel sur 3 heures, suivi du cisplatine, il y a une augmentation apparente de l’incidence de la neurotoxicité sévère. La neuropathie périphérique a été observée pendant le premier cycle de traitement et peut s’aggraver avec l’augmentation de l’exposition au paclitaxel. La neuropathie périphérique a été la cause de l’arrêt du traitement par paclitaxel dans quelques cas. Les symptômes sensoriels se sont en général améliorés ou ont disparu dans les mois qui ont suivi l’arrêt du paclitaxel. Les neuropathies préexistantes résultant de traitements antérieurs ne constituent pas une

contre-indication pour le traitement par le paclitaxel.

**Une arthralgie ou une myalgie** a affecté 60% des patients et a été grave chez 13% des patients.

**Une réaction d’hypersensibilité significative** à l’issue potentiellement mortelle (définie comme une hypotension nécessitant un traitement, un oedème de Quincke, une détresse respiratoire nécessitant un traitement bronchodilatateur, ou une urticaire généralisée) est survenue chez deux patients (<1%). Trente-quatre pour cent des patients (soit 17% de tous les cycles de traitements) ont été sujets à des réactions d’hypersensibilité mineures. Ces réactions mineures, principalement des bouffées vasomotrices et une éruption cutanée, n’ont pas nécessité d’intervention thérapeutique et n’ont pas empêché la poursuite du traitement par le paclitaxel.

**Des réactions au site d’injection** pendant l’administration intraveineuse peuvent conduire à un oedème localisé, des douleurs, un érythème et une induration à l’occasion de l’insertion de la cellule. Une mué et/ou une desquamation cutanée ont été rapportées, parfois liées à une extravasation. Une décoloration de la peau peut également se produire. Une récurrence de réactions cutanées au site précédent d’extravasation suite à l’administration du paclitaxel à un autre site, c’est-à-dire “rappel”, a été rarement rapportée. Un traitement spécifique des réactions d’extravasation est inconnu à ce jour.

Dans certains cas, l’apparition de réactions au site d’injection s’est produite soit pendant une perfusion prolongée ou a été retardée d’une semaine à 10 jours.

Le tableau ci-dessous répertorie les effets indésirables indépendamment de la gravité associés à l’administration du paclitaxel en monothérapie administré en perfusion de trois heures dans le traitement métastatique (812 patients traités lors d’études cliniques) et tels que rapportés lors de la surveillance post-commercialisation du paclitaxel.

La fréquence des effets indésirables énumérés ci-dessous est définie selon la convention suivante: Très fréquent (1/10), fréquent (1/100, <1/10), peu fréquent (1/1000, <1/100), rare (1/10000, <1/1000), très rare (<1/10000).

#### Infections et infestations:

Très fréquent: Infection (principalement des infections des voies urinaires et des voies respiratoires supérieures), avec des cas rapportés d’issue fatale

Peu fréquent: Choc septique.

Rare: Pneumonie, otite, péritonite, septicémie

Très fréquent: Myélosuppression, neutropénie, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, saignements

Rare: Neutropénie fébrile

Très rare: Leucémie myéloïde aigüe, syndrome myélodysplasique

#### Affections du système immunitaire:

Très fréquent: Réactions d’hypersensibilité mineures (principalement bouffées vasomotrices et éruption cutanée)

Peu fréquent: Réactions d’hypersensibilité importantes nécessitant un traitement (par exemple, hypotension, oedème de Quincke, détresse respiratoire, urticaire généralisée, frissons, maux de dos, douleur thoracique, tachycardie, douleurs abdominales, douleurs dans les extrémités, diarrhées, et hypertension)

Rare: Réactions anaphylactiques

Très rare: Choc anaphylactique

Très rare: Anorexie

Inconnue: Syndrome de lyse tumorale

Très rare: Etat de confusion

Très fréquent: Neurotoxicité (principalement: neuropathie périphérique)

Rare: Neuropathie motrice (avec faiblesse distale mineure qui en découle)

Très rare: Neuropathie autonome (entraînant un léus paralytique et une hypotension orthostatique), crises tonico-cloniques (grand mal), convulsions, encéphalopathie, étourdissements, céphalées, ataxie

#### Affections oculaires:

Très rare: Troubles du nerf optique et/ou visuels (scotome scintillant), en particulier chez les patients qui ont reçu des doses plus élevées que celles recommandées

Inconnue: Œdème maculaire, ptopsie, corps flottants vitréens

Très rare: Ototoxicité, perte de l’audition, acouphènes, vertiges

#### Affections de l’oreille et du labyrinthe:

Fréquent: Bradycardie

Peu fréquent: Cardiomyopathie, tachycardie ventriculaire asymptomatique, tachycardie avec bigéminie, bloc auriculo-ventriculaire et syncope, infarctus du myocarde

Rare: Insuffisance cardiaque

Très rare: Fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire

#### Affections vasculaires:

Très fréquent: Hypotension

P