

EFFETS INDÉSIRABLES

PACLITAXEL

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

Dans la population des patients atteints du sarcome de Kaposi, la fréquence et la sévérité des effets indésirables sont en général similaires à ceux des patients traités avec paclitaxel en monothérapie pour des tumeurs solides, à l'exception des effets hématologiques et hépatiques. Ceci est basé sur une étude clinique incluant 107 patients. Il convient de noter que trois épisodes septiques parmi les patients souffrant de fièvre neutropénique ont été rapportés et se sont avérés fatals.

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

La **myélodépression** est l'effet indésirable le plus fréquent du paclitaxel. Une neutropénie sévère ($< 500 /\text{mm}^3$) a été observée chez 28% des patients sans être associée à des épisodes fébriles. 1% seulement des patients a présenté une neutropénie sévère pendant 7 jours ou plus.

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

Les **neurotoxicités**, principalement les **neuropathies périphériques**, semblent être plus fréquentes et sévères avec une perfusion de $175\ \text{mg}/\text{m}^2$ sur 3 heures (85% de neurotoxicité, 15% sévères) qu'avec une perfusion de $135\ \text{mg}/\text{m}^2$ sur 24 heures (25% de neuropathies périphériques, 3% de sévères) de paclitaxel associé à cisplatine. On observe une augmentation apparente de l'incidence des neurotoxicités sévères chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules et chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, traitées par le paclitaxel sur 3 heures, suivi de cisplatine. La neuropathie périphérique peut survenir à la suite de la première cure de paclitaxel et s'aggraver lors des cures suivantes. Elle a motivé l'arrêt du traitement dans quelques cas.

Les troubles sensitifs ont habituellement régressé ou disparu quelques mois après la fin du traitement. Une neuropathie préexistante résultant de thérapies antérieures ne contre-indique pas le traitement par le paclitaxel.

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

Des **réactions d'hypersensibilité sévères**, parfois fatales (hypotension nécessitant un traitement, angio-œdème, détresse respiratoire nécessitant un traitement bronchodilatateur, urticaire généralisée) sont survenues chez 2 patients ($< 1\%$). Des réactions d'hypersensibilité mineures (principalement bouffées vasomotrices, éruption cutanée transitoire) ne nécessitant

ni mesure thérapeutique spécifique, ni arrêt du traitement par le paclitaxel, ont été observées chez 34% des patients (17% des cures administrées).

Des **réactions au site d'injection** ont été observées durant l'administration intraveineuse. Celles-ci peuvent conduire à des œdèmes localisés, des douleurs, un érythème et une induration. Selon les cas, une extravasation peut conduire à une cellulite. Une escarre de la peau et/ou une exfoliation peuvent aussi apparaître. Une décoloration de la peau peut aussi apparaître. Une récurrence de réactions cutanées au site précédent d'extravasation après administration de paclitaxel à un autre endroit a été rarement rapportée. Il n'est pas connu, à ce jour, de traitement spécifique des réactions d'extravasations.

Dans certains cas, la survenue de réactions au site d'injection a eu lieu soit pendant une perfusion prolongée soit elle a été retardée d'une semaine à 10 jours.

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

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

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables, quel que soit leur degré de sévérité, associés à l'administration du paclitaxel administré seul en perfusion de trois heures dans des traitements de cancers métastatiques (812 patients traités lors des essais cliniques) et tels que rapportés lors de l'expérience après commercialisation du produit.

La fréquence des effets indésirables listés ci-après est définie à l'aide de la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<i>Infections et infestations:</i>	
• Très fréquent:	épisodes infectieux (principalement infections des voies urinaires et respiratoires hautes), avec des cas rapportés d'issue fatale
• Peu fréquent:	choc septique
• Rare:	pneumonie, péritonite, septicémie
• Très rare :	Colite pseudomembraneuse*
<i>Troubles hématologiques et du système lymphatique:</i>	
• Très fréquent:	myélosuppression, neutropénie, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, hémorragie
• Rare:	neutropénie fébrile
• Très rare:	leucémie myéloïde aiguë, syndrome myélodysplasique
• Fréquence indéterminée:	Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)
<i>Troubles du système immunitaire:</i>	
• Très fréquent:	réactions d'hypersensibilité mineures (principalement rougeur du visage et éruption cutanée transitoire)
• Peu fréquent:	réactions d'hypersensibilité importantes avec une issue fatale possible nécessitant un traitement (par exemple hypotension, œdème de Quincke, détresse respiratoire, urticaire généralisée, frissons, douleur dorsale, douleur thoracique, tachycardie, douleurs abdominales, douleur des extrémités, diaphorèse et hypertension)
• Rare:	réactions anaphylactiques
• Très rare:	choc anaphylactique
• Fréquence indéterminée	bronchospasmes
<i>Troubles du métabolisme et troubles nutritionnels:</i>	
• Rare:	déshydratation*
• Très rare:	anorexie
• Fréquence indéterminée	Syndrome de lyse tumorale
<i>Troubles psychiatriques:</i>	
• Très rare:	état confusionnel

<u>Troubles du système nerveux:</u>	
• Très fréquent:	neurotoxicité (principalement: neuropathies périphériques)
• Rare:	neuropathies motrices (provoquant une faiblesse distale mineure)
• Très rare:	Neuropathies végétatives (provoquant iléus paralytique et hypotension orthostatique), crises généralisées tonico-cloniques, convulsions, encéphalopathie, sensations vertigineuses, céphalées, ataxie
<u>Troubles ophtalmologiques:</u>	
• Très rare:	troubles du nerf optique et/ou troubles visuels (scotome scintillant), en particulier chez les patients ayant reçu des doses supérieures à celles recommandées
• Fréquence indéterminée	Cédème maculaire, photopsie, corps flottant du vitré
<u>Troubles ORL</u>	
• Très rare:	ototoxicité, perte d'audition, acouphène, vertige
<u>Troubles cardiaques:</u>	
• Fréquent:	bradycardie
• Peu fréquent:	myocardiopathie, tachycardie ventriculaire asymptomatique, tachycardie avec bigéminie, bloc auriculo-ventriculaire et syncope,
• Rare:	infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque
• Très rare:	fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire
<u>Troubles vasculaires:</u>	
• Très fréquent:	hypotension
• Peu fréquent:	hypertension, thrombose, thrombophlébite
• Très rare:	choc
• Fréquence indéterminée	Phlébite*
<u>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux:</u>	
• Rare:	insuffisance respiratoire, dyspnée, épanchement pleural, pneumonie interstitielle, fibrose pulmonaire, embolie pulmonaire
• Très rare:	toux
<u>Troubles gastro-intestinaux</u>	
• Très fréquent:	nausée, vomissements, diarrhée, inflammation des muqueuses
• Rare:	occlusion intestinale, perforation intestinale, colite ischémique, pancréatite
• Très rare:	occlusion intestinale, perforation intestinale, colite ischémique, thrombose mésentérique, colite pseudomembraneuse, œsophagite, constipation, ascite, colite neutropénique
<u>Troubles hépto-biliaires:</u>	
• Très rare:	nécrose hépatique, encéphalopathie hépatique (pour les 2 effets des cas d'issue fatale ont été rapportés)
<u>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</u>	
• Très fréquent:	alopécie
• Fréquent:	modifications transitoires et légères des ongles et de la peau
• Rare:	prurit, éruption cutanée transitoire, érythème
• Très rare:	syndrome de Stevens-Johnson, Syndrome de Lyell, érythème multiforme, dermatite exfoliative, urticaire, onycholyse (les patients sous traitement doivent protéger leurs pieds et leurs mains avec une protection solaire)
<u>Troubles musculo-squelettiques</u>	
• Très fréquent:	arthralgie, myalgie
• Fréquence indéterminée	lupus érythémateux systémiques*, sclérodermie*
<u>Troubles généraux et réactions au site d'injection</u>	
• Très fréquent:	Inflammation des muqueuses
• Fréquent:	réactions au site d'injection (incluant œdème localisé, douleur, érythème, induration; parfois, une extravasation peut conduire à une cellulite, une fibrose cutanée et une nécrose cutanée).
• Rare:	asthénie, pyrexie, déshydratation, œdème, malaise
<u>Investigations</u>	
• Fréquent:	élévation sévère des ASAT (SGOT), élévation sévère des phosphatases alcalines
• Peu fréquent:	élévation sévère de la bilirubine

• Rare:

augmentation de la créatininémie.

*: *issus de la surveillance postmarketing.*

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

Traitement en association

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

Administré en perfusion de 3 heures en chimiothérapie de première ligne du cancer de l'ovaire, les neurotoxicités, arthralgies/myalgies et hypersensibilités rapportées étaient plus fréquentes et plus sévères chez les patientes traitées par paclitaxel suivi de cisplatine que chez les patientes traitées par cyclophosphamide suivi de cisplatine. Les myélosuppressions semblent moins fréquentes et moins sévères avec le paclitaxel en perfusion de 3 heures suivi de cisplatine qu'avec le cyclophosphamide suivi de cisplatine.

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

Lors de l'administration de paclitaxel en perfusion de 3 heures en association avec le trastuzumab en traitement de première intention de patientes atteintes de carcinome du sein métastatique, les événements suivants (quel que soit leur lien avec le paclitaxel ou le trastuzumab) ont été rapportés plus fréquemment qu'avec paclitaxel administré seul: insuffisance cardiaque (8% versus 1%), infection (46% versus 27%), frissons (42% versus 4%), fièvre (47% versus 23%), toux (42% versus 22%), éruption cutanée transitoire (39% versus 18%), arthralgie (37% versus 21%), tachycardie (12% versus 4%), diarrhée (45% versus 30%), hypertension (11% versus 3%), épistaxis (18% versus 4%), acné (11% versus 3%), herpès (12% versus 3%), blessure accidentelle (13% versus 3%), insomnie (25% versus 13%), rhinite (22% versus 5%), sinusite (21% versus 7%) et réaction au site d'injection (7% versus 1%). De ces différences de fréquence, certaines pourraient résulter de l'augmentation du nombre et de la durée des traitements par l'association paclitaxel /trastuzumab versus paclitaxel administrés seul. La fréquence de l'observation des effets sévères a été similaire pour l'association paclitaxel/trastuzumab et paclitaxel administré seul.

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

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

Des insuffisances cardiaques congestives ont aussi été rapportées suite à une association de paclitaxel et de doxorubicine pour le traitement du carcinome du sein métastatique chez des patientes non traitées antérieurement et n'ayant pas reçu de chimiothérapie.

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

Sarcome de Kaposi lié au Sida

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

Troubles du système sanguin et lymphatique

La myélosuppression était la toxicité majeure dose limitante. La neutropénie est l'atteinte hématologique la plus significative. Lors de la première cure, une neutropénie sévère ($< 500/\text{mm}^3$) est survenue chez 20% des patients. Pendant toute la période du traitement, 39% des patients avaient une neutropénie sévère.

La neutropénie était présente pendant plus de 7 jours chez 41% des patients et pendant 30-35 jours chez 8% des patients. Chez tous les patients suivis, la neutropénie a été résolue dans les 35 jours. La fréquence d'une neutropénie de grade 4 avec une durée ≥ 7 jours était de 22%.

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

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

Une thrombocytopénie a été observée chez 50% des patients; elle était sévère ($< 50\,000/\text{mm}^3$) chez 9%.

Seulement 14% ont présenté une diminution du nombre des plaquettes $< 75\,000/\text{mm}^3$ au moins une fois lors du traitement. Des hémorragies liées au paclitaxel ont été rapportées chez moins de 3% des patients mais elles ont été localisées.

Une anémie (Hb < 11 g/dL) a été observée chez 61% des patients; elle était sévère (Hb < 8 g/dL) chez 10%.

Des transfusions de globules rouges ont été nécessaires chez 21% des patients.

Troubles hépato-biliaires

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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