

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Paxene 6 mg/ml solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 6 mg/ml de paclitaxel (30 mg de paclitaxel dans 5 ml ou 100 mg de paclitaxel dans 16,7 ml ou 150 mg de paclitaxel dans 25 ml ou 300 mg de paclitaxel dans 50 ml).

Excipients

Un flacon contient de l'huile de ricin polyoxyl, 527 mg/ml, et de l'éthanol anhydre, 49,7 % v/v.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution claire, incolore ou légèrement jaune, visqueuse.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Paxene est indiqué pour le traitement des patients présentant :

- un sarcome de Kaposi lié au SIDA (SIDA-SK) parvenu à un stade avancé après échec d'un traitement par anthracycline liposomale ;
- un cancer métastatique du sein (CMS) après échec ou non-adéquation à un traitement classique contenant des anthracyclines ;
- un cancer de l'ovaire avancé (COA) ou résiduel (> 1 cm) après laparotomie initiale, en association avec le cisplatine en traitement de première intention ;
- un cancer métastatique de l'ovaire (CMO) après échec d'un traitement à base de platine sans taxane en traitement de seconde intention ;
- un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), en association avec le cisplatine, qui ne sont pas candidats à une chirurgie potentiellement curative et/ou à une radiothérapie. Des données limitées d'efficacité soutiennent cette indication (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Paxene ne doit être administré que sous le contrôle d'un oncologue qualifié, dans des unités spécialisées dans l'administration d'agents cytotoxiques (voir rubrique 6.6).

Avant l'administration de Paxene, tous les patients doivent recevoir une prémédication à base de corticostéroïdes, antihistaminiques et antagonistes des récepteurs H₂. La prémédication suivante est recommandée : dexaméthasone (8 - 20 mg) par voie orale (12 et 6 heures) ou par voie intraveineuse (30 – 60 min) avant l'administration de Paxene, chlorpheniramine 10 mg par voie intraveineuse ou un antihistaminique équivalent 30 à 60 minutes avant l'administration de Paxene et cimétidine (300 mg) ou ranitidine (50 mg) par voie intraveineuse 30 à 60 minutes avant l'administration de Paxene. Des

produits médicaux appropriés doivent être rapidement disponibles en cas de réactions d'hypersensibilité sévères.

En cas d'association avec le cisplatine consulter le Résumé des Caractéristiques du cisplatine dans le cancer de l'ovaire avancé et le cancer bronchique non à petites cellules.

Sarcome de Kaposi lié au SIDA

La dose de Paxene recommandée est de 100 mg/m², administrée en perfusion intraveineuse de 3 heures toutes les deux semaines.

Cancer métastatique du sein ou des ovaires (en seconde intention)

La dose de Paxene recommandée est 175 mg/m², administrée en perfusion intraveineuse de 3 heures toutes les trois semaines

Cancer de l'ovaire avancé (en première intention):

Bien que d'autres schémas de doses/associations soient en cours d'évaluation, un schéma associant Paxene et cisplatine est recommandé. En fonction de la durée de perfusion, deux schémas de doses de Paxene sont recommandés : Paxene 175 mg/m² en perfusion intraveineuse de 3 heures, suivi d'une administration de cisplatine 75 mg/m² toutes les 3 semaines ou Paxene 135 mg/m² en perfusion de 24 heures, suivi d'une administration de cisplatine 75 mg/m² toutes les 3 semaines.

Cancer bronchique non à petites cellules avanc

La dose recommandée de Paxene est de 175 mg/m² administré en perfusion intraveineuse de 3 heures, suivi de cisplatine à une posologie de 80 mg/m² toutes les 3 semaines.

Ajustements des doses en cours de traitement

Cancer métastatique du sein, des ovaires et cancer bronchique non à petites cellules :

Les cycles de traitement par Paxene ne doivent pas être répétés tant que le taux de neutrophiles n'est pas d'au moins 1500 cellules/mm³ et celui des plaquettes d'au moins 100.000 cellules/mm³. La dose de Paxene doit être réduite de 20 % (CBNPC et première intention du cancer de l'ovaire) et de 25 %, (CMO et CMS) pour les cycles suivants de Paxene chez les patients qui souffrent de neutropénie sévère (neutrophiles < 500 cellules/mm³ pendant une semaine ou plus), ou de neuropathie périphérique sévère. Les patients présentant des mucites (grade 2 ou plus) pendant le traitement par Paxene doivent avoir une réduction de 25 % de la dose pour les cycles suivants de Paxene.

Sarcome de Kaposi lié au SIDA

Les cycles de traitement par Paxene ne doivent pas être répétés tant que le taux de neutrophiles n'est pas d'au moins 1.000 cellules/mm³ et celui des plaquettes d'au moins 75.000 cellules/mm³. La dose de Paxene doit être réduite de 25 % c'est-à-dire être abaissée à 75 mg/m² pour les cycles suivants chez les patients qui souffrent de neutropénie sévère (neutrophiles < 500 cellules/mm³ pendant une semaine ou plus), de neuropathie périphérique sévère ou de mucite (grade 3 ou plus) pendant le traitement par Paxene.

Populations à risque

Patients insuffisants hépatiques :

Il n'y a pas de données adéquates permettant de recommander un ajustement de la dose chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique faible à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Les patients présentant un dysfonctionnement hépatique sévère ne doivent pas être traités avec du paclitaxel.

Patients insuffisants rénaux :

Il n'existe à ce jour aucune étude concernant les patients atteints d'une insuffisance rénale et les informations disponibles ne permettent pas de recommander d'ajustement de la dose (voir rubrique 5.2).

Usage pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent (en dessous de 18 ans). Le paclitaxel n'est donc pas recommandé pour un usage pédiatrique.

Paxene doit être administré au moyen d'un dispositif de contrôle de la perfusion (pompe) muni de tubulures et de raccords autres qu'en PVC. Un filtre en ligne muni d'une membrane microporeuse de maille 0,22 µm maximum doit être fixé à la tubulure intraveineuse durant la perfusion de Paxene (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité sévère au paclitaxel ou à l'un des excipients.

Insuffisance hépatique sévère.

Neutropénie initiale < 1.500 cellules/mm³ (< 1.000 cellules/mm³ chez les patients SIDA-SK).

Infection concomitante, grave et non-contrôlée.

Grossesse et allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Les patients doivent recevoir une prémédication systématique associant un corticostéroïde, un antihistaminique et un antagoniste du récepteur H₂ avant Paxene afin d'éviter toute réaction d'hypersensibilité sévère (voir rubrique 4.2).

Paxene doit être administré avant le cisplatine en cas d'association (voir rubrique 4.5).

Réactions d'hypersensibilité

Des symptômes mineurs tels que rougeurs ou éruptions cutanées n'obligent pas à arrêter le traitement. En revanche, des réactions sévères telles qu'une hypotension nécessitant un traitement, une dyspnée nécessitant l'usage de broncho-dilatateurs, un angio-œdème ou une urticaire généralisée nécessitent un arrêt immédiat du paclitaxel et la mise en place d'une thérapie symptomatique intensive. Le médicament ne doit pas être réadministré aux patients ayant manifesté des réactions sévères.

Les patients doivent être étroitement surveillés pendant les premiers cycles du traitement. Des traitements appropriés doivent être rapidement disponibles en cas de réactions d'hypersensibilité sévères.

Hématologie

Le paclitaxel entraîne une myélosuppression (en particulier neutropénie). Tous les patients doivent donc subir fréquemment des examens hématologiques complets pendant la durée du traitement. Les patients présentant une neutropénie initiale < 1.500 cellules/mm³ (< 1.000 cellules/mm³ chez des patients SIDA-SK) ne doivent pas recevoir de paclitaxel.

Les patients ne doivent pas être retraités par d'autres cycles de paclitaxel avant de récupérer un taux de neutrophiles ≥ 1.500 cellules/mm³ (≥ 1.000 cellules/mm³ chez des patients SIDA-SK) et des plaquettes ≥ 100.000 cellules/mm³ (≥ 75.000 cellules/mm³ chez des patients SIDA-SK).

Les patients présentant une neutropénie sévère (< 500 cellules/mm³ pendant 7 jours ou plus) pendant un cycle de paclitaxel ou une neutropénie avec sepsis doivent recevoir une dose réduite de paclitaxel pour les cycles suivants de Paxene (voir rubrique 4.2).

Mucite

Les cas de mucite modérés à sévères sont peu fréquents aux doses et protocoles recommandés de Paxene. Cependant, en cas de réactions modérées ou sévères si le traitement doit être poursuivi, la dose de paclitaxel doit être réduite pour les cycles suivants de Paxene (voir rubrique 4.2).

Neuropathie

Une neuropathie, principalement une neuropathie périphérique sensorielle, survient très fréquemment et est généralement d'intensité légère à modérée. Une neuropathie périphérique sévère survient chez 3 % des patients traités aux doses et protocoles d'administration recommandés de Paxene. Dans le traitement du CBNPC et en première intention du cancer de l'ovaire, l'administration de paclitaxel en perfusion de 3 heures associée au cisplatine a entraîné une plus grande incidence de neurotoxicité sévère qu'une monothérapie par paclitaxel ou un traitement par cyclophosphamide suivi de cisplatine.

En cas de neuropathie périphérique sévère, le bénéfice d'une poursuite du traitement doit être mis en balance avec les risques encourus. En cas de nécessité de poursuite du traitement, la dose de paclitaxel doit être réduite pour les cycles suivants de Paxene (voir rubrique 4.2).

Effets sur la conduction cardiaque et sur les arythmies

Les effets sévères sur la conduction cardiaque sont rares chez des patients traités par paclitaxel. De légères modifications de l'électrocardiogramme ont été observées pendant l'administration de paclitaxel. La surveillance cardiaque n'est pas recommandée sauf chez les patients présentant une anomalie sévère de la conduction ou une arythmie. Dans les rares cas d'anomalie sévère de la conduction ou d'arythmie, un traitement approprié et une surveillance cardiaque continue sont recommandés pendant les cycles de traitement ultérieurs. Des cas d'hypotension, d'hypertension et de bradycardie ont été observés pendant l'administration de paclitaxel, mais les patients concernés sont restés généralement asymptomatiques et n'ont pas nécessité de traitement.

Par ailleurs, des cas de tachycardie, de palpitations et de syncopes ont été observés lors des études de Paxene dans les CMS et les CMO. Il est par conséquent recommandé de procéder à un contrôle fréquent des fonctions vitales pendant les premières heures de perfusion de Paxene.

Dans les études sur le CMS et le CMO, au total deux patients ont présenté une insuffisance cardiaque congestive de grade 4. Un seul cas d'insuffisance cardiaque due au Paxene a été observé dans l'étude clinique sur le SIDA-SK.

Des effets cardiovasculaires sévères ont été observés plus fréquemment dans le CBNPC que dans les cancers du sein ou de l'ovaire.

Insuffisance hépatique

Les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sont exposés à un risque accru de toxicité, en particulier de myélosuppression de grade 3-4. Chez des patients présentant un dysfonctionnement hépatique modéré, il n'a pas été mis en évidence que la toxicité du paclitaxel était augmentée lors de l'administration d'une perfusion de 3 heures. Lorsque la perfusion de paclitaxel est administrée sur une période plus longue chez des patients en insuffisance hépatique modérée à sévère, une augmentation de la myélosuppression peut être observée. Les patients doivent être surveillés de près, afin d'empêcher le développement d'une myélosuppression prononcée (voir rubrique 4.2). Les données disponibles ne permettent pas de recommander un ajustement de la dose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.2). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une cholestase sévère en début d'étude. Les patients avec une insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par le paclitaxel.

Effets gastro-intestinaux

Une colite pseudomembraneuse a rarement été rapportée notamment chez des patients qui n'ont pas reçu une antibiothérapie concomitante. Il convient de tenir compte de cette réaction lors du diagnostic différentiel des cas de diarrhée sévère ou persistante pendant ou peu après le traitement par paclitaxel.

Autres

Du fait de la présence d'éthanol (392 mg/ml) dans Paxene, des effets possibles sur le système nerveux central (SNC) et d'autres effets peuvent être observés (voir rubrique 4.7).

Paclitaxel, en particulier en association avec une radiothérapie pulmonaire et/ou la gemcitabine, quel que soit leur ordre chronologique, peut contribuer au développement d'une pneumonie interstitielle.

Comme les autres cytotoxiques génotoxiques, le paclitaxel peut avoir des effets génotoxiques. Il est conseillé aux hommes traités par paclitaxel de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après le traitement.

Paxene contient de l'huile de ricin polyoxyl, qui peut provoquer une réaction allergique.

Étant donné que Paxene contient de l'éthanol, il convient de prendre en compte la survenue éventuelle entre autres d'effets sur le système nerveux central. La quantité d'alcool que contient ce produit médicamenteux pourrait modifier les effets des autres médicaments.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude clinique formelle d'interaction médicamenteuse n'a été conduite avec le Paxene.

Administré en association avec le cisplatine, il est recommandé d'administrer Paxene avant le cisplatine. Lorsque Paxene est administré avant le cisplatine, son profil de tolérance est le même qu'en monothérapie. Lorsque Paxene est administré après le cisplatine, les patients présentent une myélosuppression plus profonde et une diminution d'environ 20 % de la clairance au paclitaxel.

Comme l'élimination de la doxorubicine et de ses métabolites actifs peut être réduite lorsque le paclitaxel et la doxorubicine sont utilisés en association, le paclitaxel doit être administré 24 heures après la doxorubicine.

Comme paclitaxel est métabolisé par le cytochrome P450, isoenzymes CYP 3A4 et 2C8, des précautions doivent être prises avec d'autres produits médicinaux connus pour inhiber (ex : érythromycine, fluoxétine, gemfibrozil, antifongiques imidazolés) ou induire (ex : rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, efavirenz, névirapine) ces enzymes car ils pourraient modifier la pharmacocinétique du paclitaxel. L'administration simultanée du kétoconazole, un puissant inhibiteur connu du CYP 3A4, n'inhibe pas chez les patients l'élimination du paclitaxel ; ces deux produits peuvent donc être administrés en même temps, sans nécessiter un ajustement posologique. Les données concernant les interactions entre le paclitaxel et d'autres substrats/inhibiteurs du CYP 3A4 sont limitées.

Les études menées chez des patients atteints du SIDA-SK qui recevaient de façon concomitante du Paxene et plusieurs types de produits médicinaux, indiquent que la clairance systémique du paclitaxel dans l'organisme était inférieure de façon significative ($p < 0,05$) en présence de nelfinavir et ritonavir, mais pas en présence d'indinavir. Il n'y a pas suffisamment de données disponibles quant à l'interaction avec d'autres inhibiteurs de protéases. Il faut donc être particulièrement prudent lors de l'administration de Paxene chez des patients traités simultanément avec des inhibiteurs de protéases.

4.6 Grossesse et allaitement

Des études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Paxene ne doit pas être utilisé en cas de grossesse. Les femmes sous traitement par Paxene doivent utiliser des moyens de contraception efficaces afin d'éviter toute grossesse pendant la durée du traitement et doivent informer immédiatement leur médecin traitant si cela se produit.

Paxene est contre-indiqué pendant l'allaitement. Le passage dans le lait maternel n'est pas connu. L'allaitement doit être interrompu pendant la durée du traitement par Paxene.

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

Après perfusion de Paxene, l'aptitude des patients à réaliser des tâches particulières telles que la conduite de véhicules et l'utilisation de machines peut être réduite du fait de la présence d'alcool dans le Paxene (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Monothérapie

Les effets suivants portent sur 166 patients CMS et 120 patients CMO traités en seconde intention par 175 mg/m² de Paxene administré en perfusion de 3 heures dans 2 études cliniques et ont été considérés comme possiblement ou probablement liés au Paxene. La population de patients SIDA-SK étant très spécifique, les données de tolérance d'une étude clinique sur 107 patients sont présentées à part à la fin de cette rubrique.

La myélosuppression a été la principale toxicité dose-limitante de Paxene. Une neutropénie sévère (< 500 cellules/mm³) a été observée chez 26 % des patients traités par Paxene au cours de la période de traitement. 19 % des patients ont présenté une neutropénie sévère pendant plus de 7 jours. Une thrombocytopénie a été observée chez 6 % des patients. Deux pour cent des patients ont présenté un nadir pour les plaquettes < 50.000 cellules/mm³. Une anémie (Hb < 11 g/dl) a été observée dans approximativement 9 % des patients et a été sévère chez moins de 1 % (Hb < 8 g/dl).

Une neuropathie a été observée chez 18 % des patients traités par Paxene. Une paresthésie a été observée chez 48 % des patients. Une neuropathie sévère et une paresthésie sévère chez 3 % et 5 % des patients respectivement. Une neuropathie périphérique peut survenir après le premier cycle et peut s'aggraver au cours du traitement avec le paclitaxel. Dans quelques cas les neuropathies périphériques ont entraîné un arrêt du traitement. Les symptômes sensoriels se sont habituellement améliorés en quelques mois après l'arrêt du traitement. Des neuropathies préexistantes dues à des traitements antérieurs ne constituent pas une contre-indication au traitement par paclitaxel.

L'autre effet neurologique le plus courant observé sous Paxene a été la somnolence chez 14 % des patients.

Une arthralgie a été rapportée chez 32 % des patients (5 % sévère) et une myalgie a été observée chez 47 % (6 % sévère).

Des réactions au point d'injection comprenant les réactions secondaires à une extravasation, ont généralement été modérées et ont consisté en un érythème, une sensibilité, une dépigmentation cutanée ou un œdème au site d'injection pouvant déboucher sur une cellulite. La récurrence de réactions cutanées sur le site d'une extravasation antérieure, suite à l'administration de paclitaxel sur un autre site, à savoir une «récidive», a été rarement rapportée. Il n'existe à ce jour aucun traitement spécifique contre les réactions à l'extravasation.

Le tableau suivant liste les effets indésirables associés à l'administration de paclitaxel en monothérapie en perfusion de 3 heures au stade métastatique (286 patients traités dans les études cliniques avec

Paxene et 812 patients traités dans d'autres études cliniques avec le paclitaxel), et ceux déclarés au cours de la surveillance post-commercialisation du paclitaxel (*). Quand l'incidence de l'effet est différente entre celle de Paxene et celle des autres études cliniques sous paclitaxel, l'incidence la plus fréquente est reportée.

La fréquence des effets indésirables qui figurent dans la liste ci-après est présentée suivant la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations	<i>Très fréquent</i> : infections (y compris <i>herpes simplex</i>, candidose orale, pharyngite, rhinite). <i>Fréquent</i> : syndrome pseudo-grippal <i>Peu fréquent</i>: infections sévères, choc septique <i>Rare*</i>: pneumonie
Affections hématologiques et du système lymphatique	<i>Très fréquent</i> : neutropénie sévère, leucopénie sévère, thrombocytopénie (anémie, myélosuppression). <i>Fréquent</i> : fièvre neutropénique, <i>Peu fréquent</i> : anémie sévère <i>Très rare*</i> : leucémie myéloïde aiguë, syndrome myélodysplasique
Affections du système immunitaire	<i>Très fréquent</i> : réactions d'hypersensibilité mineures (principalement rougeur et éruption cutanée) <i>Peu fréquent</i>: hypersensibilité (retardée), réactions d'hypersensibilité significatives nécessitant un traitement (ex. hypotension, œdème angioneurotique, détresse respiratoire, urticaire généralisée). <i>Rare*</i> : réactions anaphylactiques <i>Très rare*</i> : choc anaphylactique (y compris hypersensibilité fatale)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<i>Très fréquent</i> : anorexie <i>Peu fréquent</i> : déshydratation, perte et gain de poids
Affections psychiatriques	<i>Très rare*</i> : état confusionnel
Affections du système nerveux	<i>Très fréquent</i> : neuropathie (principalement périphérique), paresthésie, somnolence

	<i>Fréquent</i> : neuropathie sévère (principalement périphérique), vertige, nervosité, insomnie, dépression, pensée anormale, hypokinésie, démarche anormale, hyperesthésie, modification du goût, maux de tête. <i>Rare*</i> : neuropathie motrice (donnant lieu à une faiblesse distale mineure) <i>Très rare*</i> : encéphalopathie aiguë, neuropathie autonome (donnant lieu à un iléus paralytique et une hypotension orthostatique), crises généralisées
Affections oculaires	<i>Peu fréquent</i> : sécheresse des yeux, amblyopie, anomalie du champ visuel <i>Très rare*</i> : trouble du nerf optique et/ou visuels (scotome scintillant), en particulier chez les patients ayant reçu des doses plus fortes que celles recommandées.
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<i>Fréquent</i>: tinnitus <i>Très rare*</i> : surdité de perception, vertiges
Affections cardiaques	<i>Fréquent</i> : tachycardie, palpitation, bradycardie, syncope <i>Peu fréquent</i>: insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, tachycardie ventriculaire asymptomatique, tachycardie avec bigeminie, bloc auriculo-ventriculaire et syncope, infarctus du myocarde. <i>Très rare*</i> : fibrillation auriculaire
Affections vasculaires	<i>Très fréquent</i> : hypotension <i>Fréquent</i> : vasodilatation (rougeurs) <i>Peu fréquent</i> : thrombophlébite, hypertension, thrombose <i>Très rare*</i> : choc
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<i>Fréquent</i> : dyspnée, épistaxis <i>Rare</i>: effusion pleurale, fibrose pulmonaire <i>Très rare*</i> : toux, hypertension pulmonaire
Affections gastro-intestinales	<i>Très fréquent</i> : nausée, vomissement, diarrhée, inflammation des muqueuses, constipation, stomatite, douleur abdominale. <i>Fréquent</i> : bouche sèche, ulcération de la bouche, melaena, dyspepsie <i>Très rare*</i> : obstruction intestinale, perforation intestinale, colite pseudomembraneuse, colite ischémique, thrombose mésentérique, entérocolite nécrosante, oesophagite, ascite, pancréatite aiguë.

Affections hépatobiliaires	<i>Très rare*</i> : nécrose hépatique, encéphalopathie hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Très fréquent</i> : alopecie <i>Fréquent</i> : modification transitoire de la peau, peau sèche, dermatite exfoliante, prurit, rash, acné, modifications transitoires et légères des ongles. <i>Peu fréquent</i> : modification de la pigmentation ou décoloration de l'ongle <i>Rare*</i> : érythème <i>Très rare*</i> : syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique, érythème multiforme, urticaire, onycholyse (les patients sous traitement doivent protéger leurs mains et leurs pieds du soleil)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	<i>Très fréquent</i> : arthralgie, myalgie <i>Fréquent</i> : douleur osseuse, crampes des jambes, myasthénie, douleur dorsale
Affections rénales et urinaires	<i>Fréquent</i> : dysurie
Affection au site d'administration	<i>Très fréquent</i> : asthénie, douleur, œdème y compris périphérique et du visage <i>Fréquent</i> : réactions modérées au site d'injection (érythème, sensibilité, décoloration de la peau ou œdème, douleur, extravasation pouvant conduire à une cellulite et à une ulcération de la peau), malaise, douleur thoracique, frissons, fièvre.
Investigations	<i>Fréquent</i> : élévation sévère des transaminases, élévation sévère des phosphatases alcalines <i>Peu fréquent</i> : élévation sévère de la bilirubine

* Tel que rapporté au cours du suivi de pharmacovigilance du paclitaxel après commercialisation

En association

Les résultats suivants ressortent de 2 études majeures dans le cancer de l'ovaire en première intention (paclitaxel plus cisplatine : plus de 1.050 patients) et 2 études de phase III dans le traitement du CBNPC avancé paclitaxel plus cisplatine : plus de 360 patients) (voir 5.1).

Après administration en perfusion de 3 heures en première intention du cancer de l'ovaire, les cas de neurotoxicité, arthralgie/myalgie et hypersensibilité sont plus fréquents et plus sévères chez les patients traités par paclitaxel suivi de cisplatine que chez les patients traités par cyclophosphamide suivi de cisplatine. La myélosuppression est moins fréquente et moins sévère avec paclitaxel en perfusion de 3 heures suivi de cisplatine, comparé à cyclophosphamide suivi de cisplatine.

La neurotoxicité, principalement neuropathie périphérique, semble être plus fréquente et sévère avec une perfusion de 175 mg/m² sur 3 heures (85 % de neurotoxicité, 15 % sévère) qu'avec une perfusion de 135 mg/m² sur 24 heures (25 % de neuropathies périphériques, 3 % sévère) de paclitaxel associé à cisplatine. On observe une augmentation apparente de l'incidence des neurotoxicités sévères chez les patients atteints de CBNPC et chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, traités par 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 effets sensitifs ont généralement régressé ou disparu quelques mois après la fin du traitement. Une neuropathie préexistante résultant de traitements antérieurs ne contre-indique pas le traitement par paclitaxel.

Dans 8 essais cliniques publiés (8 essais de phase III) incluant 4.735 patients avec un cancer de l'ovaire avancé et dans 12 essais cliniques publiés (1 grand essai de phase II et 11 essais de phase III) incluant 4.315 patients atteints de CBNPC traités par paclitaxel et des traitements à base de sels de platine, des effets indésirables similaires ont été observés comparé au paclitaxel en monothérapie. De plus un iléus, des anomalies de la clairance à la créatinine, et des électrolytiques (ex : hyponatrémie, hypomagnésémie), hyperglycémie, toux et pneumonie sont survenus très rarement.

Des cas de pneumonie chez les patients recevant une radiothérapie concomitante et/ou de la gemcitabine ont été très rarement rapportés.

Sarcome de Kaposi lié au SIDA

Il est possible ou probable que les effets indésirables suivants, observés sur 107 patients présentant un SIDA-SK traités dans une étude clinique en deuxième intention par 100 mg/m² de Paxene administré en perfusion de 3 heures, soient liés au Paxene. A l'exception des événements hématologique et hépatiques (voir ci-dessous), la fréquence et la sévérité des effets indésirables chez les patients SIDA-SK ont été généralement similaires à celles relevées chez les patients présentant d'autres tumeurs solides traités par le paclitaxel en monothérapie.

La myélosuppression a été l'effet secondaire majeur dose-limitant de Paxene. Une neutropénie sévère (< 500 cellules/mm³) a été observée chez 20 % et 39 % des patients respectivement durant le premier cycle de traitement et l'ensemble du traitement. Une neutropénie a été présente plus de 7 jours chez 41 % des patients et pendant 30 - 35 jours chez 8 % des patients. Elle a été corrigée en 35 jours chez tous les patients suivis. L'incidence d'une neutropénie de grade 4 d'une durée de 7 jours ou plus a été de 22 %. Une fièvre neutropénique liée au Paxene a été rapportée chez 14 % des patients. Il y a eu 3 chocs septiques graves (2,8 %) pendant l'administration de Paxene. Une thrombocytopénie a été observée chez 50 % des patients et a été sévère (< 50,000 cellules/mm³) dans 9 % des cas. Des épisodes de saignements localisés liés à Paxene ont été rapportés dans < 3 % des cas. Une anémie (Hb < 11g/dl) a été observée chez 61 % des patients et a été sévère (Hb < 8g/dl) chez 10 % des patients. Une transfusion sanguine a été nécessaire chez 21 % des patients.

Parmi les patients (> 50 % sous inhibiteurs de protéases) présentant une fonction hépatique normale à l'inclusion, 28 %, 43 % et 44 % ont présenté une élévation de la bilirubine, des phosphatases alcalines et ASAT (SGOT) respectivement. Pour chacun de ces paramètres, l'augmentation a été sévère dans 1 % des cas.

4.9 Surdosage

Il n'existe aucun antidote adapté au surdosage en Paxene. Dans ce cas, le patient doit être étroitement surveillé et recevoir un traitement dès les premières manifestations de réactions nocives telles que principalement aplasie médullaire, mucite et neuropathie périphérique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : taxanes, code ATC : L01C D01.

Le principe actif du Paxene est le paclitaxel. Le mécanisme d'action anti-tumoral exact du paclitaxel n'est pas connu. On pense qu'il favorise la fusion de microtubules à partir des dimères de tubuline,

empêchant ainsi leur dépolymérisation. La stabilisation a alors pour effet d'inhiber la dynamique habituelle de réorganisation du réseau microtubulaire, essentielle pour les fonctions cellulaires vitales d'interphase et de mitose. De plus, le paclitaxel induit l'assemblage de microtubules pendant tout le cycle cellulaire et la création de multiples astres de microtubules pendant la mitose.

Cancer métastatique du sein

L'efficacité et la tolérance de Paxene (administration de 175 mg/m² sur 3 heures répétée à 3 semaines d'intervalle) dans le traitement du cancer métastatique du sein réfractaire ont été testées auprès de 172 femmes dans le cadre d'un essai multicentrique ouvert de phase III. Le taux de réponse clinique était de 18,5 %, le temps moyen jusqu'à la progression de 2,8 mois (valeurs comprises entre 2,1 et 3,3 mois) et la médiane de survie de 9,9 mois (valeurs comprises entre 7,8 et 13,1 mois). Les résultats obtenus avec Paxene sont très proches de ceux des essais publiés de phase III sur le paclitaxel.

Cancer de l'ovaire avancé (en première ligne)

La tolérance et l'efficacité du paclitaxel ont été évaluées lors de deux essais majeurs, randomisés, contrôlés (vs cyclophosphamide 750 mg/m² + cisplatine 75 mg/m²). Dans le premier essai, plus de 650 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire stade IIbc, III ou IV ont reçu un maximum de neuf cycles de traitement de paclitaxel (175 mg/m² pendant 3 heures) suivi de l'administration de cisplatine (75 mg/m²) ou du produit de comparaison. Le second essai majeur a évalué un maximum de 6 cycles de paclitaxel (135 mg/m² pendant 24 heures) suivi de l'administration de cisplatine (75 mg/m²) ou du produit de comparaison sur plus de 400 patientes présentant un cancer primitif de l'ovaire stade III, IV avec une maladie résiduelle (> 1 cm) après laparotomie ou des métastases. Bien que les deux posologies différentes de paclitaxel n'aient pas été comparées entre elles directement, dans les deux essais, les patients traités avec paclitaxel en association avec le cisplatine ont présenté un temps jusqu'à progression significativement plus long (Etude 1 : médiane 15,3 mois vs 11,5 mois, p < 0,001 ; Etude 2 : médiane 17 mois vs 13 mois, p < 0,001), et temps de survie plus longs (Etude 1 : médiane 36 mois vs 26 mois, p = 0,0016 ; Etude 2 : médiane 36 mois vs 24 mois, p < 0,001), et dans l'étude 1 une réponse significativement plus élevée (Etude 1 : 59 % vs 45 %, p = 0,014 ; Etude 2 : 60 % vs 50 %, NS) comparés aux traitements standards. Des neurotoxicités et des arthralgies/myalgies plus importantes mais des myélosuppressions réduites ont été observées chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé et traitées par paclitaxel administré en perfusion de 3 heures associé au cisplatine par rapport aux patientes ayant reçu l'association cyclophosphamide-cisplatine.

Cancer métastatique de l'ovaire (en seconde intention)

L'efficacité et la tolérance de Paxene (administration de 175 mg/m² sur 3 heures répétée à 3 semaines d'intervalle) dans le traitement du cancer métastatique des ovaires à un stade avancé ont été testées auprès de 120 femmes dans le cadre d'un essai multicentrique ouvert de phase II. Le taux de réponse clinique était de 21,7 % (valeurs comprises entre 14,7 % et 31,1 %), le temps moyen jusqu'à la progression de 4,1 mois (valeurs comprises entre 3,3 et 4,9 mois) et la médiane de survie de 13,4 mois (valeurs comprises entre 11,5 et 15,0 mois). Les résultats obtenus avec Paxene sont très proches de ceux des essais publiés de phase III sur le paclitaxel.

Cancer bronchique non à petites cellules avancé

L'efficacité de l'association paclitaxel/cisplatine a été démontrée dans deux essais contrôlés, randomisés chez des patients présentant un CBNPC, localement avancé ou métastatique.

Dans une première étude, 332 patients avec un CBNPC localement avancé ou métastatique ont été randomisés pour recevoir du cisplatine (80 mg/m²) en association au teniposide (100 mg/m² ; n = 166), ou du cisplatine (80 mg/m²) et du paclitaxel (175 mg/m² ; n = 166). Il n'y a pas eu d'amélioration de la survie (9,5 vs 9,9 mois) ou de la survie sans progression (5,1 mois vs 5,0) avec l'association cisplatine/paclitaxel vs cisplatine/teniposide. Cependant un taux de réponse plus élevé (37 % vs 26 %), moins d'effets secondaires et une amélioration à court terme de la qualité de vie avec l'association cisplatine/paclitaxel vs cisplatine/teniposide ont été considérés comme des résultats importants dans la population relevant de soins palliatifs. Des neuropathies périphériques de

grade 2 ou 3 ont été observées plus fréquemment avec l'association cisplatine/paclitaxel (29 % vs. 6 %).

Dans une seconde étude, 599 patients présentant un stade IIIB et IV ont été randomisés pour recevoir du cisplatine (75 mg/m²) et de l'étoposide (100 mg/m², n = 200) ou du cisplatine (75 mg/m²) et des doses faibles de paclitaxel (135 mg/m², n = 198) ou cisplatine (75 mg/m²) et paclitaxel à haute dose (250 mg/m²) avec G-CSF (n = 201). La médiane de survie dans les groupes contenant du paclitaxel n'a pas été significativement différente comparée à celle avec étoposide/cisplatine (p = 0,097 et 0,090 respectivement pour la forte et la faible dose de paclitaxel). En ce qui concerne la survie sans progression, des résultats hautement significatifs ont été notés dans le groupe à forte dose de paclitaxel comparé avec étoposide/cisplatine (p = 0,007). Les taux de réponses sont fortement en faveur des groupes contenant du paclitaxel [13 %, 30 % et 26 % pour étoposide/cisplatine, paclitaxel à forte dose (p < 0,001 vs étoposide/cisplatine) et paclitaxel à faible dose (p = 0,003 vs étoposide/cisplatine) respectivement]. Une plus grande proportion de patients traités par paclitaxel a eu une amélioration à court terme de la qualité de vie.

Cependant, la neurotoxicité de grade 3 a été significativement plus fréquente dans le groupe à haute dose de paclitaxel vs étoposide/cisplatine (40 % vs 21 %).

Sarcome de Kaposi lié au SIDA

L'efficacité et la tolérance de Paxene ont été testées dans une étude unique non comparative auprès de 107 patients atteints d'un sarcome de Kaposi à un stade avancé et ayant été préalablement traités par chimiothérapie systémique. Dans cette étude, la majorité des patients ont reçu du G-CSF (facteur de croissance de la lignée granulocytaire). Le critère principal était la meilleure réponse tumorale. Les patients ont reçu une perfusion de 3 heures de 100 mg/m² de Paxene tous les 14 jours. Parmi les 107 patients, 63 ont été considérés comme résistants aux anthracyclines liposomales. Ce sous-groupe a constitué la population de référence en terme d'efficacité.

Le taux global de réussite (réponse totale ou partielle) s'établit à 57 % (valeurs comprises entre 44 % et 70 %) après 15 cycles de traitement chez les patients résistants aux anthracyclines liposomales. Plus de la moitié des réponses était visible après les trois premiers cycles. Parmi les patients résistants aux anthracyclines liposomales, les taux de réponse étaient comparables, entre ceux qui n'avaient jamais pris d'inhibiteurs de protéases (55,6 %) et ceux qui en avaient pris au moins deux mois avant le traitement par Paxene (60,9 %).

Le délai médian jusqu'à la progression dans la population de référence s'est élevé à 468 jours (95 %, valeurs comprises entre 257 et Non Estimé). La médiane de survie sous Paxene n'a pas pu être déterminée mais la limite inférieure de l'intervalle à 95 % a été de 617 jours dans le groupe de référence.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration intraveineuse, la concentration plasmatique du produit diminue de façon biphasique ou triphasique. La cinétique du paclitaxel est non linéaire (dépendante de la concentration), car le taux d'exposition systémique au produit augmente plus que ne pourrait le laisser prévoir l'augmentation de la dose.

D'après les études *in vitro*, le taux de fixation aux protéines plasmatiques varie de 88 à 98 %. En dépit de cette valeur élevée, le paclitaxel se distribue largement dans les tissus.

Cancer métastatique du sein

Les paramètres pharmacocinétiques du paclitaxel à 175 mg/m² administré en 3 heures chez 13 patients présentant un cancer du sein ont été les suivants : la concentration maximale (C_{max}) était de 3.890 ng/ml, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (AUC_{terminale}) était de 14.090 ng/h/ml et la clairance (Cl) a été de 13,3 l/h/m².

Cancer métastatique du sein ou des ovaires

Les paramètres pharmacocinétiques du paclitaxel à 175 mg/m² administré en 3 heures chez 5 patients présentant un cancer du sein et 3 patientes présentant un cancer de l'ovaire ont été les suivants : la concentration maximale (C_{max}) a été de 4.213 ng/ml, aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (AUC_{terminale}) a été de 12.603 ng/h/ml et la clairance (Cl) a été de 20,4 l/h/m².

L'excrétion rénale joue un rôle mineur dans l'élimination du paclitaxel puisque moins de 10 % de la dose ont été retrouvés dans les urines sans avoir subi de transformation. Le mode d'élimination majeur est le métabolisme, suivi de l'excrétion biliaire ; pour six patients, entre 39 et 87 % de la dose injectée en intraveineuse (175 mg/m²) a été excrétée dans les selles, avec en moyenne 10 % seulement de la dose sous forme de paclitaxel non modifié. Plusieurs métabolites ont été détectés, mais trois seulement ont pu être identifiés : 6-alpha-hydroxypaclitaxel, 3'-para-hydroxypaclitaxel et 6 alpha, 3'-para-dihydroxypaclitaxel. Le 6-alpha-hydroxypaclitaxel est le principal composant excrété dans les selles. Des études *in vitro* ont démontré que les CYP 2C8 et 3A4 sont respectivement impliqués dans la formation du 6 alpha-hydroxypaclitaxel et du 3'-para-dihydroxypaclitaxel.

Sarcome de Kaposi lié au SIDA

Après administration intraveineuse d'une dose de 100 mg/m² en perfusion de 3 heures, chez 19 patients atteints du sarcome de Kaposi lié au SIDA, les concentrations maximales ont varié de 761 à 2.860 ng/ml (1.530 en moyenne) et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (AUC) a été d'environ 5.619 ng/h/ml (valeurs comprises de 2.609 à 9.428). La clairance s'est élevée en moyenne à 20,6 l/h/m² (valeurs comprises de 11 à 38) et le volume de distribution à 291 l/m² (valeurs comprises de 121 à 638). La demi-vie d'élimination terminale est en moyenne de 23,7 heures (valeurs comprises de 12 à 33).

5.3 Données de sécurité précliniques

Carcinogénèse, mutagenèse, effets sur la fertilité :

Des études ont montré que le paclitaxel a une action mutagène *in vivo* (test du micronucleus chez la souris) ; toutefois, il n'a provoqué aucune mutation dans le test de Ames ou l'essai de mutation génétique CHO/HGPRT (Chinese hamster ovary/hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase). Le potentiel carcinogène du paclitaxel n'a pas encore fait l'objet d'étude. Pourtant, le paclitaxel appartient à une classe de substances qui sont potentiellement carcinogènes en raison de leur mécanisme d'action. On sait par ailleurs que le paclitaxel entraîne une baisse de la fertilité et une toxicité foetale chez le rat à des doses peu élevées (0,6 mg/kg/jour). Des études menées chez l'animal ont montré des effets indésirables, irréversibles sur les organes de reproduction mâles aux taux utilisés en clinique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Huile de ricin polyoxyl
Acide citrique (anhydre)
Ethanol

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Il n'est pas conseillé de mettre du produit non dilué en contact avec les équipements ou appareils en PVC destinés à recevoir la solution pour perfusion. Afin d'éviter autant que possible que le patient ne

soit exposé au DEHP [di-(2-éthylhexyl)phthalate], qui pourrait provenir des poches ou des récipients en PVC, les solutions de Paxene diluées doivent être conservées dans des flacons (en verre ou en polypropylène) ou dans des poches plastiques (en polypropylène ou en polyoléfine) et administrées au moyen d'un appareil d'injection en polyéthylène.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert : 2 ans.

La stabilité physique, chimique et microbiologique du produit inutilisé et non dilué restant dans le flacon a été démontrée pendant 28 jours à une température inférieure à 25 °C. Toute autre durée et condition de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

Après dilution, la stabilité physique et chimique en cours d'utilisation en poches de polypropylène a été démontrée pendant 24 heures à une température inférieure à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit dilué est à utiliser immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation en cours d'utilisation et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre +2 °C et +8 °C sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Conserver le flacon dans la boîte extérieure, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du produit médicamenteux dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre transparent (type I) de 5 ml, muni d'un opercule amovible, contenant 30 mg de solution à diluer.

Flacon en verre transparent (type I) de 20 ml, muni d'un opercule amovible, contenant 100 mg de solution à diluer.

Flacon en verre transparent (type I) de 30 ml, muni d'un opercule amovible, contenant 150 mg de solution à diluer.

Flacon en verre transparent (type I) de 50 ml, muni d'un opercule amovible, contenant 300 mg de solution à diluer.

Quatre présentations différentes sont disponibles : flacon de 30 mg/5 ml, flacon de 100 mg/16,7 ml, flacon de 150 mg/25 ml et flacon de 300 mg/50 ml, sous boîte en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation et l'élimination

À usage unique. Jeter tout produit restant après la première utilisation.

Précautions de préparation et d'administration :

Le paclitaxel est un médicament anticancéreux cytotoxique; Paxene doit donc, au même titre que tout composé toxique, être manipulé avec précaution. L'utilisation de gants, de lunettes et de vêtements de

protection est recommandée. En cas de contact de la solution de Paxene avec la peau, laver immédiatement et minutieusement la partie concernée avec de l'eau et du savon. En cas de contact de la solution de Paxene avec les muqueuses, rincer abondamment la zone concernée avec de l'eau. Paxene ne doit être préparé et administré que par du personnel correctement formé à la manipulation des cytotoxiques. Les femmes enceintes de l'équipe soignante ne doivent pas manipuler Paxene.

Préparation pour perfusion intraveineuse :

La solution de Paxene doit être diluée avant d'être perfusée. Paxene doit être dilué soit dans une solution pour perfusion de 9 mg/ml (0,9 %) de chlorure de sodium, soit dans une solution pour injection de 50 mg/ml (5 %) de glucose, soit dans une solution de 50 mg/ml (5 %) de glucose mélangée à une solution de Ringer pour injection afin d'obtenir une concentration finale de 0,3 à 1,2 mg/ml. Après dilution, la stabilité chimique et physique dans une poche en polypropylène a été démontrée pendant au moins 24 heures à une température inférieure à 25 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre +2 °C et +8 °C sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Une inspection visuelle des médicaments injectables doit être réalisée sur les médicaments pour usage parentéral afin de noter la présence de particule et décoloration avant administration. En cours de préparation, la solution peut devenir trouble, ceci est dû au solvant de la formulation.

Paxene doit être préparé et conservé dans des récipients en verre, polypropylène ou polyoléfine. Des perfuseurs ne renfermant pas de PVC comme ceux en polyéthylène doivent être utilisés.

Paxene doit être administré à travers un filtre muni d'une membrane microporeuse d'un diamètre maximum de 0,22 µm. Des filtres comprenant des tubulures d'entrée et de sortie gainées de PVC n'ont pas relargué de quantité significative de DEHP.

Manipulation et élimination :

Suivre les procédures adéquates de manipulation et d'élimination des médicaments cytotoxiques.

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

Norton Healthcare Limited
Albert Basin,
Royal Docks
London E16 2QJ
Royaume-Uni

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

EU/1/99/113/001 pour 30 mg/5 ml
EU/1/99/113/002 pour 150 mg/25 ml
EU/1/99/113/003 pour 100 mg/16,7 ml
EU/1/99/113/004 pour 300 mg/50 ml

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

Date de la première autorisation : 19 juillet 1999.
Date du dernier renouvellement : 19 juillet 2009.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : <http://www.ema.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHÉ**

A. TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

IVAX Pharmaceuticals UK
Aston Lane North
Preston Brook
Runcorn
Cheshire
Royaume-Uni

IVAX Pharmaceuticals s.r.o.
Ostravská 29/305,
747 70 Opava
Komárov
République tchèque

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**TEXTE DE LA BOITE DE PAXENE 30 mg/5 ml****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Paxene 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
paclitaxel

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 6 mg/ml de paclitaxel (30 mg de paclitaxel dans 5 ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : huile de ricin polyoxyl, acide citrique (anhydre) et 49,7 % (v/v) d'éthanol. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
30 mg/ml

5. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

ATTENTION: dilution obligatoire.
À usage unique.

8. DATE DE PÉREMPTION

À utiliser avant :

Il a été démontré que le produit non dilué et inutilisé resté dans un flacon est stable sur le plan chimique, physique et microbien pendant 28 jours au maximum, lorsqu'il est conservé à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après la dilution, il a été démontré que le produit en cours d'utilisation reste stable pendant 24 heures lorsqu'il est dans des poches à perfusion en polypropylène et conservé à une température ne dépassant pas 25 °C.

Du point de vue microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver le flacon dans la boîte extérieure.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter tout produit inutilisé conformément à la norme en vigueur sur les agents cytotoxiques.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
Londres E16 2QJ
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/113/001

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Numéro du lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

TEXTE SUR LE FLACON DE PAXENE 30 mg/5 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Paxene 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
paclitaxel
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

À utiliser avant :

4. NUMÉRO DE LOT

Numéro du lot :

5. AUTRES

30 mg/5 ml
ATTENTION : dilution obligatoire

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**TEXTE DE LA BOITE DE PAXENE 100 mg/16,7 ml****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Paxene 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
paclitaxel

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 6 mg/ml de paclitaxel (100 mg de paclitaxel dans 16,7 ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : huile de ricin polyoxyl, acide citrique (anhydre) et 49,7 % (v/v) d'éthanol. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
100 mg/16,7 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

ATTENTION: dilution obligatoire.
À usage unique.

8. DATE DE PÉREMPTION

À utiliser avant :

Il a été démontré que le produit non dilué et inutilisé resté dans un flacon est stable sur le plan chimique, physique et microbien pendant 28 jours au maximum, lorsqu'il est conservé à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après la dilution, il a été démontré que le produit en cours d'utilisation reste stable pendant 24 heures lorsqu'il est dans des poches à perfusion en polypropylène et conservé à une température ne dépassant pas 25 °C.

Du point de vue microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver le flacon dans la boîte extérieure.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter tout produit inutilisé conformément à la norme en vigueur sur les agents cytotoxiques.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
Londres E16 2QJ
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/113/002

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Numéro du lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

TEXTE SUR LE FLACON DE PAXENE 100 mg/16,7 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Paxene 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
paclitaxel
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

À utiliser avant :

4. NUMÉRO DE LOT

Numéro du lot :

5. AUTRES

100 mg/16,7 ml
ATTENTION : dilution obligatoire.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**TEXTE DE LA BOITE DE PAXENE 150 mg/25 ml****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Paxene 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
paclitaxel

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 6 mg/ml de paclitaxel (150 mg de paclitaxel dans 25 ml)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : huile de ricin polyoxyl, acide citrique (anhydre) et 49,7 % (v/v) d'éthanol. Voir la notice pour d'autres informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
150 mg/25 ml.

5. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

ATTENTION: dilution obligatoire.
À usage unique.

8. DATE DE PÉREMPTION

À utiliser avant :

Il a été démontré que le produit non dilué et inutilisé resté dans un flacon est stable sur le plan chimique, physique et microbien pendant 28 jours au maximum, lorsqu'il est conservé à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après la dilution, il a été démontré que le produit en cours d'utilisation reste stable pendant 24 heures lorsqu'il est dans des poches à perfusion en polypropylène et conservé à une température ne dépassant pas 25 °C.

Du point de vue microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver le flacon dans la boîte extérieure.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter tout produit inutilisé conformément à la norme sur les agents cytotoxiques en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
Londres E16 2QJ
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/113/003

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Numéro du lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

TEXTE SUR LE FLACON DE PAXENE 150 mg/25 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Paxene 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
paclitaxel
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

À utiliser avant :

4. NUMÉRO DE LOT

Numéro du lot :

5. AUTRES

150 mg/25 ml
ATTENTION : dilution obligatoire.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
TEXTE DE LA BOITE DE PAXENE 300 mg/50 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Paxene 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
paclitaxel

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 6 mg/ml de paclitaxel (300 mg de paclitaxel dans 50 ml)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : huile de ricin polyoxyl, acide citrique (anhydre) et 49,7 % (v/v) d'éthanol. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
300 mg/50 ml

5. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

ATTENTION: dilution obligatoire.
À usage unique.

8. DATE DE PÉREMPTION

À utiliser avant :

Il a été démontré que le produit non dilué et inutilisé resté dans un flacon est stable sur le plan chimique, physique et microbien pendant 28 jours au maximum, lorsqu'il est conservé à une température ne dépassant pas 25 °C.

Après la dilution, il a été démontré que le produit en cours d'utilisation reste stable pendant 24 heures lorsqu'il est dans des poches à perfusion en polypropylène et conservé à une température ne dépassant pas 25 °C.

Du point de vue microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver le flacon dans la boîte extérieure.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter tout produit inutilisé conformément à la norme sur les agents cytotoxiques en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
Londres E16 2QJ
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/113/004

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Numéro du lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

TEXTE SUR LE FLACON DE PAXENE 300 mg/50 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Paxene 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
paclitaxel
Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

À utiliser avant :

4. NUMÉRO DE LOT

Numéro du lot :

5. AUTRES

300 mg/50 ml
ATTENTION : dilution obligatoire.

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Paxene 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion Paclitaxel

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été prescrit personnellement. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Paxene et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Paxene
3. Comment utiliser Paxene
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Paxene
6. Informations complémentaires

1. QU'EST-CE QUE PAXENE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Paxene fait partie d'un groupe de médicaments connus sous le nom d'agents antinéoplasiques. Ces agents sont utilisés pour traiter le cancer.

Paxene, solution à diluer pour perfusion, est utilisé pour traiter:

- le sarcome de Kaposi lié au SIDA à un stade avancé après échec d'autres traitements (anthracyclines liposomales). Le sarcome de Kaposi est une tumeur provenant des vaisseaux sanguins cutanés ou d'autres organes internes, qui se traduit par l'apparition de taches plates ou en relief violettes à brun foncé sur la peau.
- le cancer du sein avancé après échec d'autres traitements (traitements classiques contenant des anthracyclines) ou lorsque le patient ne relève pas de ces traitements.
- le cancer de l'ovaire avancé ou résiduel (> 1 cm) après chirurgie initiale, en association avec le cisplatine en traitement de première intention.
- le cancer de l'ovaire avancé après échec d'autres traitements (traitement par des associations contenant du platine mais pas de taxanes) en seconde intention.
- le cancer bronchique non à petites cellules si une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie ne sont pas possibles, en association avec le cisplatine. Des données limitées supportent ce traitement.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER PAXENE

N'utilisez pas Paxene:

- si vous êtes hypersensible (allergique) au paclitaxel ou à l'un des autres composants de Paxene
- si vous avez eu des problèmes hépatiques
- si vous avez été informé que votre taux de globules blancs est très faible
- si vous souffrez d'une infection grave et non contrôlée
- si vous êtes enceinte, si vous pouvez le devenir ou si vous allaitez.

Faites attention avec Paxene :

- Avant de commencer le traitement par Paxene et pendant toute la durée de votre traitement, on vous fera des analyses de sang régulières afin de vérifier que vous pouvez continuer le traitement en toute sécurité.
- Paxene n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans).
- En cas de diarrhée sévère, prolongée ou sanglante pendant ou après le traitement par Paxene, informez-en immédiatement votre médecin. Cela peut constituer un signe d'inflammation intestinale grave (colite pseudomembraneuse).
- En cas de battements de cœur irréguliers, vertige ou de faiblesse pendant le traitement
- En cas de traitement antérieur de votre poitrine par des rayons (radiothérapie) (voir rubrique 4: Effets indésirables possibles)
- Si vous prenez des médicaments qui peuvent interagir avec le paclitaxel (voir Utilisation d'autres médicaments)

Prise d'autres médicaments

Vous devez informer votre médecin avant de recevoir Paxene si vous prenez :

- du ritonavir, du nelfinavir, de l'efavirenz, de la névirapine (pour le traitement du SIDA) ou tout autre médicament prescrit pour votre maladie ;
- tout autre médicament prescrit par un médecin pour toute autre affection (ex : érythromycine, fluoxétine, gemfibrozil, antifongiques imidazolés, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital) ;
- d'autres médicaments que vous avez achetés sans ordonnance.

Si vous êtes déjà traité par la doxorubicine pour votre affection, alors votre première dose de paclitaxel doit être administrée 24 heures après la doxorubicine.

Paxene peut altérer l'effet des autres médicaments en raison de sa forte teneur en alcool. Si vous consultez un autre médecin ou si vous êtes hospitalisés indiquez quels sont les autres médicaments que vous prenez.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes ou pensez être enceinte ou si vous allaitez, informez-en votre médecin avant de recevoir le traitement par Paxene. Ce médicament ne peut pas être utilisé pendant la grossesse et les femmes qui reçoivent Paxene ne doivent pas allaiter. Des moyens adéquats de contraception doivent être utilisés si Paxene est administré.

Il est recommandé aux hommes traités par Paxene d'éviter de procréer pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après le traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Paxene contient de l'alcool. En conséquence, la conduite ou l'utilisation d'une machine dans les heures qui suivent votre traitement peut présenter des dangers: demandez l'avis de votre médecin. Vous pouvez en principe conduire ou utiliser une machine entre vos cures de Paxene, à moins que vous ne ressentiez de la fatigue ou des vertiges.

Informations importantes concernant certains composants de Paxene

Ce médicament contient environ 50 % en volume d'alcool. Chaque perfusion contient jusqu'à 21 g d'alcool. La quantité d'alcool que contient ce médicament peut altérer les effets des autres médicaments et cela doit être pris en compte chez les patients atteints d'une maladie hépatique ou d'épilepsie. Après une perfusion de Paxene, la quantité d'alcool peut altérer votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

Paxene contient de l'huile de ricin polyoxyl, qui peut provoquer des réactions allergiques.

3. COMMENT UTILISER PAXENE ?

La solution pour perfusion sera diluée et vous sera administrée lentement dans une veine pendant environ 3 heures sauf avis contraire. La quantité (dose) de Paxene que vous recevrez dépendra de votre surface corporelle en mètres carrés (m²) et prendra en compte les résultats de vos analyses de sang et votre état général. Si nécessaire, votre médecin ajustera la posologie pendant le traitement.

Sarcome de Kaposi lié au SIDA

La dose habituelle de Paxene est de 100 mg/m² de surface corporelle. Vous recevrez du Paxene toutes les deux semaines tant que les résultats de vos analyses de sang confirmeront que vous pouvez continuer le traitement en toute sécurité.

Cancer du sein ou des ovaires à un stade avancé (traitement de seconde intention)

La dose habituelle de Paxene est de 175 mg/m² de surface corporelle. Vous recevrez du Paxene toutes les trois semaines tant que les résultats de vos analyses de sang confirmeront que vous pouvez continuer le traitement en toute sécurité.

Cancer de l'ovaire avancé (traitement de première intention)

Selon la durée de perfusion, deux posologies de Paxene sont recommandées: Paxene 175 mg/m² en administration intraveineuse de 3 heures, suivi d'une administration de cisplatine 75 mg/m² toutes les 3 semaines alternativement Paxene 135 mg/m² en perfusion de 24 heures, suivi d'une administration de cisplatine 75 mg/m² toutes les 3 semaines. Ce traitement vous sera administré tant que les résultats de vos analyses de sang confirmeront que vous pouvez continuer le traitement en toute sécurité.

Cancer bronchique non à petites cellules avancé

La dose recommandée de Paxene est de 175 mg/m² administrée en perfusion de 3 heures suivi de cisplatine toutes les 3 semaines. Ce traitement vous sera administré tant que les résultats de vos analyses de sang confirmeront que vous pouvez continuer le traitement en toute sécurité.

Afin d'éviter toute réaction allergique pendant la perfusion, vous recevrez des médicaments avant le début de votre traitement. Douze puis six heures avant votre perfusion, vous recevrez de la dexaméthasone (corticostéroïde) soit sous forme de comprimés à avaler soit sous forme d'injection. Une demi-heure à une heure avant votre perfusion, vous recevrez deux types d'injection (un antihistaminique et un antagoniste H₂).

Votre perfusion vous sera administrée sous surveillance médicale et vous serez contrôlé régulièrement afin d'évaluer votre réaction au traitement. Si vous avez des antécédents cardiaques, votre fréquence cardiaque sera également surveillée. En cas de problème lors de la perfusion, le personnel médical sera disponible pour prendre toute mesure nécessaire.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, Paxene peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des effets indésirables peuvent survenir lors de l'administration de Paxene ou après le traitement. Pendant le traitement, vous devez informer le personnel médical si vous ne vous sentez pas bien. Si vous vous sentez mal entre les injections ou une fois que le traitement est fini, informez-en votre médecin ou votre pharmacien dès que possible.

La fréquence des effets indésirables possibles qui figurent dans la liste ci-après est présentée suivant la convention suivante :

très fréquent (affecte plus d'1 personne sur 10)

fréquent (affecte 1 à 10 personnes sur 100)

peu fréquent (affecte 1 à 10 personnes sur 1000)

rare (affecte 1 à 10 personnes sur 10.000)

très rare (affecte moins d'1 personne sur 10.000)

fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables très fréquents figurent dans la liste ci-dessous :

- Infections – elles peuvent être associées à une sensation de chaleur (fièvre) ou de froid (frissons), à un mal de gorge et à une infection fongique orale (candidose orale)
- Réactions allergiques légères, y compris bouffées vasomotrices et rash cutané
- Baisse de la tension artérielle, qui peut provoquer des vertiges lorsque vous êtes debout
- Troubles de la nutrition, y compris anorexie
- Affections du système nerveux, y compris sensation de picotements ou de fourmillements dans les mains et les pieds
- Vomissements ou nausées
- Légères diarrhées, constipation et mal d'estomac
- Chute de cheveux
- Faiblesse articulaire ou musculaire, douleur ou perte de sensation dans vos jambes
- De la douleur et un gonflement peuvent se manifester autour du site d'injection

Les effets indésirables fréquents figurent dans la liste ci-dessous :

- Symptômes pseudo-grippaux
- Baisse temporaire du nombre de globules blancs, ce qui peut vous faire développer une infection
- Faible nombre de plaquettes sanguines, ce qui peut provoquer des saignements inhabituels (saignement de nez, par exemple) et des contusions ecchymoses inexpliquées
- Sensation douloureuse dans le corps
- Vertiges
- Sensation d'Agitation
- Manque de sommeil
- Mauvais goût dans la bouche
- Perte de l'équilibre ou marche titubante
- Maux de tête
- Tintement d'oreilles
- Rythme cardiaque anormal
- Sensation de faiblesse
- Rougeurs ou bouffées cutanées
- Essoufflement
- Saignements de nez
- Sécheresse buccale et aphtes
- Indigestion
- Selles décolorées
- Changements de la peau et des ongles
- Légère desquamation de la peau associée à la sécheresse, au rash et à l'acné
- Douleurs dans les os et le dos, ainsi que crampes dans les jambes

- Douleurs à la miction
- Réactions au site d'injection provoquant de la douleur, un gonflement et un durcissement de la peau autour du site d'injection. Paxene peut aussi passer hors - de la veine et causer une infection ou une ulcération de la peau environnante.
- Augmentation possible du taux de certaines enzymes dans le sang

Les effets indésirables peu fréquents figurent dans la liste ci-dessous :

- Infections sévères comme la pneumonie
- Anémie sévère
- Sensation de fatigue
- Peau pâle
- Déshydratation, perte ou gain de poids
- Douleurs thoraciques sévères, rythme cardiaque irrégulier, sensation de faiblesse et crise cardiaque
- Hypertension artérielle, caillots sanguins et inflammation dans les veines
- Jaunissement de la peau et des ongles

Les effets indésirables rares figurent dans la liste ci-dessous :

- Infections telles que pneumonie
- Gonflement cutané localisé
- Réactions allergiques sévères (réaction anaphylactique) – manifestation de démangeaison localisée et de gonflement des mains, pieds, chevilles, visage, lèvres, bouche, langue ou gorge
- Effets sur les nerfs contrôlant les muscles résultant en une faiblesse des bras et des jambes
- Démangeaisons, rash cutané avec rougeurs
- Problèmes pulmonaires dont gonflement et accumulation de liquide, qui peuvent entraîner des problèmes de respiration.

Les effets indésirables très rares figurent dans la liste ci-dessous :

- Leucémie aiguë (cancer du sang)
- Réaction allergique mettant la vie en danger (choc anaphylactique)
- Attitude et comportement confus
- Maladie cérébrale
- Diarrhées persistantes
- Attaques (convulsions, crises)
- Troubles de la vue
- Perte de l'audition
- Problème d'équilibre
- Accélération du rythme cardiaque
- Choc
- Constipation
- Douleur abdominale causée par une accumulation de liquide dans l'abdomen (ascite), inflammation de l'intestin, occlusion intestinale, caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins alimentant votre intestin et perforation de la paroi intestinale
- Maladie du pancréas
- Maladie de l'oesophage (le tube qui amène les aliments à l'estomac)
- Perte de l'appétit
- Irritation, lésions et rash cutanés sévère
- Décollement des ongles des doigts et des orteils – vous devez porter une protection sur vos pieds et mains lors de l'exposition au soleil
- Lésions hépatiques – jaunissement de la peau et taux anormal de certaines enzymes hépatiques

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER PAXENE ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Paxene après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette du flacon et sur la boîte extérieure après « Exp ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

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

Conserver le flacon dans la boîte extérieure, à l'abri de la lumière.

Votre solution à diluer pour perfusion sera conservée à la pharmacie et votre médicament sera préparé et administré par un médecin ou un infirmier. Après la dilution, il a été démontré que le produit en cours d'utilisation reste stable sur le plan chimique et physique pendant au moins 24 heures à une température ne dépassant pas 25 °C. Du point de vue microbiologique, le produit entamé doit être utilisé immédiatement. Les autres durées et conditions de conservation en cours d'utilisation sont la responsabilité de l'utilisateur ; elles ne doivent pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C.

Ne pas utiliser Paxene si vous remarquez des particules visibles ou une décoloration de la solution. La solution préparée peut paraître trouble.

À usage unique. Jeter tout produit restant après la première utilisation.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments qui ne sont plus utilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

Ce médicament n'est plus autorisé

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Paxene

La substance active est le paclitaxel, à raison de 6 mg/ml (30 mg/5 ml, 100 mg/16,7 ml, 150 mg/25 ml ou 300 mg/50 ml).

Les autres composants sont l'huile de ricin polyoxyl, l'acide citrique (anhydre) et l'éthanol.

Qu'est-ce que Paxene et contenu de l'emballage extérieur

Paxene est une solution limpide, incolore à jaune pâle et épaisse présentée en flacons contenant 5 ml, 16,7 ml, 25 ml et 50 ml de solution à diluer.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Norton Healthcare Limited
Albert Basin
Royal Docks
Londres E16 2QJ
Royaume-Uni.

Fabricant

IVAX Pharmaceuticals s.r.o.
Ostravská 29/305
747 70 Opava
Komárov
République tchèque

IVAX Pharmaceuticals UK
Runcorn
Cheshire
Royaume-Uni

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

S.A. Mayne Pharma (Benelux) N.V.
Tel: + 32 2 332 0315

Luxembourg/Luxemburg

S.A. Mayne Pharma (Benelux) N.V.
Tel: + 32 2 332 0315

Česká republika

IVAX Pharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 553 641 111

Magyarország

IVAX Drug Research Institute Ltd
Tel.: +36 1399 3343

Danmark

IVAX Scandinavia AB
Tlf.: + +46 850666300

Malta

Norton Healthcare Ltd t/a IVAX Pharmaceuticals
UK
Tel.: +44 8705 02 03 04

Deutschland

Mayne Pharma (Deutschland) GmbH
D-85540 Haar
Tel: +49 89 43 77 770

Nederland

S.A. Mayne Pharma (Benelux) N.V.
Tel: + 32 2 332 0315

Eesti

IVAX Pharmaceuticals s.r.o.

Tel: + 420 553 641 111

ΕλλάδαNorton Healthcare Ltd t/a IVAX Pharmaceuticals
UK

Τηλ.: +44 8705 02 03 04

España

Combino Pharm, S.L.

Tel: + 34 93 480 8833

France

Mayne Pharma (France) SAS

Tel: + 33 1 41 11 28 50

Ireland

Mayne Pharma Plc

Tel: + 44 1926 821 010

ÍslandNorton Healthcare Ltd t/a IVAX Pharmaceuticals
UK

Tel.: +44 8705 02 03 04

Italia

Mayne Pharma (Italia) s.r.l.

Tel: +39 0 81 24 05 911

ΚύπροςNorton Healthcare Ltd t/a IVAX Pharmaceuticals
UK

Τηλ.: +44 8705 02 03 04

Latvija

IVAX Pharmaceuticals s.r.o

Tel: +420 553 641 111

Lietuva

IVAX Pharmaceuticals s.r.o

Tel: +370 525 26490

Norge

Mayne Pharm (Nordic) AB, Sverige

Te: + 46 8 672 8500

ÖsterreichNorton Healthcare Ltd t/a IVAX Pharmaceuticals
UK

Tel.: +44 8705 02 03 04

Polska

IVAX Pharma Poland Sp. z.o.o.

Tel: +48 22 742 04 25

Portugal

Mayne Pharma (Portugal) Lda

Tel: + 351 21 485 7430

Slovenija

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 6900

Slovenská republika

IVAX Pharmaceuticals s.r.o

Tel: +420 553 641 111

Suomi/Finland

Mayne Pharma (Nordic) AB, Ruotsi/Sverige

Tel: + 46 8 672 85 00

Sverige

Mayne Pharma (Nordic) AB, Sverige

Tel: + 46 8 672 85 00

United Kingdom

Mayne Pharma Plc

Tel: + 44 1926 821 010

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est : {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes concernent uniquement les professionnels de la santé:

Guide de préparation de la solution pour perfusion**Recommandations pour la manipulation**

Paxene est un agent antinéoplasique et, tout comme les autres produits potentiellement toxiques, Paxene doit être manipulé avec précaution. L'usage de gants, de lunettes et de vêtements de protection est recommandé. Si la solution de Paxene entre en contact avec la peau, lavez-la immédiatement avec de l'eau et du savon. Si Paxene entre en contact avec les muqueuses, rincez-les abondamment avec de l'eau. Paxene ne doit être préparé et administré que par du personnel correctement formé à l'administration des cytotoxiques. Paxene ne doit pas être manipulé par les femmes enceintes de l'équipe soignante.

Préparation de la solution pour perfusion

Paxene doit être dilué dans des conditions aseptiques avant toute perfusion. Paxene doit être dilué dans une solution à 9 mg/ml (0,9 %) de chlorure de sodium pour injection, dans une solution à 50 mg/ml (5 %) de glucose pour injection ou de glucose à 50 mg/ml (5 %) de glucose dans de la solution de Ringer pour injection afin d'obtenir une concentration finale de 0,3 à 1,2 mg/ml.

Après dilution, la stabilité physique et chimique en cours d'utilisation en poches de polypropylène a été démontrée pendant 24 heures à une température inférieure à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit dilué est à utiliser immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation en cours d'utilisation et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre +2 °C et +8 °C sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

La stabilité physique, chimique et microbiologique du produit inutilisé et non dilué restant dans le flacon a été démontrée pendant 28 jours à une température inférieure à 25 °C. Toute autre condition de conservation et de durée de conservation est sous la responsabilité de l'utilisateur.

Une inspection visuelle doit être réalisée sur les médicaments pour usage parentéral afin de noter la présence de toute particule et décoloration avant administration. En cours de préparation, la solution peut devenir trouble, ceci est dû au solvant de la formulation.

Les taux du DEHP [di-(éthylhexyl)phthalate] extractible augmentent avec le temps et la concentration lorsque les dilutions sont préparées dans des récipients en PVC. Par conséquent, l'utilisation de récipients et de tubulures en PVC n'est pas recommandée.

Les solutions de Paxene doivent être préparées et stockées dans des récipients en verre, en polypropylène ou en polyoléfine. Utilisez des sets d'administration ne contenant pas de PVC, par exemple des tubulures en polyéthylène.

Paxene doit être administré à travers un filtre muni d'une membrane microporeuse d'un diamètre maximum de 0,22 µm. Des filtres comprenant des tubulures d'entrée et de sortie gainées de PVC n'ont pas relargué de quantité significative de DEHP.

Manipulation et élimination

Suivre les procédures adéquates de manipulation et d'élimination des médicaments cytotoxiques.