



ANZATAX, SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION

Paclitaxel

Date : 12/2020, V0.05

Marché de réf: Australie

Tunisie

Mention Légale Longue

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ANZATAX solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le paclitaxel est un agent anticancéreux de la famille des taxanes.

ANZATAX, solution à diluer pour perfusion est une solution stérile contenant 6 mg/mL de paclitaxel. Il s'agit d'une poudre blanche. Le paclitaxel est extrêmement hydrophobe et est donc formulé à partir d'huile de ricin PEG-35 et d'éthanol.

Excipients à effet notoire :

Éthanol

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

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Le pH d'ANZATAX, solution à diluer pour perfusion est compris entre 6 et 7. Il s'agit d'une solution limpide à jaune pâle, exempte de particules visibles.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Carcinome de l'ovaire

En traitement de première intention du cancer de l'ovaire chez les patientes présentant une maladie avancée ou résiduelle (> 1 cm) après laparotomie initiale, en association avec le cisplatine.

En traitement de deuxième intention du cancer de l'ovaire chez les patientes présentant un carcinome métastatique de l'ovaire après échec du traitement classique à base de sels de platine.

Carcinome du sein

En traitement adjuvant, ANZATAX est indiqué dans le traitement du carcinome du sein avec envahissement ganglionnaire après un traitement par anthracycline et cyclophosphamide (traitement AC). Le traitement adjuvant par ANZATAX doit être considéré comme une alternative à une prolongation du traitement par AC.

ANZATAX est indiqué dans le traitement initial du cancer du sein localement avancé ou métastatique soit en association avec une anthracycline, chez les patientes auxquelles un traitement par anthracycline convient, soit en association avec le trastuzumab, chez les patientes avec une surexpression du récepteur 2 du facteur de croissance de l'épiderme humain (HER2) classée 3+ par immunohistochimie et auxquelles une anthracycline ne convient pas (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Administré seul ANZATAX est aussi indiqué pour le traitement des carcinomes métastatiques du sein pour les patientes en échec, ou non candidates, au traitement classique à base d'anthracycline.

Cancer bronchique non à petites cellules avancé (CBNPC)

ANZATAX, en association avec le cisplatine, est indiqué pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules chez les patients qui ne sont pas candidats à une chirurgie potentiellement curative et/ou à une radiothérapie.

Des données limitées d'efficacité soutiennent cette indication, un résumé des études significatives est décrit dans la rubrique 5.1.

Sarcome de Kaposi lié au SIDA

ANZATAX est indiqué dans le traitement des patients en stade avancé de sarcome de Kaposi lié au SIDA (SK) et après échec d'un traitement antérieur par des anthracyclines liposomales.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Tous les patients doivent être prémédiqués avec une association de corticoïdes, antihistaminiques et antagonistes des récepteurs H₂, avant administration d'ANZATAX.

Médicament	Posologie	Administration avant ANZATAX
Dexaméthasone	20 mg par voie orale* ou IV**	Par voie orale, environ 12 et 6 heures Par voie IV: de 30 à 60 min
Diphenhydramine***	50 mg IV	30 à 60 minutes
Cimétidine ou Ranitidine	300 mg IV 50 mg IV	30 à 60 minutes

*8 à 20 mg pour les patients atteints de SK.

** Intraveineux.

*** ou antihistaminique équivalent (ex: chlorphéniramine 10mg IV, administré 30 à 60 minutes avant le paclitaxel).

ANZATAX doit être perfusé à l'aide d'une tubulure munie d'une membrane filtrante à micropores de diamètre ≤ 0,22 µm (voir rubrique 6.6).

A cause de la possibilité d'extravasation, il est conseillé de surveiller étroitement la perfusion.

Traitement de première intention du carcinome de l'ovaire

Bien que d'autres schémas posologiques soient en cours d'évaluation, un schéma associant paclitaxel et cisplatine est recommandé. En fonction des durées de perfusion, deux posologies de paclitaxel sont recommandées:

ANZATAX 175 mg/m² en administration intraveineuse de 3 heures, suivi d'une administration de cisplatine 75 mg/m² toutes les 3 semaines **ou**

ANZATAX 135 mg/m² en perfusion de 24 heures, suivi d'une administration de cisplatine 75 mg/m², avec un intervalle de 3 semaines entre chaque cure (voir rubrique 5.1).

Traitement de deuxième intention du carcinome de l'ovaire

La posologie recommandée d'ANZATAX est de 175 mg/m² administrés sur une période de 3 heures, avec un intervalle de 3 semaines entre chaque cure.

Traitement adjuvant du carcinome du sein

La posologie recommandée d'ANZATAX est de 175 mg/m² administrés sur une période de 3 heures toutes les 3 semaines pendant quatre cures, à la suite du traitement AC.

Traitement de première intention du carcinome du sein

Lors d'une association avec la doxorubicine (50 mg/m²), ANZATAX doit être administré 24 h après la doxorubicine. La posologie recommandée de ANZATAX est de 220 mg/m² administrés par voie intraveineuse sur une période de 3 heures, avec un intervalle de 3 semaines entre chaque cure (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Lors d'association avec le trastuzumab, la posologie recommandée d'ANZATAX est de 175 mg/m² en administration intraveineuse sur une période de 3 heures, avec un intervalle de 3 semaines entre chaque cure (voir rubrique 5.1). La perfusion de ANZATAX peut commencer le jour suivant la première dose de trastuzumab ou immédiatement après les doses suivantes de trastuzumab si la dose précédente de trastuzumab a été bien tolérée (les détails de la posologie du trastuzumab figurent dans le Résumé des Caractéristiques du Produit du trastuzumab).

Traitement de deuxième intention du carcinome du sein

La posologie recommandée d'ANZATAX est de 175 mg/m² administrés sur une période de 3 heures, avec un intervalle de 3 semaines entre chaque cure.

Traitement du cancer bronchique non à petites cellules avancé (CBNPC)

La posologie recommandée d'ANZATAX est de 175 mg/m² administrés sur une période de 3 heures, suivi de cisplatine à une posologie de 80 mg/m², avec un intervalle de 3 semaines entre chaque cure.

Traitement du Sarcome de Kaposi lié au SIDA

La posologie recommandée d'ANZATAX est de 100 mg/m² administrés en perfusion intraveineuse de 3 heures toutes les deux semaines.

Lors des cures suivantes, la dose d'ANZATAX devra être ajustée selon la tolérance individuelle des patients.

ANZATAX ne doit pas être ré administré tant que le nombre de neutrophiles n'est pas supérieur ou égal à 1 500/mm³ ($\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ pour les patients atteints de SK) et le nombre de plaquettes supérieur ou égal à 100 000/mm³ ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ pour les patients atteints de SK).

Pour les patients présentant une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 500/\text{mm}^3$ pendant 7 jours ou plus) ou une neuropathie périphérique sévère, les doses doivent être réduites de 20% lors des cures suivantes (25% pour les patients atteints de SK) (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Dilution

ANZATAX, solution à diluer pour perfusion DOIT ÊTRE DILUÉ AVANT D'ÊTRE ADMINISTRÉ PAR PERFUSION INTRAVEINEUSE. Il doit être dilué dans une solution de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 % pour perfusion intraveineuse.

La dilution doit être effectuée à une concentration finale de 0,3 à 1,2 mg/ml.

Après la dilution finale d'ANZATAX, solution à diluer pour perfusion, le flacon doit être délicatement agité afin de disperser le paclitaxel. NE PAS SECOUER.

Éviter que les solutions de paclitaxel n'entrent en contact avec les équipements, tubes de perfusion ou appareils utilisés en polychlorure de vinyle (PVC) plastifié lors de la préparation des solutions pour perfusion. Préparer et conserver les solutions diluées de paclitaxel dans des flacons en verre ou dans des poches de perfusion non-PVC. Ces précautions permettent d'éviter la lixiviation du plastifiant DEHP (phtalate de di-[2-éthylhexyle]) à partir de poches ou tubulures de perfusion en PVC. Les solutions de paclitaxel doivent être administrées au moyen de tubulures d'administration doublées de polyéthylène (par exemple, tubulures d'administration Gemini 20), à l'aide d'une pompe IMED®.

Bien que les solutions de paclitaxel pour perfusion préparées selon les indications mentionnées ci-dessus soient chimiquement stables pendant 3 jours à température ambiante (25 °C) et 14 jours à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, il est recommandé d'administrer la solution pour perfusion immédiatement après la préparation car elle ne contient aucun agent antimicrobien. La perfusion devrait être terminée dans les 24 heures suivant la préparation de la solution et tout résidu doit être éliminé, conformément aux directives relatives à l'élimination des médicaments cytotoxiques (voir rubrique 6.6 Précautions particulières d'élimination). Pour usage unique chez un seul patient.

Les *compounding centres* qui :

1. sont agréés par la TGA pour reconstituer et/ou effectuer une dilution plus poussée des produits cytotoxiques ; et
2. qui respectent les procédures d'asepsie validées et effectuent une surveillance régulière de la technique aseptique, peuvent appliquer les durées de conservation suivantes en cas de conservation dans les conditions spécifiées :

Tableau 1 :

Diluant	Conservation à une température ne dépassant pas 25 °C.		Conservation entre 2 °C et 8 °C (Mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler)	
	Poche pour perfusion non-PVC	Flacon en verre	Poche pour perfusion non-PVC	Flacon en verre
Solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour perfusion intraveineuse	7 jours	3 jours	28 jours	14 jours
Solution de glucose à 5 % pour perfusion intraveineuse	7 jours	3 jours	14 jours	14 jours

Les solutions préparées de cette façon se sont avérées chimiquement stables pour ces périodes. L'administration doit être terminée dans les 24 heures suivant le début de la perfusion et tout résidu doit être éliminé conformément aux directives relatives à l'élimination des médicaments cytotoxiques. Ne pas utiliser le paclitaxel en cas de formation d'un précipité ou si la solution diluée semble trouble.

Filtration

L'utilisation d'une membrane filtrante à micropores de diamètre 0,22 micron ou moins comme filtre en ligne est recommandée pour toutes les perfusions de paclitaxel. Il a été démontré que le filtre terminal IMED® de 0,2 micron composé de polysulfone et le filtre IVEX™ II de 0,2 micron composé de cellulose sont adaptés à l'administration d'ANZATAX, solution à diluer pour perfusion.

Le paclitaxel est un médicament anticancéreux cytotoxique et, comme avec d'autres composés potentiellement toxiques, il convient de faire preuve de prudence lors de la manipulation du paclitaxel. L'utilisation de gants est recommandée. Après une exposition topique, des picotements, des brûlures et des rougeurs ont été observés. Si la solution de paclitaxel entre en contact avec la peau, lavez la peau immédiatement et soigneusement avec de l'eau et du savon. Si le paclitaxel entre en contact avec les muqueuses, ces dernières doivent être rincées soigneusement avec de l'eau. En cas d'inhalation, une dyspnée, des douleurs thoraciques, une sensation de brûlure au niveau des yeux, des maux de gorge et des nausées ont été signalés. Compte tenu de la possibilité d'extravasation, il est conseillé de surveiller de près le site de perfusion en vue d'une éventuelle infiltration pendant l'administration du médicament.

Les directives publiées relatives aux procédures en vue de la manipulation et de l'élimination appropriées des médicaments cytotoxiques doivent être respectées.

Des précautions doivent être prises lors de la manipulation de produits cytostatiques. Pour éviter toute exposition au médicament, suivez toujours les étapes mentionnées. Cela comprend l'utilisation d'un équipement approprié, le port de gants et le lavage des mains à l'eau et au savon après la manipulation de ces produits.

Ajustements posologiques

Les doses ultérieures de paclitaxel doivent être administrées en fonction de la tolérance de chaque patient. La répétition d'une cure de paclitaxel n'est pas recommandée tant que le taux de neutrophiles du patient n'est pas d'au moins $1,5 \times 10^9$ cellules/L ($1\ 500$ cellules/mm³) et que sa numération plaquettaire n'est pas d'au moins 100×10^9 cellules/L ($100\ 000$ cellules/mm³). En cas de neutropénie sévère (taux de neutrophiles inférieur à $0,5 \times 10^9$ cellules/L) ou de neuropathie périphérique sévère ou de mucite sévère survenant pendant le traitement par paclitaxel, la dose de paclitaxel pendant les cures suivantes devra être réduite de 20 % (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Dans un schéma posologique, l'incidence de la neurotoxicité et la sévérité de la neutropénie augmentent en fonction de la dose.

Insuffisance hépatique :

Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander des ajustements posologiques chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et sévère (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

L'utilisation du paclitaxel n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 18 ans en raison du manque de données de sécurité et d'efficacité.

4.3 Contre-indications

ANZATAX, solution à diluer pour perfusion ne doit pas être utilisé chez les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité au paclitaxel ou aux autres taxanes.

ANZATAX, solution à diluer pour perfusion ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité à l'huile de ricin PEG-35 ou aux médicaments renfermant de l'huile de ricin PEG-35 (par exemple, ciclosporine en solution à diluer pour perfusion et téniposide en solution à diluer pour perfusion) ou à tout autre excipient.

ANZATAX, solution à diluer pour perfusion ne doit pas être administré chez les patients présentant des tumeurs solides et dont le nombre initial de neutrophiles est $< 1,5 \times 10^9$ cellules/l.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Affections générales

Le paclitaxel doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des agents de chimiothérapie. Une prise en charge des complications appropriée n'est possible que lorsque des installations de diagnostic et de traitement adéquates sont facilement disponibles.

Lorsqu'il est administré en association avec un composé de platine, le paclitaxel doit être administré avant le composé de platine.

Prémédication

En vue de minimiser l'éventuelle survenue de réactions d'hypersensibilité en raison de la libération d'histamine, les patients doivent recevoir une prémédication avant chaque cycle de traitement par paclitaxel. Une prémédication doit inclure des corticoïdes (par exemple, dexaméthasone), des antihistaminiques (par exemple, diphenhydramine ou prométhazine) et un antagoniste des récepteurs H_2 (par exemple, cimétidine ou ranitidine) (voir rubrique 4.2 Dose et mode d'administration). Les symptômes caractéristiques des réactions d'hypersensibilité sont la dyspnée et l'hypotension, les deux nécessitant un traitement, l'angioœdème et l'urticaire étendue. Au cours des essais cliniques, 2 % des patients traités par paclitaxel ont présenté une hypersensibilité sévère. L'une de ces réactions a été d'issue fatale chez un patient traité sans prémédication. ANZATAX, solution à diluer pour perfusion, ne doit pas être utilisé chez les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité au paclitaxel.

Neutropénie (voir rubrique 4.8 Effets indésirables)

Comme la toxicité limitant la dose du paclitaxel est la myélosuppression (principalement une neutropénie) liée à la dose, le paclitaxel ne doit pas être administré aux patients qui présentent, avant le traitement, un taux de neutrophiles inférieur à $1,5 \times 10^9$ cellules/L ($1\,500$ cellules/ mm^3) ou une numération plaquettaire inférieure à 100×10^9 cellules/L. Une surveillance fréquente des numérations sanguines doit être instaurée au cours du traitement par paclitaxel. Les cycles suivants de paclitaxel ne doivent pas être administrés au patient tant que son taux de neutrophiles n'est pas supérieur à $1,5 \times 10^9$ cellules/L ($1\,500$ cellules/ mm^3) et que sa numération plaquettaire n'est pas supérieure à 100×10^9 cellules/L ($100\,000$ cellules/ mm^3).

En cas de neutropénie sévère survenant au cours d'une cure de paclitaxel (c'est-à-dire, un taux de neutrophiles inférieur à $0,5 \times 10^9$ cellules/L [500 cellules/ mm^3]), la dose de paclitaxel au cours des cycles suivants devra être réduite de 20 %. Une radiothérapie préalable est

susceptible d'induire une myélosuppression plus sévère. Peu d'informations sont disponibles chez ces patients à des doses supérieures à 135 mg/m².

Toxicité cardiovasculaire

Une hypotension, une hypertension et une bradycardie ont été observées lors de l'administration de paclitaxel mais, en général, elles ne nécessitent pas de traitement. Une surveillance fréquente des signes vitaux est recommandée, en particulier au cours des premières heures de perfusion du paclitaxel (voir également rubrique 4.8 Effets indésirables). Une surveillance électrocardiographique est recommandée chez les patients souffrant d'anomalies graves de la conduction et doit être débutée chez les patients qui développent des symptômes ou des signes cardiovasculaires anormaux pendant la surveillance des signes vitaux. Des anomalies sévères de la conduction cardiaque ont été rapportées, quoique rarement, au cours du traitement par paclitaxel. Il convient d'administrer un traitement approprié et de procéder à un monitoring électrocardiographique continu pendant les cycles de traitement consécutifs par le paclitaxel si les patients développent des anomalies significatives de la conduction pendant l'administration du paclitaxel (voir rubrique 4.8 Effets indésirables). Des événements cardiovasculaires sévères ont été plus fréquemment observés chez les patients souffrant de CBNPC que chez les patientes atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire.

Lorsque le paclitaxel est utilisé en association avec du trastuzumab ou de la doxorubicine dans le cadre du traitement du cancer du sein métastatique, un monitoring de la fonction cardiaque est recommandé. Lorsque les patients sont candidats à un traitement par paclitaxel dans ces associations, ils doivent subir une évaluation cardiaque initiale comprenant une anamnèse, un examen clinique, un ECG, un échocardiogramme et/ou un scanner MUGA. La fonction cardiaque doit faire l'objet d'une surveillance complémentaire pendant le traitement (par exemple, tous les 3 mois). La surveillance peut permettre d'identifier les patients qui développent un dysfonctionnement cardiaque et les médecins traitants doivent évaluer soigneusement la dose cumulée (mg/m²) d'anthracycline administrée lors de la prise de décisions concernant la fréquence de l'évaluation de la fonction ventriculaire. Lorsque les tests indiquent une détérioration de la fonction cardiaque, même asymptomatique, les médecins traitants doivent évaluer soigneusement les bénéfices cliniques d'un traitement complémentaire par rapport au risque de production de lésions cardiaques, notamment de lésions potentiellement irréversibles. Si un traitement complémentaire est administré, la surveillance de la fonction cardiaque doit être plus fréquente (par exemple, tous les 1–2 cycles).

Anaphylaxie et réactions d'hypersensibilité sévères

Une hypersensibilité sévère (réactions anaphylactoïdes) caractérisée par une dyspnée et une hypotension nécessitant un traitement, un angioœdème et une urticaire généralisée, est rarement survenue chez les patients ayant reçu une prémédication et recevant du paclitaxel. Des réactions d'issue fatale sont survenues rarement chez les patients malgré le traitement préalable. Une hypersensibilité croisée entre ANZATAX et d'autres taxanes a été signalée et peut inclure des réactions sévères comme l'anaphylaxie. Les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité à d'autres taxanes doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lors de l'instauration du traitement par ANZATAX.

Étant donné que des réactions d'hypersensibilité importantes peuvent survenir, un équipement de soutien approprié doit être disponible. Les patients recevant le paclitaxel doivent faire l'objet d'une surveillance constante pendant les 30 premières minutes (minimum) suivant le début de la perfusion et doivent faire l'objet d'une surveillance régulière par la suite. En cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité sévère, la perfusion de paclitaxel doit

être immédiatement interrompue et un traitement adéquat doit être administré comme indiqué dans le cadre d'une anaphylaxie. Ce médicament ne doit pas être réintroduit chez ce patient. Des réactions d'hypersensibilité mineures, telles que des bouffées vasomotrices, des réactions cutanées, etc., ne nécessitent pas l'interruption du traitement (voir également rubrique 4.8 Effets indésirables).

Appareil digestif

Chez les patients recevant du paclitaxel et se plaignant de douleurs abdominales accompagnées d'autres signes et symptômes, une perforation intestinale doit être exclue.

Administration

ANZATAX, solution à diluer pour perfusion est administré uniquement par voie intraveineuse ; il ne doit pas être administré par voie intracérébrale, intrapleurale ou intrapéritonéale. ANZATAX, solution à diluer pour perfusion doit être dilué avant d'être administré par perfusion intraveineuse. Avant la perfusion intraveineuse de paclitaxel, il convient de s'assurer que le cathéter à demeure est correctement positionné car une administration incorrecte peut induire une extravasation, une nécrose et/ou une thrombophlébite (voir rubrique 4.2 Dose et mode d'administration).

Les patients recevant le paclitaxel doivent faire l'objet d'une surveillance constante pendant les 30 premières minutes (minimum) suivant le début de la perfusion et doivent faire l'objet d'une surveillance régulière par la suite. En cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité sévère, la perfusion de paclitaxel doit être immédiatement interrompue et un traitement adéquat doit être administré comme indiqué dans le cadre d'une anaphylaxie. Ce médicament ne doit pas être réintroduit chez ce patient. Des réactions d'hypersensibilité mineures, telles que des bouffées vasomotrices, des réactions cutanées, etc., ne nécessitent pas l'interruption du traitement (voir également rubrique 4.8 Effets indésirables).

Chez certains patients, l'arrêt temporaire de la perfusion suffit à faire régresser les symptômes. Chez les autres patients, un traitement par bronchodilatateur, adrénaline, antihistaminiques et corticoïdes peut s'avérer nécessaire, que ce soit en monothérapie ou en association.

Réaction au site d'injection

Aucun traitement spécifique pour la réaction d'extravasation n'est connu à l'heure actuelle. Compte tenu de la possibilité d'extravasation, il est conseillé de surveiller de près le site de perfusion en vue d'une éventuelle infiltration pendant l'administration du médicament.

Système nerveux

Les patients présentant une neuropathie pré-existante doivent faire l'objet d'une surveillance attentive. La neuropathie périphérique est fréquemment rapportée chez les patients recevant du paclitaxel et sa sévérité est dose-dépendante. Une réduction de 20 % de la dose de paclitaxel est recommandée chez les patients développant une neuropathie périphérique au cours du traitement (voir rubrique 4.8 Effets indésirables).

Chez les patients atteints de CBNPC, l'administration du paclitaxel en association avec du cisplatine a induit une plus grande incidence de neurotoxicité que celle habituellement observée chez les patients recevant le paclitaxel en monothérapie.

Le paclitaxel contient de l'éthanol, à hauteur de 396 mg/mL. Il convient de prendre en compte les éventuels effets sur le SNC ainsi que les autres effets éventuels de l'alcool.

Les enfants peuvent être plus sensibles aux effets de l'éthanol que les adultes.

Pneumonie interstitielle

Le paclitaxel, associé aux irradiations pulmonaires, quel que soit leur ordre chronologique, peut contribuer au développement d'une pneumonie interstitielle.

Colite pseudomembraneuse

Des cas de colite pseudomembraneuse ont été signalés chez des patients qui n'avaient pas été traités de façon concomitante par des antibiotiques. Cette réaction doit être prise en compte dans le diagnostic différentiel des cas de diarrhée sévère ou persistante survenant pendant ou peu après le traitement par paclitaxel.

Mucite

Des cas de mucite sévère nécessitant une réduction de la dose ont été signalés (voir rubrique 4.2).

Ophtalmologie

Une réduction de l'acuité visuelle due à un œdème maculaire cystoïde (OMC) a été signalée pendant le traitement par paclitaxel ainsi que par d'autres taxanes (voir rubrique 4.8). Les patients présentant une déficience visuelle pendant le traitement par paclitaxel doivent subir rapidement un examen ophtalmologique complet. Le paclitaxel doit être interrompu en cas de confirmation du diagnostic d'OMC.

Utilisation en cas d'insuffisance hépatique

L'effet d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du paclitaxel n'a pas été établi. Néanmoins, le foie étant considéré comme le principal site de métabolisme du médicament, le paclitaxel doit être administré avec prudence chez les patients présentant une fonction hépatique réduite. Il a été démontré que le paclitaxel induisait une élévation des enzymes hépatiques liée à la dose.

Lorsque le paclitaxel est administré par perfusion de 24 heures chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère, une augmentation de la myélosuppression peut être observée par rapport aux patients présentant des tests de la fonction hépatique légèrement élevés et recevant des perfusions de 24 heures.

Utilisation en cas d'insuffisance rénale

L'effet d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du paclitaxel n'a pas été établi.

Utilisation chez les sujets âgés

Sur les 2 228 patients ayant reçu du paclitaxel au cours de huit études cliniques évaluant son innocuité et son efficacité dans le traitement du cancer de l'ovaire avancé, du cancer du sein ou du CBNPC et sur les 1 570 patients ayant été randomisés pour recevoir le paclitaxel dans l'étude du cancer du sein en traitement adjuvant, 649 patients (17 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, dont 49 patients (1 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Dans la plupart des études, la survenue d'une myélosuppression sévère était plus fréquente chez les patients âgés ; dans certaines études, la survenue d'une neuropathie sévère était plus fréquente chez les patients âgés. Dans deux études cliniques portant sur le CBNPC, les patients âgés traités par paclitaxel ont présenté une incidence plus élevée d'événements cardiovasculaires. Les

estimations de l'efficacité sont apparues semblables chez les patients âgés et chez les patients plus jeunes. Néanmoins, l'efficacité comparative ne peut être déterminée avec certitude en raison du petit nombre de patients âgés étudiés. Dans une étude portant sur le traitement de première ligne du cancer de l'ovaire, les patientes âgées ont présenté une survie médiane inférieure à celle des patientes plus jeunes, mais aucun autre paramètre d'efficacité n'était en faveur du groupe plus jeune.

Utilisation en pédiatrie

La sécurité d'emploi et l'efficacité du paclitaxel chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Des cas de toxicité du système nerveux central (SNC) (rarement associée au décès) ont été rapportés au cours d'un essai clinique chez des patients pédiatriques recevant le paclitaxel par perfusion intraveineuse pendant 3 heures à des doses allant de 350 mg/m² à 420 mg/m². La toxicité est probablement attribuable à la dose élevée du composant éthanol du vecteur paclitaxel administré sur une courte durée de perfusion. L'utilisation concomitante d'antihistaminiques peut intensifier cet effet. Bien qu'un effet direct du paclitaxel lui-même ne puisse être exclu, les doses élevées utilisées dans cette étude (plus du double de la dose recommandée chez l'adulte) doivent être prises en compte en vue d'évaluer la sécurité du paclitaxel pour une utilisation dans cette population.

Effets sur les analyses de laboratoire

Aucune donnée disponible.

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

Cisplatine

Selon le schéma d'administration de paclitaxel recommandé pour la chimiothérapie de première ligne du carcinome ovarien, le paclitaxel doit être administré avant le cisplatine. Lorsque le paclitaxel est administré avant le cisplatine, le profil de sécurité du paclitaxel est conforme à celui rapporté pour l'utilisation d'une monothérapie. L'administration de cisplatine avant le traitement par paclitaxel provoque une myélosuppression plus importante que celle observée lorsque le paclitaxel est administré avant le cisplatine. Chez les patients recevant du cisplatine avant le paclitaxel, une diminution de 33 % de la clairance du paclitaxel est observée. Les patients traités par paclitaxel et cisplatine peuvent présenter un risque accru d'insuffisance rénale par rapport au cisplatine seul dans les cancers gynécologiques.

Doxorubicine

Les effets liés à la séquence caractérisés par des épisodes de neutropénie et de stomatite plus profonds ont été observés avec l'utilisation combinée du paclitaxel et de la doxorubicine lorsque le paclitaxel était administré avant la doxorubicine et en utilisant des temps de perfusion plus longs que ceux recommandés (paclitaxel administré sur 24 heures ; doxorubicine administrée sur 48 heures). Les concentrations plasmatiques de la doxorubicine (et son métabolite actif le doxorubicinol) peuvent être augmentées lorsque le paclitaxel est associé à la doxorubicine et qu'ils sont administrés plus rapidement. Le paclitaxel pour le traitement initial du cancer du sein métastatique doit être administré 24 heures après la doxorubicine (voir rubrique 4.2). Toutefois, les données issues d'un essai utilisant la doxorubicine en bolus et la perfusion de paclitaxel de 3 heures n'ont révélé aucun effet lié à la séquence sur le profil de toxicité.

Cimétidine

La clairance du paclitaxel n'est pas affectée par la prémédication par cimétidine.

Médicaments métabolisés dans le foie

Le métabolisme du paclitaxel est catalysé, en partie, par les isoenzymes CYP2C8 et CYP3A4 du cytochrome P450. Des études cliniques ont démontré que le métabolisme du paclitaxel médié par le CYP2C8, en 6 α -hydroxypaclitaxel, constitue la principale voie métabolique chez l'Homme. L'administration simultanée de kétoconazole, un puissant inhibiteur connu du CYP3A4, n'inhibe pas l'élimination du paclitaxel chez les patients ; ainsi, les deux médicaments peuvent être administrés ensemble sans ajustement posologique. Les données supplémentaires sur le potentiel d'interactions médicamenteuses entre le paclitaxel et les substrats/inhibiteurs du CYP2C8 et du CYP3A4 sont limitées. Par conséquent, la prudence s'impose lors de l'administration du paclitaxel en même temps que des médicaments connus pour inhiber (par exemple, érythromycine, fluoxétine, gemfibrozil, déférasirox, triméthoprime) ou induire (par exemple, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, éfavirenz, névirapine, millepertuis) soit le CYP2C8 soit le CYP3A4.

Au cours de l'essai clinique portant sur le paclitaxel en association avec le trastuzumab (Herceptin), les concentrations résiduelles sériques moyennes de trastuzumab étaient systématiquement 1,5 fois plus élevées que les concentrations sériques de trastuzumab en association avec l'anthracycline plus cyclophosphamide (AC).

L'incidence des événements indésirables d'arthralgie ou de myalgie associés au paclitaxel semble être plus élevée chez les patients traités simultanément par filgrastim (facteur de croissance granulocytaire ; G-CSF).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Effets sur la fertilité

Après un traitement par paclitaxel administré par voie intraveineuse à une dose de 1 mg/kg (6 mg/m²), les rats ont présenté une baisse de la fertilité et une toxicité chez les ratons à naître. Le paclitaxel administré par voie intraveineuse à des lapins pendant l'organogenèse à une dose de 3 mg/kg (33 mg/m²) s'est avéré toxique pour la mère et le fœtus.

Infertilité chez la femme et l'homme

D'après les résultats d'études menées sur les animaux, ANZATAX est susceptible d'altérer la fertilité des femmes et des hommes en âge de procréer.

Utilisation pendant la grossesse – Catégorie D

Le paclitaxel est un agent cytotoxique qui est capable de provoquer un avortement spontané, la perte du fœtus, ainsi que des anomalies congénitales et qui est susceptible de nuire au fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Des études ont démontré que le paclitaxel était toxique pour les embryons et les fœtus chez les lapins à une dose intraveineuse de 3 mg/kg (33 mg/m²) administrée lors de l'organogenèse. Le paclitaxel est toxique pour les fœtus de rat à une dose de 1 mg/kg (6 mg/m²) et a induit une faible fertilité et une toxicité fœtale chez les rats. L'examen a révélé qu'aucune altération excessive externe, des tissus mous ou du squelette n'est survenue. Il n'existe aucune étude concernant les femmes enceintes. Il est nécessaire de faire un test de grossesse aux femmes en âge de procréer avant de débiter le traitement par ANZATAX. Il doit être vivement recommandé à ces femmes d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement et

pendant encore au moins six mois après l'administration de la dernière dose d'ANZATAX. Si le paclitaxel est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte au cours de ce traitement, elle devra être avertie des risques potentiels.

Femmes et hommes en âge de procréer

Hommes

D'après les résultats d'études portant sur la toxicité génétique et la reproduction animale, il est nécessaire de recommander aux hommes l'utilisation d'une contraception efficace afin d'éviter de concevoir un enfant pendant le traitement et pendant au moins trois mois après l'administration de la dernière dose d'ANZATAX.

Femmes

Il faut recommander aux femmes en âge de procréer l'utilisation d'une contraception efficace afin d'éviter de devenir enceinte durant le traitement et pendant au moins six mois après l'administration de la dernière dose d'ANZATAX.

Utilisation pendant l'allaitement

On ne sait pas si le paclitaxel est excrété dans le lait maternel humain. Les observations obtenues à partir de nombreux médicaments suggèrent que le paclitaxel pourrait être excrété dans le lait maternel, sans que cela ne soit étayé par aucune preuve. Étant donné que les nourrissons qui reçoivent ce médicament peuvent présenter des effets indésirables graves, l'allaitement doit être interrompu chez les mères recevant ce traitement.

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

Les effets de ce médicament sur l'aptitude d'une personne à conduire et à utiliser des machines n'ont pas été évalués dans le cadre de son enregistrement. Les patients doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines tant qu'ils ne sont pas sûrs que le paclitaxel n'affecte pas négativement ces aptitudes. Il convient de noter que le paclitaxel contient de l'éthanol.

4.8 Effets indésirables

Les éléments suivants se basent sur l'expérience de 812 patients traités dans des essais cliniques de phase II et III. La fréquence et la sévérité des effets indésirables sont généralement similaires entre les patients recevant du paclitaxel pour le traitement du cancer de l'ovaire, du sein ou du poumon. Aucun des effets observés n'a été clairement influencé par l'âge. Sauf indication contraire, les chiffres en pourcentage, lorsqu'ils sont donnés, reposent sur l'incidence observée lors de l'utilisation du schéma posologique recommandé. Si d'autres schémas sont utilisés, l'incidence de l'effet indésirable peut être plus élevée.

L'innocuité de l'association paclitaxel/platine a été étudiée au cours d'un vaste essai randomisé portant sur le cancer de l'ovaire et au cours de deux essais de phase III portant sur le CBNPC. Sauf indication contraire, l'association du paclitaxel avec des agents à base de platine n'a entraîné aucun changement cliniquement pertinent du profil de sécurité du paclitaxel en monothérapie.

Les effets indésirables signalés étaient ceux qui survenaient pendant ou après la première

cure de traitement. Dans la mesure du possible, ces effets ont été regroupés par fréquence selon les critères suivants.

Très fréquent : $\geq 1/10$

Fréquent : $\geq 1/100$ et $< 1/10$

Peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$

Rare : $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$

Très rare : $< 1/10\ 000$

Effets cardiovasculaires

Très fréquent : hypotension.

Fréquent : bradycardie ; anomalies à l'ECG (repolarisation non spécifique et tachycardie sinusale).

Peu fréquent : anomalies à l'ECG (battements prématurés), cardiomyopathie.

Rare : infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive (survenant généralement chez les patients ayant reçu une autre chimiothérapie, notamment des anthracyclines).

Six événements cardiovasculaires sévères probablement liés à l'administration du paclitaxel sont survenus, y compris une tachycardie ventriculaire asymptomatique, une tachycardie avec bigéminie, un bloc auriculo-ventriculaire (2 patients) et des épisodes de syncope (2 patients - un cas associé à une hypotension sévère et un autre à une sténose coronaire d'issue fatale). Des réactions hypotensives sévères ont été associées à des réactions d'hypersensibilité graves et ont nécessité une intervention. Une insuffisance cardiaque et une bradycardie sinusale ont également été observées.

Effets hématologiques

Très fréquent : myélosuppression, thrombopénie, leucopénie, fièvre, saignement, anémie ; neutropénie (dans l'ensemble, 52 % des patients ont présenté une neutropénie sévère de grade IV et 56 % une neutropénie sévère de grade III/IV pendant la première cure. Le nadir des neutrophiles a été observé à une médiane de 11 jours après l'administration du paclitaxel).

Fréquent : neutropénie fébrile (associée à un épisode infectieux, notamment une infection des voies urinaires ou une infection des voies aériennes supérieures).

Rare : cinq épisodes septiques, associés à une neutropénie sévère attribuable à l'administration du paclitaxel, ont été d'évolution fatale.

Les patients ayant préalablement reçu une radiothérapie ou un traitement par cisplatine présentent une myélosuppression plus fréquente et généralement plus sévère (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Affections hépatobiliaires

Très fréquent : augmentation du taux de phosphatase alcaline ; élévation du taux d'AST ;

élévation du taux d'ALT.

Fréquent : élévation du taux de bilirubine.

Rare : nécrose hépatique (d'issue fatale) ; encéphalopathie hépatique (d'issue fatale).

Hypersensibilité

Très fréquent : bouffées vasomotrices ; éruption cutanée.

Fréquent : dyspnée ; hypotension ; douleurs thoraciques ; tachycardie.

Peu fréquent : des réactions d'hypersensibilité importantes nécessitant un traitement (par exemple, hypotension, œdème angioneurotique, bronchospasme, détresse respiratoire, urticaire généralisée, œdème, douleurs dorsales, douleurs aux extrémités, frissons, diaphorèse).

Infections et infestations

Très fréquent : infection

Peu fréquent : choc septique

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : nausées ; vomissements ; diarrhée ; mucite (à la dose recommandée, ces manifestations étaient généralement légères à modérées).

Rare : perforation intestinale (plusieurs cas de perforation intestinale ont été associés à des patients recevant du paclitaxel. Chez les patients recevant du paclitaxel et se plaignant de douleurs abdominales accompagnées d'autres signes et symptômes, une perforation intestinale doit être exclue).

Une entérocolite neutropénique a été rapportée.

Affections vasculaires

Très fréquent : hypotension

Peu fréquent : hypertension, thrombose, thrombophlébite

Affections musculo-squelettiques

Très fréquent : arthralgie ; myalgie (les symptômes étaient habituellement transitoires deux à trois jours après l'administration de paclitaxel et ont disparu après quelques jours).

Événements neurologiques

Très fréquent : neuropathie périphérique (une neuropathie périphérique survient et est dose-dépendante chez 60 % des patients présentant une toxicité de grade I, chez 10 % de ceux présentant une toxicité de grade II et chez 2 % de ceux présentant une toxicité de grade III aux doses recommandées. À des doses plus élevées, une neuropathie a été observée chez 87 % des patients. La sévérité des symptômes a également augmenté avec la dose ; 4 % des patients ont présenté des symptômes sévères à la dose recommandée *versus* 10 % à des doses plus élevées. Des symptômes neurologiques peuvent survenir après la première cure de traitement et les symptômes peuvent s'aggraver avec une exposition croissante au

paclitaxel. La neuropathie périphérique a constitué la cause de l'arrêt du paclitaxel chez 2 % des patients. Les symptômes sensoriels se sont généralement améliorés ou résolus dans les mois suivant l'arrêt du paclitaxel).

Rare : troubles du nerf optique et/ou troubles visuels (scotome scintillant), en particulier chez les patients ayant reçu des doses supérieures à celles recommandées ; ces effets ont généralement été réversibles ; neuropathie motrice entraînant une faiblesse distale mineure et neuropathie autonome entraînant un iléus paralytique et une hypotension orthostatique.

Peau et tissu conjonctif

Très fréquent : alopecie.

Rare : modifications (transitoires et bénignes) des ongles et de la peau ; dermatite de rappel de rayonnement ; dermatite de rappel.

Au niveau local : après administration par voie intraveineuse, une phlébite a été rapportée. Une extravasation induisant un œdème, des douleurs, un érythème et une induration a été rapportée. L'extravasation peut parfois entraîner une cellulite. Une décoloration de la peau peut également survenir.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : réactions au site d'injection (y compris œdème localisé, douleurs, érythème, induration). L'extravasation peut parfois entraîner une cellulite.

Les réactions au site d'injection, y compris les réactions secondaires à l'extravasation, étaient généralement légères et se traduisaient par un érythème, une sensibilité, une décoloration de la peau ou un gonflement au site d'injection. Ces réactions ont été plus fréquemment observées avec la perfusion de 24 heures qu'avec la perfusion de 3 heures. Une récurrence de réactions cutanées sur un site d'extravasation antérieure à la suite de l'administration de paclitaxel sur un site différent, c'est-à-dire, « de rappel », a été rarement rapportée.

Des rares signalements d'événements plus sévères tels que la phlébite, la cellulite, l'induration, l'exfoliation cutanée, la nécrose et la fibrose ont été reçus dans le cadre de la surveillance continue de la sécurité d'emploi du paclitaxel. Dans certains cas, la survenue d'une réaction au site d'injection a été observée lors d'une perfusion prolongée ou a été retardée d'une semaine à dix jours.

Aucun traitement spécifique pour les réactions d'extravasation n'est connu à l'heure actuelle. Compte tenu de la possibilité d'extravasation, il est conseillé de surveiller de près le site de perfusion en vue d'une éventuelle infiltration pendant l'administration du médicament.

Une pneumopathie radique a été rapportée chez des patients traités de manière concomitante par radiothérapie.

Expérience post-AMM

Les autres effets indésirables suivants ont été identifiés après la commercialisation du paclitaxel. Ces effets étant signalés volontairement par un nombre de patients non connu, il n'est pas toujours possible d'estimer avec fiabilité leur fréquence ou d'établir une relation de causalité avec l'exposition au médicament.

Infections et infestations :

Pneumonie, sepsis.

Affections cardiaques :

Fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche, insuffisance ventriculaire.

Affections hématologiques :

Leucémie myéloblastique aiguë, syndrome myélodysplasique.

Affections du système immunitaire :

Réactions anaphylactiques (d'issue fatale), choc anaphylactique, hypersensibilité croisée entre ANZATAX et d'autres taxanes signalées.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Anorexie, syndrome de lyse tumorale.

Affections psychiatriques :

État confusionnel.

Affections vasculaires :

Choc.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Dyspnée, épanchement pleural, insuffisance respiratoire, pneumonie interstitielle, fibrose du poumon, embolie pulmonaire, toux.

Affections gastro-intestinales :

Occlusion intestinale, perforation intestinale, colite ischémique, pancréatite, thrombose mésentérique, colite pseudomembraneuse, œsophagite, constipation, ascite.

Affections neurologiques :

Neuropathie autonome (entraînant un iléus paralytique et une hypotension orthostatique), épilepsie type « grand mal », convulsions, encéphalopathie, sensations vertigineuses, céphalées, ataxie, paresthésie, hyperesthésie.

Affections oculaires :

Photopsie, présence de corps flottants dans les yeux, œdème cystoïde maculaire, œdème maculaire.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

Perte auditive, acouphènes, vertige, ototoxicité.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique, érythème polymorphe, dermatite

exfoliatrice, urticaire, onycholyse (les patients sous traitement doivent porter une protection solaire sur les mains et les pieds), prurit, éruption cutanée, érythème, phlébite, cellulite, exfoliation cutanée, nécrose, fibrose, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Lupus érythémateux systémique, sclérodermie.

Investigations :

Augmentation de la créatinine sanguine.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Asthénie, malaise, pyrexie, déshydratation, œdème.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après enregistrement 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 Centre national de pharmacovigilance ou sécurité du médicament Pfizer Tunisia.

4.9 Surdosage

Actuellement, il n'existe pas de traitement spécifique d'un surdosage de paclitaxel. En cas de surdosage, le patient doit être étroitement surveillé. Les conséquences probables d'un surdosage sont une mucite, une myélosuppression sévère et une neurotoxicité périphérique et le traitement doit être un traitement de soutien. Les cas de surdosage chez les patients pédiatriques peuvent être associés à une toxicité aiguë à l'éthanol. Le traitement est symptomatique et de soutien.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Mécanisme d'action

Le paclitaxel est un agent antinéoplasique anti-microtubules. Il favorise l'assemblage en microtubules en améliorant la polymérisation de la tubuline, la sous-unité protéique des microtubules du fuseau mitotique et ce, même en l'absence des médiateurs normalement nécessaires à l'assemblage des microtubules (par exemple, le guanosine triphosphate [GTP]), induisant ainsi la formation de microtubules stables et non fonctionnels. Alors que le mécanisme d'action précis du médicament n'est pas complètement connu, le paclitaxel perturbe l'équilibre dynamique dans le système des microtubules et bloque les cellules pendant la phase G2 tardive et la phase M du cycle cellulaire, inhibant la réplication cellulaire et affectant le fonctionnement du tissu nerveux.

Essais cliniques

Aucune donnée disponible.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Une fois le paclitaxel administré par voie intraveineuse, ses concentrations plasmatiques diminuent de façon biphasique.

La première phase montre un déclin rapide représentant la distribution du paclitaxel vers le compartiment périphérique et l'élimination. Cette phase initiale est suivie d'une élimination relativement lente du paclitaxel du compartiment périphérique.

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre après la perfusion d'une dose unique de 135 et 175 mg/m² variait entre 198 et 688 L/m², indiquant une large distribution extravasculaire et/ou fixation tissulaire.

La liaison du paclitaxel aux protéines sériques est de 89 % après une perfusion de trois heures de 175 mg/m² de paclitaxel.

Métabolisme

On estime que le foie constitue le principal site de métabolisme du paclitaxel.

Excrétion

Chez les patients traités avec des doses de 135 et 175 mg/m² administrées par perfusion de 3 et 24 heures, la demi-vie terminale moyenne variait entre 3,0 et 52,7 heures et la clairance corporelle totale entre 11,6 et 24,0 L/heure/m².

Après des perfusions de trois heures de 175 mg/m², la demi-vie terminale moyenne était estimée à 9,9 heures ; la clairance corporelle totale moyenne était de 12,4 L/heure/m².

Les valeurs moyennes de récupération urinaire cumulée du paclitaxel sous forme inchangée ont été rapportées comme étant comprises entre 1,8 % et 12,6 % de la dose.

5.3 Données de sécurité préclinique

Génotoxicité

Les études *in vitro* (anomalies chromosomiques dans les lymphocytes humains) et *in vivo* (test du micronoyau chez la souris) menées chez les mammifères ont démontré que le paclitaxel était mutagène. Cependant, ni le test d'Ames ni l'essai de mutation génique CHO/HGPRT n'ont mis en évidence un effet mutagène du paclitaxel.

Carcinogénicité

Aucune étude n'a examiné le potentiel carcinogène du paclitaxel mais des médicaments similaires au paclitaxel sont des substances cancérigènes.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique anhydre, macrogolglycerol ricinoleate, éthanol.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

ANZATAX, solution à diluer pour perfusion est disponible en boîtes individuelles dans les présentations suivantes :

Flacons d'ANZATAX, solution à diluer pour perfusion de 30 mg/5 mL

Flacons d'ANZATAX, solution à diluer pour perfusion de 150 mg/25 mL

6.6 Précautions particulières d'élimination

Les directives publiées relatives aux procédures en vue de la manipulation et de l'élimination appropriées des médicaments cytotoxiques doivent être respectées.

Des précautions doivent être prises lors de la manipulation de produits cytostatiques. Pour éviter toute exposition au médicament, suivez toujours les étapes mentionnées. Cela comprend l'utilisation d'un équipement approprié, le port de gants et le lavage des mains à l'eau et au savon après la manipulation de ces produits.

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

Hospira Australia PTY

Lexia Place, Mulgrave, Victoria, 3170, Australie

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

ANZATAX 150mg/25ml. B.1 Flacon : 11413012H

ANZATAX 30mg/5ml. B. 1 Flacon: 11413011H

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

Date de première autorisation : 01-08-2008

Date de dernier renouvellement : 01-08-2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

24 septembre 2020

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A.