

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Apexelsin 5 mg/mL poudre pour dispersion pour perfusion.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque flacon contient 100 mg de paclitaxel dans une formulation de nanoparticules liées à l'albumine.

Après reconstitution, chaque mL de dispersion contient 5 mg de paclitaxel dans une formulation de nanoparticules liées à l'albumine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre pour dispersion pour perfusion.

La dispersion reconstituée a un pH compris entre 6,0 et 7,5 et une osmolalité de 300 à 360 mOsm/kg. Le produit est poudre lyophilisée compacte à fine, de couleur blanche tirant sur le jaune.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Apexelsin est indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique, chez les patients adultes en échec du traitement de première ligne du cancer métastaté, et pour qui le traitement standard incluant une anthracycline n'est pas indiqué (voir rubrique 4.4).

Apexelsin en association avec la gemcitabine est indiqué dans le traitement de première ligne de l'adénocarcinome du pancréas métastatique chez les patients adultes.

Apexelsin en association avec le carboplatine est indiqué dans le traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules chez les patients adultes qui ne sont pas candidats à une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Apexelsin ne doit être administré que sous la responsabilité d'un oncologue qualifié au sein d'une unité spécialisée dans l'administration d'agents cytotoxiques. Il ne doit pas être remplacé par d'autres formulations de paclitaxel ou être utilisé à leur place.

#### Posologie

##### Cancer du sein

La dose recommandée d'Apexelsin est de 260 mg/m<sup>2</sup> administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines.

##### *Adaptations de la dose au cours du traitement du cancer du sein*

Les patients présentant une neutropénie sévère (taux de neutrophiles < 500/mm<sup>3</sup> pendant au moins une semaine) ou d'une neuropathie sensitive sévère au cours du traitement par Apexelsin devront recevoir une dose réduite à 220 mg/m<sup>2</sup> pour la suite du traitement. Suite à la récurrence d'une neutropénie sévère ou d'une neuropathie sensitive sévère, la dose sera à nouveau réduite à 180 mg/m<sup>2</sup>. Apexelsin ne doit

pas être administré avant que le taux de neutrophiles ne redevienne  $> 1\,500/\text{mm}^3$ . Pour les neuropathies sensibles de grade 3, le traitement sera suspendu jusqu'à ce que la neuropathie régresse au grade 1 ou 2, et la dose administrée sera réduite pour l'ensemble des cures suivantes.

#### Adénocarcinome du pancréas

La dose recommandée d'Apexelsin en association avec la gemcitabine est de  $125\text{ mg}/\text{m}^2$  administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. La dose concomitante recommandée de gemcitabine est de  $1\,000\text{ mg}/\text{m}^2$  administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes immédiatement après la fin de l'administration d'Apexelsin les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours.

#### *Adaptations de la dose au cours du traitement de l'adénocarcinome du pancréas*

**Tableau 1 : Réductions de doses chez les patients présentant un adénocarcinome du pancréas**

Palier de dose	Dose d'Apexelsin ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )	Dose de gemcitabine ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )
Pleine dose	125	1 000
1 <sup>re</sup> réduction de dose	100	800
2 <sup>e</sup> réduction de dose	75	600
Si une réduction supplémentaire de la dose est nécessaire	Arrêter le traitement	Arrêter le traitement

**Tableau 2 : Modifications de doses en cas de neutropénie et/ou de thrombopénie au début d'un cycle ou pendant un cycle chez les patients présentant un adénocarcinome du pancréas**

Cycle ou pendant un cycle chez les patients présentant un adénocarcinome du pancréas					
Jour du cycle	Taux de PNN (cellules/mm <sup>3</sup> )		Taux de plaquettes (cellules/mm <sup>3</sup> )	Dose d'Apexelsin	Dose de gemcitabine
Jour 1	< 1 500	OU	< 100 000	Différer le traitement jusqu'à la récupération	
Jour 8	≥ 500 mais < 1 000	OU	≥ 50 000 mais < 75 000	Réduire les doses d'un palier	
	< 500	OU	< 50 000	Interrompre le traitement	
Jour 15 : Si les doses du jour 8 ont été administrées sans modification :					
Jour 15	≥ 500 mais < 1 000	OU	≥ 50 000 mais < 75 000	Traiter aux doses du jour 8 puis administrer des facteurs de croissance leucocytaire OU Réduire les doses du jour 8 d'un palier	
	< 500	OU	< 50 000	Interrompre le traitement	
Jour 15 : Si les doses du jour 8 ont été réduites :					
Jour 15	≥ 1 000	ET	≥ 75 000	Revenir aux doses du jour 1 puis administrer des facteurs de croissance leucocytaire OU Traiter aux doses du jour 8	
	≥ 500 mais < 1 000	OU	≥ 50 000 mais < 75 000	Traiter aux doses du jour 8 puis administrer des facteurs de croissance leucocytaire OU Réduire les doses du jour 8 d'un palier	
	< 500	OU	< 50 000	Interrompre le traitement	

Jour du cycle	Taux de PNN (cellules/mm <sup>3</sup> )		Taux de plaquettes (cellules/mm <sup>3</sup> )	Dose d'Apexelsin	Dose de gemcitabine
<b>Jour 15 : Si l'administration du traitement a été suspendue le jour 8 :</b>					
<b>Jour 15</b>	$\geq 1\ 000$	ET	$\geq 75\ 000$	Revenir aux doses du jour 1 puis administrer des facteurs de croissance leucocytaire OU Réduire les doses du jour 1 d'un palier	
	$\geq 500$ mais $< 1\ 000$	OU	$\geq 50\ 000$ mais $< 75\ 000$	Réduire d'un palier de dose puis administrer des facteurs de croissance leucocytaire OU Réduire les doses du jour 1 de deux paliers	
	$< 500$	OU	$< 50\ 000$	Interrompre le traitement	

Abréviation : PNN = polynucléaires neutrophiles

**Tableau 3 : Modifications de doses en cas d'autres effets indésirables chez les patients présentant un adénocarcinome du pancréas**

Effet indésirable (EI)	Dose d'Apexelsin	Dose de gemcitabine
<b>Neutropénie fébrile :</b> grade 3 ou 4	Interrompre le traitement jusqu'à résolution de la fièvre et taux de PNN $\geq 1\ 500$ ; reprendre le traitement au palier de dose immédiatement inférieur <sup>a</sup>	
<b>Neuropathie périphérique :</b> grade 3 ou 4	Interrompre le traitement jusqu'à régression au grade $\leq 1$ ; reprendre le traitement au palier de dose immédiatement inférieur <sup>a</sup>	Traiter à la même dose
<b>Toxicité cutanée :</b> grade 2 ou 3	Diminuer au palier de dose immédiatement inférieur <sup>a</sup> ; si l'EI persiste, arrêter le traitement	
<b>Toxicité gastrointestinale :</b> Mucite ou diarrhée de grade 3	Interrompre le traitement jusqu'à régression au grade $\leq 1$ ; reprendre le traitement au palier de dose immédiatement inférieur <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> Voir le tableau 1 pour les réductions de doses.

#### Cancer bronchique non à petites cellules

La dose recommandée d'Apexelsin est de 100 mg/m<sup>2</sup> administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 21 jours. La dose recommandée de carboplatine est AUC = 6 mg•min/mL, seulement le jour 1 de chaque cycle de 21 jours, immédiatement après la fin de l'administration d'Apexelsin.

#### Adaptations de la dose au cours du traitement du cancer bronchique non à petites cellules

Apexelsin ne doit être administré le jour 1 d'un cycle que si le taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) est  $\geq 1\ 500$  /mm<sup>3</sup> et le taux de plaquettes  $\geq 100\ 000$  /mm<sup>3</sup>. Pour chaque administration hebdomadaire ultérieure d'Apexelsin, les patients doivent avoir un taux de PNN  $\geq 500$ /mm<sup>3</sup> et un taux de plaquettes  $> 50\ 000$ /mm<sup>3</sup> sinon le traitement doit être suspendu jusqu'à la récupération. Après récupération des taux, reprendre le traitement la semaine suivante conformément aux critères présentés dans le tableau 4. La dose suivante ne doit être réduite que si les critères présentés dans le tableau 4 sont remplis.

**Tableau 4 : Réductions de dose en cas de toxicités hématologiques chez les patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules**

Toxicité hématologique	Survenue	Dose d'Apexelsin (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	Dose de carboplatine (AUC mg•min/mL) <sup>1</sup>
Nadir des PNN < 500/mm <sup>3</sup> avec fièvre neutropénique > 38 °C OU Report du prochain cycle en raison d'une neutropénie persistante <sup>2</sup> (Nadir des PNN < 1 500/mm <sup>3</sup> ) OU Nadir des PNN < 500/mm <sup>3</sup> pendant > 1 semaine	Première	75	4,5
	Deuxième	50	3,0
	Troisième	Arrêter le traitement	
Nadir des plaquettes < 50 000/mm <sup>3</sup>	Première	75	4,5
	Deuxième	Arrêter le traitement	

<sup>1</sup> Le jour 1 du cycle de 21 jours, réduire simultanément les doses d'Apexelsin et de carboplatine. Le jour 8 ou le jour 15 du cycle de 21 jours, réduire la dose d'Apexelsin ; réduire la dose de carboplatine lors du cycle suivant.

<sup>2</sup> Pendant 7 jours au maximum après la dose programmée du jour 1 du prochain cycle.

En cas de toxicité cutanée de grade 2 ou 3, de diarrhée de grade 3 ou de mucite de grade 3, interrompre le traitement jusqu'à la régression de la toxicité à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement conformément aux recommandations figurant dans le tableau 5. En cas de neuropathie périphérique de grade ≥ 3, interrompre le traitement jusqu'à la régression de la neuropathie à un grade ≤ 1. Le traitement pourra être repris au palier de dose immédiatement inférieur lors des cycles suivants, conformément aux recommandations figurant dans le tableau 5. Pour toute autre toxicité non hématologique de grade 3 ou 4, interrompre le traitement jusqu'à la régression de la toxicité à un grade ≤ 2, puis reprendre le traitement conformément aux recommandations figurant dans le tableau 5.

**Tableau 5 : Réductions de dose en cas de toxicités non hématologiques chez les patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules**

Toxicité non hématologique	Survenue	Dose d'Apexelsin (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	Dose de carboplatine (AUC mg•min/mL) <sup>1</sup>
Toxicité cutanée de grade 2 ou 3 Diarrhée de grade 3 Mucite de grade 3 Neuropathie périphérique de grade ≥ 3 Toute autre toxicité non hématologique de grade 3 ou 4	Première	75	4,5
	Deuxième	50	3,0
	Troisième	Arrêter le traitement	
Toxicité cutanée, diarrhée ou mucite de grade 4	Première	Arrêter le traitement	

<sup>1</sup> Le jour 1 du cycle de 21 jours, réduire simultanément les doses d'Apexelsin et de carboplatine. Le jour 8 ou le jour 15 du cycle de 21 jours, réduire la dose d'Apexelsin ; réduire la dose de carboplatine lors du cycle suivant.

#### Populations particulières

##### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1 et ≤ 1,5 x LNS et aspartate aminotransférase [ASAT] ≤ 10 x LNS), quelle que soit l'indication. Ces patients doivent être traités aux mêmes doses que ceux ayant une fonction hépatique normale.

Chez les patients présentant un cancer du sein métastatique ou un cancer bronchique non à petites cellules atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (bilirubine totale > 1,5 et ≤ 5 x LNS et ASAT ≤ 10 x LNS), une réduction de 20 % de la dose est recommandée. La dose réduite pourra être augmentée à la dose utilisée chez les patients ayant une fonction hépatique normale si le patient tolère

le traitement pendant au moins deux cycles (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les patients présentant un adénocarcinome du pancréas métastatique atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère, les données sont insuffisantes pour permettre des recommandations posologiques (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les patients ayant un taux de bilirubine totale  $> 5 \times \text{LNS}$  ou d'ASAT  $> 10 \times \text{LNS}$ , les données sont insuffisantes pour permettre des recommandations posologiques, quelle que soit l'indication (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Insuffisance rénale*

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose initiale d'Apexelsin chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine estimée  $\geq 30$  et  $< 90$  mL/min). Il n'existe pas de données suffisantes pour recommander une adaptation de la dose d'Apexelsin chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou terminale (clairance de la créatinine estimée  $< 30$  mL/min) (voir rubrique 5.2).

#### *Sujets âgés*

Aucune réduction de dose supplémentaire, autre que les réductions indiquées pour tous les patients, n'est recommandée chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Chez les 229 patients ayant reçu des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en monothérapie dans le traitement d'un cancer du sein dans l'étude randomisée, 13 % étaient âgés d'au moins 65 ans et  $< 2$  % étaient âgés de 75 ans et plus. Aucune toxicité n'a été observée plus fréquemment chez les patients âgés d'au moins 65 ans ayant reçu des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine. Cependant, une analyse ultérieure portant sur 981 patients recevant des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en monothérapie pour un cancer du sein métastatique, dont 15 % étaient âgés de  $\geq 65$  ans et 2 % de  $\geq 75$  ans, a montré une incidence plus élevée d'épistaxis, de diarrhée, de déshydratation, de fatigue et d'œdème périphérique chez les patients âgés de  $\geq 65$  ans.

Chez les 421 patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas ayant reçu des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en association avec la gemcitabine dans l'étude randomisée, 41 % étaient âgés de 65 ans et plus et 10 % étaient âgés de 75 ans et plus. Chez les patients âgés de 75 ans et plus ayant reçu des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine et la gemcitabine, il a été observé une incidence plus élevée d'effets indésirables graves et d'effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). Les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas âgés de 75 ans et plus doivent être évalués soigneusement avant d'envisager le traitement (voir rubrique 4.4).

Chez les 514 patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules ayant reçu des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en association avec le carboplatine dans l'étude randomisée, 31 % étaient âgés de 65 ans et plus et 3,5 % étaient âgés de 75 ans et plus. Les événements d'aplasie médullaire, de neuropathie périphérique et les arthralgies ont été plus fréquents chez les patients âgés de 65 ans et plus que chez les patients de moins de 65 ans. Les données sur l'utilisation de nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en association avec le carboplatine chez les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées.

Une modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique utilisant les données de 125 patients présentant des tumeurs solides avancées indiquent que les patients âgés de  $\geq 65$  ans peuvent être plus susceptibles de développer une neutropénie pendant le premier cycle de traitement.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine chez les enfants et adolescents âgés de 0 à moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Il n'existe pas d'utilisation justifiée de nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine dans la population pédiatrique pour l'indication du cancer du sein métastatique, de

l'adénocarcinome du pancréas métastatique ou du cancer bronchique non à petites cellules.

### Mode d'administration

Apexelsin est destiné à une administration par voie intraveineuse. Administrer la dispersion reconstituée d'Apexelsin par voie intraveineuse, à l'aide d'un set de perfusion muni d'un filtre de 15 µm. Après l'administration, il est recommandé de rincer la tubulure avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) afin de garantir l'administration de la dose complète.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Allaitement (voir la rubrique 4.6).

Patients dont le taux de neutrophiles avant traitement est  $< 1\,500/\text{mm}^3$ .

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Apexelsin est une formulation de nanoparticules de paclitaxel-albumine pouvant avoir des propriétés pharmacologiques très différentes des autres formulations de paclitaxel (voir rubriques 5.1 et 5.2). Il ne doit pas être remplacé par d'autres formulations de paclitaxel ou être utilisé à leur place.

#### Hypersensibilité

De rares cas de réaction d'hypersensibilité sévère, dont de très rares réactions anaphylactiques d'évolution fatale, ont été rapportés. En cas de réaction d'hypersensibilité, ce médicament devra être immédiatement arrêté, un traitement symptomatique devra être mis en place et le patient ne devra pas être à nouveau exposé au paclitaxel.

#### Hématologie

Une aplasie médullaire (principalement une neutropénie) est fréquente sous nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine. La neutropénie est dose-dépendante et est une toxicité dose-limitante. Il est nécessaire d'effectuer une surveillance étroite de la numération sanguine tout au long du traitement par Apexelsin. Il convient de reprendre le traitement par Apexelsin uniquement si le taux de neutrophiles redevient  $> 1\,500/\text{mm}^3$  et le taux de plaquettes  $> 100\,000/\text{mm}^3$  (voir rubrique 4.2).

#### Neuropathie

Les neuropathies sensitives sont fréquentes sous nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine. Toutefois, des symptômes sévères se développent plus rarement. La survenue d'une neuropathie sensitive de grade 1 ou 2 ne nécessite généralement pas de réduction de dose. En cas d'apparition d'une neuropathie sensitive de grade 3 pendant le traitement par Apexelsin en monothérapie, le traitement sera suspendu jusqu'à la régression de la neuropathie à un grade 1 ou 2, et il est alors recommandé de réduire la dose pour toutes les cures suivantes d'Apexelsin (voir rubrique 4.2). En cas d'apparition d'une neuropathie périphérique de grade  $\geq 3$  pendant le traitement par Apexelsin en association avec la gemcitabine, l'administration d'Apexelsin doit être suspendue et le traitement par la gemcitabine poursuivi à la même dose. Le traitement par Apexelsin sera repris à dose réduite après résolution de la neuropathie périphérique au grade 0 ou 1 (voir rubrique 4.2). En cas d'apparition d'une neuropathie périphérique de grade  $\geq 3$  pendant le traitement par Apexelsin en association avec le carboplatine, le traitement doit être suspendu jusqu'à la régression de la neuropathie au grade 0 ou 1, et sera repris en réduisant la dose pour toutes les cures suivantes d'Apexelsin et de carboplatine (voir rubrique 4.2).

#### Septicémie

Une septicémie a été rapportée avec une incidence de 5 % chez les patients présentant ou non une neutropénie qui recevaient l'association Apexelsin – gemcitabine. Des complications liées au cancer du pancréas sous-jacent, en particulier une obstruction biliaire ou la présence d'un stent biliaire, ont

été identifiées comme étant des facteurs favorisant significatifs. Si un patient développe une fièvre (quel que soit le taux de neutrophiles), une antibiothérapie à large spectre doit être instaurée. En cas de neutropénie fébrile, l'administration d'Apexelsin et de gemcitabine doit être suspendue jusqu'à ce que la fièvre ait disparu et que le taux de neutrophiles soit  $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ , puis le traitement sera repris à doses réduites (voir rubrique 4.2).

#### Pneumopathie

Une pneumopathie est survenue chez 1 % des patients recevant des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en monothérapie et chez 4 % des patients recevant Apexelsin en association avec la gemcitabine. Tous les patients doivent être surveillés étroitement pour détecter des signes ou symptômes de pneumopathie. Si une pneumopathie est diagnostiquée et qu'une étiologie infectieuse est exclue, le traitement par Apexelsin et la gemcitabine doit être arrêté définitivement et un traitement et des mesures de soutien appropriés doivent être instaurés rapidement (voir rubrique 4.2).

#### Insuffisance hépatique

La toxicité du paclitaxel pouvant être accrue en cas d'insuffisance hépatique, il convient de se montrer prudent lors de l'administration d'Apexelsin à des patients insuffisants hépatiques. Les patients atteints d'une insuffisance hépatique présentent un risque accru de toxicité, particulièrement en termes de myélosuppression ; ces patients doivent être étroitement surveillés quant au risque de survenue d'une myélosuppression sévère.

Apexelsin n'est pas recommandé chez les patients ayant un taux de bilirubine totale  $> 5 \times \text{LNS}$  ou d'ASAT  $> 10 \times \text{LNS}$ . De plus, Apexelsin n'est pas recommandé chez les patients présentant un adénocarcinome du pancréas métastatique atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (bilirubine totale  $> 1,5 \times \text{LNS}$  et ASAT  $\leq 10 \times \text{LNS}$ ) (voir rubrique 5.2).

#### Cardiotoxicité

De rares cas d'insuffisance cardiaque congestive et de dysfonctionnement ventriculaire gauche ont été observés chez des individus recevant des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine. La plupart d'entre eux avaient été exposés au préalable à des médicaments cardiotoxiques, tels que les anthracyclines, ou présentaient une pathologie cardiaque sous-jacente. Par conséquent, les patients recevant Apexelsin doivent être étroitement surveillés par leur médecin quant au risque de survenue d'événements cardiaques.

#### Métastases du système nerveux central

L'efficacité et l'innocuité des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine chez les patients ayant des métastases au niveau du système nerveux central (SNC) n'ont pas été établies. Les métastases du SNC sont généralement mal contrôlées par la chimiothérapie systémique.

#### Symptômes gastro-intestinaux

Si les patients présentent des nausées, des vomissements et des diarrhées suite à l'administration d'Apexelsin, ils peuvent être traités avec des agents antiémétiques et antidiarrhéiques courants.

#### Affections oculaires

Des cas d'œdème maculaire cystoïde ont été rapportés chez des patients traités par Apexelsin. Les patients présentant des troubles de la vision doivent réaliser rapidement un examen ophtalmologique complet. En cas de diagnostic d'œdème maculaire cystoïde, le traitement par Apexelsin devra être arrêté et un traitement approprié devra être initié (voir rubrique 4.8).

#### Patients âgés de 75 ans et plus

Chez les patients âgés de 75 ans et plus, il n'a pas été démontré de bénéfice du traitement par Apexelsin en association à la gemcitabine par rapport à la gemcitabine en monothérapie. Chez les patients très âgés ( $\geq 75$  ans) ayant reçu Apexelsin et la gemcitabine, il a été observé une incidence plus élevée d'effets indésirables graves et d'effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement, incluant toxicités hématologiques, neuropathie périphérique, diminution de l'appétit et déshydratation. La capacité à tolérer Apexelsin en association avec la gemcitabine doit être évaluée soigneusement chez les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas âgés de 75 ans et plus, en prenant particulièrement en compte



l'indice de performance, les comorbidités et le risque accru d'infections (voir rubriques 4.2 et 4.8).

#### Autres

Bien que les données disponibles soient limitées, il n'a pas été démontré de bénéfice évident en termes d'allongement de la survie globale chez les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas ayant un taux de CA 19-9 normal avant le début du traitement par Apexelsin plus gemcitabine (voir rubrique 5.1).

L'erlotinib ne doit pas être administré de façon concomitante avec Apexelsin en association avec la gemcitabine (voir rubrique 4.5).

#### Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Le paclitaxel est partiellement métabolisé par les isoenzymes du cytochrome P450, CYP2C8 et CYP3A4 (voir rubrique 5.2). Par conséquent, en l'absence d'étude pharmacocinétique d'interactions médicamenteuses, il convient d'être prudent lors de l'administration de paclitaxel en association avec des médicaments inhibiteurs du CYP2C8 ou du CYP3A4 (kétoconazole et autres antifongiques imidazolés, érythromycine, fluoxétine, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidine, ritonavir, saquinavir, indinavir et nelfinavir), car la toxicité du paclitaxel peut augmenter étant donné l'augmentation de l'exposition au paclitaxel. L'administration de paclitaxel en association avec des médicaments inducteurs du CYP2C8 ou du CYP3A4 (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, éfavirenz, névirapine) n'est pas recommandée, car l'efficacité peut être compromise étant donné la diminution de l'exposition au paclitaxel.

Le paclitaxel et la gemcitabine n'ont pas de voie métabolique commune. La clairance du paclitaxel est due essentiellement au métabolisme par les CYP2C8 et CYP3A4 suivi d'une excrétion biliaire, tandis que la gemcitabine est inactivée par la cytidine désaminase puis excrétée par voie rénale. Les interactions pharmacocinétiques entre Apexelsin et la gemcitabine n'ont pas été étudiées chez l'homme.

Une étude pharmacocinétique a été menée avec des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine et le carboplatine chez des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules. Il n'a pas été observé d'interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes entre les nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine et le carboplatine.

Apexelsin est indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer du sein, en association avec la gemcitabine dans le traitement de l'adénocarcinome du pancréas ou en association avec le carboplatine dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (voir rubrique 4.1). Apexelsin ne doit pas être utilisé en association avec d'autres agents anti-cancéreux.

#### Population pédiatrique

Les études d'interaction ont uniquement été réalisées chez l'adulte.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Apexelsin et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement. Les hommes traités par Apexelsin doivent utiliser une méthode de contraception efficace et éviter de concevoir un enfant pendant la durée du traitement et jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement.

#### Grossesse

Il existe des données très limitées sur l'utilisation du paclitaxel chez la femme enceinte. Le paclitaxel est susceptible de provoquer des malformations graves pour l'enfant lorsqu'il est administré pendant la

grossesse. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Les femmes en âge de procréer doivent réaliser un test de grossesse avant de débiter le traitement avec Apexelsin. Apexelsin ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ni chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace, à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec le paclitaxel.

#### Allaitement

Le paclitaxel et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait de rates allaitantes (voir rubrique 5.3). On ne sait pas si le paclitaxel est excrété dans le lait maternel. Compte tenu des effets indésirables potentiels graves pour le nouveau-né allaité, Apexelsin est contre-indiqué pendant l'allaitement. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Apexelsin.

#### Fertilité

Les nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine sont responsables de stérilité chez les rats mâles (voir rubrique 5.3). Selon les résultats obtenus sur les animaux, la fertilité des hommes et des femmes peut être compromise. Avant de commencer un traitement par Apexelsin, il est conseillé aux patients de sexe masculin de se renseigner sur les procédures de conservation du sperme en raison du risque potentiel de stérilité irréversible lié au traitement.

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

Apexelsin a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Apexelsin peut provoquer des effets indésirables tels que la fatigue (très fréquente) et des vertiges (fréquents) qui peuvent affecter la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il faut conseiller aux patients de ne pas conduire de véhicules et de ne pas utiliser des machines s'ils se sentent fatigués ou pris de vertiges.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables cliniquement significatifs les plus fréquents associés aux nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine ont été une neutropénie, une neuropathie périphérique, des arthralgies/myalgies et des affections gastro- intestinales.

#### Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 6 dresse la liste des effets indésirables associés aux nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en monothérapie, toutes doses et indications confondues pendant des essais cliniques (N = 789), aux nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en association avec la gemcitabine pour le traitement de l'adénocarcinome pancréatique dans un essai clinique de phase III (N = 421), aux nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en association avec le carboplatine pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules dans un essai clinique de phase III (N = 514) et en utilisation post- commercialisation.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; 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.

**Tableau 6 : Effets indésirables signalés avec les nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine**

	<b>Monothérapie (N = 789)</b>	<b>Association à la gemcitabine (N = 421)</b>	<b>Association au carboplatine (N = 514)</b>
<b>Infections et infestations</b>			
<i>Fréquent :</i>	Infection, infection des voies urinaires, folliculite, infection des voies aériennes supérieures, candidiase, sinusite	Sepsis, pneumonie, candidose orale	Pneumonie, bronchite, infection des voies aériennes supérieures, infection des voies urinaires
<i>Peu fréquent :</i>	Sepsis <sup>1</sup> , sepsis neutropénique <sup>1</sup> , candidose orale, rhinopharyngite, cellulite, herpès, infection virale, zona, infection fongique, infection liée au cathéter, infection au site d'injection,		Sepsis, candidose orale
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (inclus kystes et polypes)</b>			
<i>Peu fréquent :</i>	Nécrose de la tumeur, douleur métastatique,		
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			
<i>Très fréquent :</i>	Aplasie médullaire, neutropénie, thrombopénie, anémie, leucopénie, lymphopénie	Neutropénie, thrombopénie, anémie	Neutropénie <sup>3</sup> , thrombopénie <sup>3</sup> , anémie <sup>3</sup> , leucopénie <sup>3</sup>
<i>Fréquent :</i>	Neutropénie fébrile	Pancytopénie	Neutropénie fébrile, lymphopénie
<i>Peu fréquent :</i>		Purpura thrombotique thrombocytopénique	pancytopénie
<i>Rare :</i>	Pancytopénie		
<b>Affections du système immunitaire</b>			
<i>Peu fréquent :</i>	Hypersensibilité		Hypersensibilité médicamenteuse, hypersensibilité
<i>Rare :</i>	Hypersensibilité sévère <sup>1</sup>		
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			
<i>Très fréquent :</i>	Anorexie	Déshydratation, appétit diminué, hypokaliémie	Appétit diminué
<i>Fréquent :</i>	Déshydratation, appétit diminué, hypokaliémie		Déshydratation
<i>Peu fréquent :</i>	Hypophosphatémie, rétention hydrique, hypoalbuminémie, polydipsie, hyperglycémie, hypocalcémie, hypoglycémie, hyponatrémie		
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Syndrome de lyse tumorale <sup>1</sup>		
<b>Affections psychiatriques</b>			
<i>Très fréquent :</i>		Dépression, insomnie	
<i>Fréquent :</i>	Dépression, insomnie, anxiété	Anxiété	Insomnie
<i>Peu fréquent :</i>	Impatiences		

	<b>Monothérapie (N = 789)</b>	<b>Association à la gemcitabine (N = 421)</b>	<b>Association au carboplatine (N = 514)</b>
<b>Affections du système nerveux</b>			
<i>Très fréquent :</i>	Neuropathie périphérique, neuropathie, hypoesthésie, paresthésie	Neuropathie périphérique, sensation vertigineuse, céphalées, dysgueusie	Neuropathie périphérique
<i>Fréquent :</i>	Neuropathie périphérique sensitive, sensation vertigineuse, neuropathie motrice périphérique, ataxie, céphalées, trouble sensoriel, somnolence, dysgueusie		Sensation vertigineuse, céphalées, dysgueusie
<i>Peu fréquent :</i>	Polyneuropathie, aréflexie, syncope, vertiges posturaux, dyskinésie, hyporéflexie, névralgie, douleur neuropathique, tremblements, perte de la sensibilité	Paralysie du septième nerf crânien	
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Paralysies multiples des nerfs crâniens <sup>1</sup>		
<b>Affections oculaires</b>			
<i>Fréquent :</i>	Vision trouble, augmentation de la sécrétion lacrymale, sécheresse oculaire, kératoconjonctivite sèche, madarose	Augmentation de la sécrétion lacrymale	Vision trouble
<i>Peu fréquent :</i>	Baisse de l'acuité visuelle, vision anormale, irritation oculaire, douleur oculaire, conjonctivite, perturbation visuelle, prurit de l'œil, kératite	Cedème cystoïde maculaire	
<i>Rare :</i>	Cedème cystoïde maculaire <sup>1</sup>		
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>			
<i>Fréquent :</i>	Vertige		
<i>Peu fréquent :</i>	Acouphènes, douleur auriculaire		
<b>Affections cardiaques</b>			
<i>Fréquent :</i>	Arythmies, tachycardie, tachycardie supraventriculaire	Insuffisance cardiaque congestive, tachycardie	
<i>Rare :</i>	Arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, dysfonctionnement ventriculaire gauche, bloc auriculo-ventriculaire <sup>1</sup> , bradycardie		

	<b>Monothérapie (N = 789)</b>	<b>Association à la gemcitabine (N = 421)</b>	<b>Association au carboplatine (N = 514)</b>
<b>Affections vasculaires</b>			
<i>Fréquent :</i>	Hypertension, lymphoedème, bouffée congestive, bouffées de chaleur au visage et au cou	Hypotension, hypertension	Hypotension, hypertension
<i>Peu fréquent :</i>	Hypotension, hypotension orthostatique, froideur des extrémités	Bouffée congestive	Bouffée congestive
<i>Rare :</i>	Thrombose		
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			
<i>Très fréquent :</i>		Dyspnée, épistaxis, toux	Dyspnée
<i>Fréquent :</i>	Pneumopathie interstitielle <sup>2</sup> , dyspnée, épistaxis, douleur pharyngolaryngée, toux, rhinite, rhinorrhée	Pneumopathie inflammatoire, congestion nasale	Hémoptysie, épistaxis, toux
<i>Peu fréquent :</i>	Embolie pulmonaire, thromboembolie pulmonaire, épanchement pleural, dyspnée d'exercice, congestion sinusienne, murmure vésiculaire diminué, toux productive, rhinite allergique, enrouement, congestion nasale, sécheresse nasale, sibilances	Gorge sèche, sécheresse nasale	Pneumopathie inflammatoire
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Parésie des cordes vocales <sup>2</sup>		
<b>Affections gastro-intestinales</b>			
<i>Très fréquent :</i>	Diarrhées, vomissements, nausées, constipation, stomatite : :	Diarrhées, vomissements, nausées, constipation, douleur abdominale, douleur abdominale haute	Diarrhées, vomissements, nausées, constipation,
<i>Fréquent :</i>	Reflux gastro-œsophagien, dyspepsie, douleur abdominale, distension abdominale, douleur abdominale haute, hypoesthésie orale	Obstruction intestinale, colite, stomatite, bouche sèche	Stomatite, dyspepsie, dysphagie, douleur abdominale
<i>Peu fréquent :</i>	Hémorragie rectale, dysphagie, flatulence, glossodynie, sécheresse buccale, douleur gingivale, selles liquides, œsophagite, douleur abdominale basse, ulcération de la bouche, douleur buccale,		
<b>Affections hépatobiliaires</b>			
<i>Fréquent :</i>		Cholangite	Hyperbilirubinémie
<i>Peu fréquent :</i>	Hépatomégalie		

	<b>Monothérapie (N = 789)</b>	<b>Association à la gemcitabine (N = 421)</b>	<b>Association au carboplatine (N = 514)</b>
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
<i>Très fréquent :</i>	Alopécie, rash	Alopécie, rash	Alopécie, rash
<i>Fréquent :</i>	Prurit, sécheresse cutanée, trouble unguéal, érythème, altération de la couleur unguéale/pigmentation unguéale, hyperpigmentation cutanée, onycholyse, changements unguéaux	Prurit, sécheresse cutanée, trouble unguéal	Prurit, trouble unguéal
<i>Peu fréquent :</i>	Réaction de photosensibilité, urticaire, peau douloureuse, prurit généralisé, éruptions prurigineuses, troubles cutanés, troubles pigmentaires, hyperhidrose, onychomadèse, éruption érythémateuse, éruption généralisée, dermatite, sueurs nocturnes, éruption maculopapuleuse, vitiligo, hypotrichose, sensibilité du lit de l'ongle, gêne au niveau de l'ongle, éruption maculaire, éruption papulaire, lésions cutanées, œdème du visage		Exfoliation cutanée, dermatite allergique, urticaire
<i>Très rare :</i>	Syndrome de Stevens-Johnson <sup>1</sup> , nécrolyse épidermique toxique <sup>1</sup>		
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire <sup>1,4</sup> , sclérodémie <sup>1</sup>		
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>			
<i>Très fréquent :</i>	Arthralgie, myalgie	Arthralgie, myalgie, douleur des extrémités	Arthralgie, myalgie
<i>Fréquent :</i>	Dorsalgie, douleur des extrémités, douleur osseuse, crampes musculaires, douleur des membres	Faiblesse musculaire, douleur osseuse	Dorsalgie, douleur des extrémités, douleur musculo-squelettique
<i>Peu fréquent :</i>	Douleur de la paroi thoracique, faiblesse musculaire, douleur dans le cou, douleur de l'aîne, spasmes musculaires, douleur musculo-squelettique, douleur du flanc, gêne dans les membres, faiblesse musculaire		

	<b>Monothérapie (N = 789)</b>	<b>Association à la gemcitabine (N = 421)</b>	<b>Association au carboplatine (N = 514)</b>
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			
<i>Fréquent :</i>		Insuffisance rénale aiguë	
<i>Peu fréquent :</i>	Hématurie, dysurie, pollakiurie, nocturie, polyurie, incontinence urinaire	Syndrome hémolytique et urémique	
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>			
<i>Peu fréquent :</i>	Seins douloureux		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			
<i>Très fréquent :</i>	Fatigue, asthénie, pyrexie	Fatigue, asthénie, pyrexie, œdème périphérique, tremblements	Fatigue, asthénie, œdème périphérique
<i>Fréquent :</i>	Malaise, léthargie, faiblesse, œdème périphérique, inflammation des muqueuses, douleur, frissons, œdème, diminution de l'indice de performance, douleur thoracique, syndrome grippal, hyperpyrexie	Réaction au site de perfusion	Pyrexie, douleur thoracique
<i>Peu fréquent :</i>	Gêne thoracique, démarche anormale, gonflement, réaction au site d'injection		Inflammation des muqueuses, extravasation au site de perfusion, inflammation au site de perfusion, rash au site de perfusion
<i>Rare :</i>	Extravasation		
<b>Investigations</b>			
<i>Très fréquent :</i>		Perte de poids, alanine aminotransférase augmentée	
<i>Fréquent</i>	Perte de poids, alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, diminution de l'hématocrite, diminution de la numération des globules rouges, élévation de la température corporelle, élévation du taux des gamma-glutamyltransférases, phosphatase alcaline sanguine augmentée	Aspartate aminotransférase augmentée, bilirubine sanguine augmentée, créatine sanguine augmentée	Perte de poids, alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée
<i>Peu fréquent :</i>	Pression artérielle augmentée, prise de poids, élévation du taux sanguin de lactate déshydrogénase, créatinine sanguine augmentée, augmentation de la glycémie, de la phosphorémie, hypokaliémie, hyperbilirubinémie		

	<b>Monothérapie (N = 789)</b>	<b>Association à la gemcitabine (N = 421)</b>	<b>Association au carboplatine (N = 514)</b>
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b>			
<i>Peu fréquent :</i>	Contusion		
<i>Rare :</i>	Réaction cutanée par réactivation de la zone antérieurement irradiée, pneumopathie radique		

<sup>1</sup> Rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance post commercialisation des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine.

<sup>2</sup> La fréquence des pneumopathies est calculée à partir des données regroupées de 1 310 patients inclus dans les études cliniques recevant des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en monothérapie pour un cancer du sein et dans d'autres indications.

<sup>3</sup> Sur la base des analyses biologiques : degré maximal de myélosuppression (population traitée).

<sup>4</sup> Chez certains patients ayant été exposés à la capécitabine.

### Description de certains effets indésirables

Cette rubrique décrit les effets indésirables les plus fréquents et les plus cliniquement pertinents observés avec les nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine.

Les effets indésirables ont été évalués chez 229 patients présentant un cancer du sein métastatique qui ont été traités par nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine à 260 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines dans l'étude clinique pivot de phase III (nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en monothérapie).

Les effets indésirables ont été évalués chez 421 patients présentant un cancer du pancréas métastatique qui ont été traités par nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en association avec la gemcitabine (nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine à 125 mg/m<sup>2</sup> en association avec la gemcitabine à la dose de 1 000 mg/m<sup>2</sup>, administrés les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours) et 402 patients recevant la gemcitabine en monothérapie en traitement systémique de première ligne d'un adénocarcinome du pancréas métastatique (nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine/gemcitabine).

Des effets indésirables ont été évalués chez 514 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules qui ont été traités par nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en association avec le carboplatine (nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine à 100 mg/m<sup>2</sup>, administrées les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 21 jours en association avec le carboplatine administré les jours 1 de chaque cycle) dans un essai clinique randomisé, contrôlé de phase III (nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine-carboplatine). La toxicité des taxanes rapportée par les patients a été évaluée à l'aide des quatre sous-échelles du questionnaire d'évaluation fonctionnelle du traitement anticancéreux *Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-Taxane*. Dans une analyse pour mesures répétées, trois des quatre sous-échelles (neuropathie périphérique, douleurs dans les mains et les pieds et audition) ont été en faveur des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en association avec le carboplatine ( $P \leq 0,002$ ). Pour l'autre sous-échelle (œdème), il n'a pas été observé de différence entre les bras de traitement.

### Infections et infestations

#### *Nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine/gemcitabine*

Une septicémie a été rapportée avec une incidence de 5 % chez les patients présentant ou non une neutropénie, qui recevaient l'association nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine – gemcitabine dans une étude menée dans l'adénocarcinome du pancréas. Sur les 22 cas de septicémies rapportés chez les patients traités par nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en association avec la gemcitabine, 5 ont été d'issues fatales. Des complications liées au cancer du pancréas sous-jacent, en particulier une obstruction biliaire ou la présence d'un stent biliaire, ont été identifiés comme étant des facteurs favorisants significatifs. Si un patient développe une fièvre (quel que soit le taux de neutrophiles), une antibiothérapie à large spectre doit être instaurée. En cas de neutropénie fébrile, l'administration de nanoparticules de paclitaxel liées à



l'albumine sérique humaine et de gemcitabine doit être suspendue jusqu'à ce que la fièvre ait disparu et que le taux de neutrophiles soit  $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ , puis le traitement sera repris à doses réduites (voir rubrique 4.2).

#### Affections hématologiques et du système lymphatique

##### *Nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en monothérapie – cancer du sein métastatique*

Chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique, la neutropénie se distinguait comme la plus importante toxicité hématologique (signalée chez 79 % des patients) et était rapidement réversible et dose-dépendante ; la leucopénie a été signalée chez 71 % des patients. Une neutropénie de grade 4 ( $< 500/\text{mm}^3$ ) est survenue chez 9 % des patients traités par nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine. Une neutropénie fébrile est apparue chez quatre patients sous nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine. Une anémie ( $\text{Hb} < 10\text{ g/dl}$ ) a été observée chez 46 % des patients sous nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine et a été sévère ( $\text{Hb} < 8\text{ g/dl}$ ) dans trois cas. Une lymphopénie a été observée chez 45 % des patients.

##### *Nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine/gemcitabine*

Le tableau 7 présente la fréquence et la sévérité des anomalies des paramètres hématologiques chez les patients traités par nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en association avec la gemcitabine ou par la gemcitabine en monothérapie.

**Tableau 7 : Anomalies des paramètres hématologiques dans l'étude de l'adénocarcinome du pancréas**

	Nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine (125 mg/m <sup>2</sup> )/gemcitabine		Gemcitabine	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
Anémie <sup>a,b</sup>	97	13	96	12
Neutropénie <sup>a,b</sup>	73	38	58	27
Thrombopénie <sup>b,c</sup>	74	13	70	9

<sup>a</sup> 405 patients évalués dans le groupe traité par nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine/gemcitabine.

<sup>b</sup> 388 patients évalués dans le groupe traité par gemcitabine.

<sup>c</sup> 404 patients évalués dans le groupe traité par nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine/gemcitabine.

##### *Nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine/carboplatine*

L'anémie et la thrombopénie ont été rapportées plus fréquemment dans le bras nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine et carboplatine que dans le bras Taxol et carboplatine (54 % versus 28 % et 45 % versus 27 % respectivement).

#### Affections du système nerveux

##### *Nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en monothérapie – cancer du sein métastatique*

Généralement, la fréquence et la sévérité de la neurotoxicité étaient dose-dépendantes chez les patients recevant des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine. Une neuropathie périphérique (le plus souvent une neuropathie sensitive de grade 1 ou 2) a été observée chez 68 % des patients sous nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine dont 10 % de grade 3, et aucune de grade 4.

##### *Nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine/gemcitabine*

Chez les patients traités par nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en association avec la gemcitabine, le délai médian jusqu'à la première survenue de neuropathie périphérique de grade 3 a été de 140 jours. Le délai médian jusqu'à l'amélioration d'au moins un grade a été de 21 jours et le délai médian jusqu'à la régression de la neuropathie périphérique du grade 3 au grade 0 ou 1 a été de 29 jours. Chez les patients dont le traitement avait été interrompu en raison d'une neuropathie périphérique, le traitement par nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine a pu être repris à dose réduite pour 44 % d'entre eux (31 patients sur 70). Aucun

patient traité par nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en association avec la gemcitabine n'a présenté de neuropathie périphérique de grade 4.

#### *Nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine/carboplatine*

Chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules traités par nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine et le carboplatine, le délai médian jusqu'à la première survenue de neuropathie périphérique de grade 3 liée au traitement a été de 121 jours et le délai médian jusqu'à la régression du grade 3 au grade 1 a été de 38 jours. Aucun patient traité par nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine et le carboplatine n'a présenté de neuropathie périphérique de grade 4.

#### *Affections oculaires*

Au cours de la surveillance post-commercialisation, de rares cas de baisse d'acuité visuelle due à un œdème cystoïde maculaire ont été rapportés pendant le traitement par nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine (voir rubrique 4.4).

#### *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*

##### *Nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine/gemcitabine*

Une pneumopathie a été rapportée avec une incidence de 4 % pendant le traitement par nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en association avec la gemcitabine. Sur les 17 cas de pneumopathie observés chez les patients traités par nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en association avec la gemcitabine, deux ont été d'issue fatale. Les patients doivent être surveillés étroitement pour détecter des signes ou symptômes de pneumopathie. Si une pneumopathie est diagnostiquée et qu'une étiologie infectieuse est exclue, le traitement par nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine et la gemcitabine doit être arrêté définitivement et un traitement de support approprié doit être instauré rapidement (voir rubrique 4.2).

#### *Affections gastro-intestinales*

##### *Nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en monothérapie – cancer du sein métastatique*

Des nausées ont été rapportées chez 29 % des patients et une diarrhée chez 25 % des patients.

#### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

##### *Nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en monothérapie – cancer du sein métastatique*

Une alopecie a été observée chez plus de 80 % des patients traitées par nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine. Dans la majorité des cas, l'alopecie est survenue moins d'un mois après l'instauration du traitement par nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine. Une perte importante d'au moins 50 % des cheveux est attendue chez la majorité des patients qui présentent une alopecie.

#### *Affections musculo-squelettiques et systémiques*

##### *Nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en monothérapie – cancer du sein métastatique*

Des arthralgies sont survenues chez 32 % des patients sous nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine et ont été sévères dans 6 % des cas. Des myalgies sont survenues chez 24 % des patients sous nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine et ont été sévères dans 7 % des cas. Les symptômes étaient habituellement transitoires, apparaissaient typiquement trois jours après l'administration de nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine et étaient résolus dans la semaine suivante.

### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

#### *Nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en monothérapie – cancer du sein métastatique*

Une asthénie/fatigue a été signalée chez 40 % des patients.

### Population pédiatrique

L'étude comptait 106 patients, dont 104 étaient des patients pédiatriques âgés de 6 mois à moins de 18 ans (voir rubrique 5.1). Chaque patient a présenté au moins un effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient la neutropénie, l'anémie, la leucopénie et la fièvre. Les effets indésirables graves signalés chez plus de deux patients étaient la fièvre, des douleurs dorsales, un œdème périphérique et des vomissements. Aucun nouveau signal relatif à la sécurité d'emploi n'a été identifié parmi le nombre limité de patients pédiatriques traités par nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine, et le profil de sécurité d'emploi était similaire à celui observé dans la population adulte.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage de paclitaxel. En cas de surdosage, le patient doit être étroitement surveillé. Le traitement doit viser les principales complications prévisibles d'un surdosage que sont la myélosuppression, les neuropathies périphériques et la mucite.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle, taxanes, Code ATC : L01CD01

### Mécanisme d'action

Le paclitaxel est un agent antimicrotubule qui stimule l'assemblage des dimères de tubuline en microtubules et stabilise ces derniers en empêchant leur dépolymérisation. Cette stabilité inhibe la réorganisation dynamique normale du réseau de microtubules, un phénomène essentiel aux fonctions vitales des cellules au cours de l'interphase et de la mitose. De plus, le paclitaxel induit la formation anormale de groupements ou de faisceaux de microtubules pendant toute la durée du cycle cellulaire ainsi que la constitution de multiples asters de microtubules pendant la mitose.

Apexelsin contient des nanoparticules de paclitaxel-albumine sérique humaine d'une taille d'environ 130 nm, le paclitaxel étant à l'état amorphe, non cristallin. Après administration intraveineuse, les nanoparticules se dissocient rapidement en complexes solubles de paclitaxel lié à l'albumine d'une taille d'environ 10 nm. L'albumine est connue pour faciliter la transcytose endothéliale par les cavéoles de composants plasmatiques et des études *in vitro* ont démontré que sa présence dans Apexelsin favorise le transport du paclitaxel à travers les cellules endothéliales. On suppose que ce transport transendothélial cavéolaire facilité fait intervenir le récepteur de l'albumine gp60, et que l'accumulation de paclitaxel est augmentée dans la zone tumorale grâce à la protéine SPARC (*Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine*) qui se lie à l'albumine.

### Efficacité et sécurité cliniques

#### Cancer du sein

Des données provenant de 106 patients ayant participé à deux études ouvertes simple bras, et de 454 patients traités au cours d'une étude comparative randomisée de phase III, sont disponibles pour

soutenir l'utilisation de nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine dans le traitement du cancer du sein métastatique. Ces informations sont présentées ci-dessous.

#### *Études ouvertes simple bras*

Dans une des deux études, des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine ont été administrées par voie intraveineuse en perfusion de 30 minutes à la dose de 175 mg/m<sup>2</sup> à 43 patients atteints d'un cancer du sein métastatique. Lors du second essai, une dose de 300 mg/m<sup>2</sup> a été administrée par voie intraveineuse en perfusion de 30 minutes chez 63 patients atteints d'un cancer du sein métastatique. Les patients n'avaient pas reçu de prémédication par corticoïdes ni de traitement par G-CSF. Les cycles étaient administrés à 3 semaines d'intervalle. Les taux de réponse observés chez les patients étaient respectivement de 39,5 % (IC à 95 % : 24,9 % - 54,2 %) et de 47,6 % (IC à 95 % : 35,3 % - 60,0 %). Le temps médian jusqu'à progression de la maladie était de 5,3 mois (175 mg/m<sup>2</sup> ; IC à 95 % : 4,6 - 6,2 mois) et de 6,1 mois (300 mg/m<sup>2</sup> ; IC à 95 % : 4,2 - 9,8 mois).

#### *Étude comparative randomisée*

Cette étude multicentrique a été menée chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique traités toutes les 3 semaines avec du paclitaxel en monothérapie, soit par paclitaxel avec solvant à la dose de 175 mg/m<sup>2</sup> administré en perfusion de 3 heures avec une prémédication pour prévenir le risque d'hypersensibilité (N = 225), soit par nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine à la dose de 260 mg/m<sup>2</sup> administrée en perfusion de 30 minutes sans prémédication (N = 229).

Soixante-quatre pour cent des patients présentaient un indice de performance altéré (ECOG 1 ou 2) à l'entrée dans l'étude ; 79 % d'entre eux présentaient des métastases viscérales ; et 76 % présentaient plus de 3 sites métastatiques. Quatorze pour cent des patients n'avaient jamais été soumis à une chimiothérapie antérieure ; 27 % seulement avaient reçu une chimiothérapie en traitement adjuvant, 40 % uniquement en traitement métastatique et 19 % dans les deux situations (adjuvante et métastatique). Cinquante-neuf pour cent avaient reçu le médicament étudié au moins comme deuxième ligne de traitement. Soixante-dix-sept pour cent des patients avaient été antérieurement exposés aux anthracyclines.

Les résultats du taux de réponse globale et du temps jusqu'à la progression de la maladie, et ceux de la survie sans progression de la maladie et de la survie globale pour les patients ayant reçu plus d'une première ligne de traitement, sont présentés ci-dessous.

**Tableau 8 : Taux de réponse globale, temps médian jusqu'à la progression de la maladie et survie sans progression de la maladie estimés par l'investigateur**

Critères d'efficacité	Nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine (260 mg/m <sup>2</sup> )	Paclitaxel à base de solvant (175 mg/m <sup>2</sup> )	Valeur p
<i>Taux de réponse [IC à 95 %] (%)</i>			
au-delà de la 1 <sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie	26,5 [18,98 ; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54 ; 18,93] (n = 136)	0,006 <sup>a</sup>
<i>*Temps médian jusqu'à progression de la maladie [IC à 95 %] (semaines)</i>			
au-delà de la 1 <sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie	20,9 [15,7 ; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0 ; 19,3] (n = 135)	0,011 <sup>b</sup>
<i>*Survie médiane sans progression [IC à 95 %] (semaines)</i>			
au-delà de la 1 <sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie	20,6 [15,6 ; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0 ; 18,3] (n = 135)	0,010 <sup>b</sup>
<i>*Survie [IC à 95 %] (semaines)</i>			
au-delà de la 1 <sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie	56,4 [45,1 ; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0 ; 55,3] (n = 136)	0,020 <sup>b</sup>

\*Ces données sont basées sur le rapport d'étude clinique : CA012-0 Addendum Final daté du 23 mars 2005.

<sup>a</sup> Test du Chi<sup>2</sup>.

<sup>b</sup> Test du log-rank.

La toxicité des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine a été évaluée chez deux cent vingt-neuf patients ayant reçu le produit au cours de cette étude clinique randomisée et contrôlée. La neurotoxicité liée au paclitaxel a été évaluée par l'amélioration d'un grade chez les patients souffrant d'une neuropathie périphérique de grade 3, et ce à tout moment au cours du traitement. L'évolution de la neuropathie périphérique due à une toxicité cumulative des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine après plus de 6 cycles de traitement vers un retour à l'état initial n'a pas été évaluée et reste inconnue.

#### Adénocarcinome du pancréas

Une étude multicentrique internationale, randomisée en ouvert, a été menée chez 861 patients pour comparer l'association nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine/gemcitabine *versus* gemcitabine en monothérapie en traitement de première ligne de l'adénocarcinome du pancréas métastatique. Les patients (N = 431) ont reçu des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en perfusion intraveineuse de 30 à 40 minutes à la dose de 125 mg/m<sup>2</sup>, suivi de la gemcitabine en perfusion intraveineuse de 30 à 40 minutes à la dose de 1 000 mg/m<sup>2</sup>, administrés les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. Dans le groupe de traitement comparateur, les patients (N = 430) ont reçu la gemcitabine en monothérapie conformément à la dose et au schéma posologique recommandés. Le traitement était administré jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'au développement d'une toxicité inacceptable. Chez les 431 patients présentant un adénocarcinome du pancréas ayant été randomisés pour recevoir des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en association avec la gemcitabine, les patients étaient en majorité blancs (93 %), 4 % étaient noirs et 2 % étaient asiatiques. L'indice de Karnofsky (KPS) était de 100 chez 16 % des patients, de 90 chez 42 %, de 80 chez 35 %, de 70 chez 7 % et inférieur à 70 chez moins de 1 % des patients. Les patients ayant un risque cardiovasculaire élevé, des antécédents d'artériopathie périphérique et/ou de collagénose et/ou de pneumopathie interstitielle étaient exclus de l'étude.

La durée de traitement médiane a été de 3,9 mois dans le bras nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine/gemcitabine et de 2,8 mois dans le bras gemcitabine ; 32 % des patients du bras nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine/gemcitabine *versus* 15 % des patients du bras gemcitabine ont reçu au moins 6 cycles de traitement. Dans la population traitée, la dose-intensité relative médiane de la gemcitabine a été de 75 % dans le bras nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine/gemcitabine et de 85 % dans le bras gemcitabine. La

dose-intensité relative médiane des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine a été de 81 %. La dose cumulée médiane administrée a été plus élevée dans le bras nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine/gemcitabine (11 400 mg/m<sup>2</sup>) que dans le bras gemcitabine (9 000 mg/m<sup>2</sup>).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie globale (SG). Les principaux critères secondaires étaient la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse globale (TRG), évalués tous les deux par une analyse radiologique indépendante centralisée en aveugle selon les critères RECIST (version 1.0).

**Tableau 9 : Résultats d'efficacité de l'étude randomisée chez des patients présentant un adénocarcinome du pancréas (population en intention de traiter)**

	Nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine (125 mg/m <sup>2</sup> )/gemcitabine (N = 431)	Gemcitabine (N = 430)
Survie globale		
Décès, n (%)	333 (77)	359 (83)
Médiane de survie globale, mois (IC à 95 %)	8,5 (7,89 ; 9,53)	6,7 (6,01 ; 7,23)
RR <sub>A+G/G</sub> (IC à 95 %) <sup>a</sup>	0,72 (0,617 ; 0,835)	
Valeur <i>p</i> <sup>b</sup>	< 0,0001	
Taux de survie, % (IC à 95 %) à		
1 an	35 % (29,7 ; 39,5)	22 % (18,1 ; 26,7)
2 ans	9 % (6,2 ; 13,1)	4 % (2,3 ; 7,2)
75 <sup>e</sup> percentile de survie globale (mois)	14,8	11,4
Survie sans progression		
Décès ou progression, n (%)	277 (64)	265 (62)
Médiane de survie sans progression, mois (IC à 95 %)	5,5 (4,47 ; 5,95)	3,7 (3,61 ; 4,04)
RR <sub>A+G/G</sub> (IC à 95 %) <sup>a</sup>	0,69 (0,581 ; 0,821)	
Valeur <i>p</i> <sup>b</sup>	< 0,0001	
Taux de réponse globale		
Réponse complète ou partielle confirmée, n (%)	99 (23)	31 (7)
IC à 95 %	19,1 ; 27,2	5,0 ; 10,1
p <sub>A+G</sub> /p <sub>G</sub> (IC à 95 %)	3,19 (2,178 ; 4,662)	
Valeur <i>p</i> (test du Chi <sup>2</sup> )	< 0,0001	

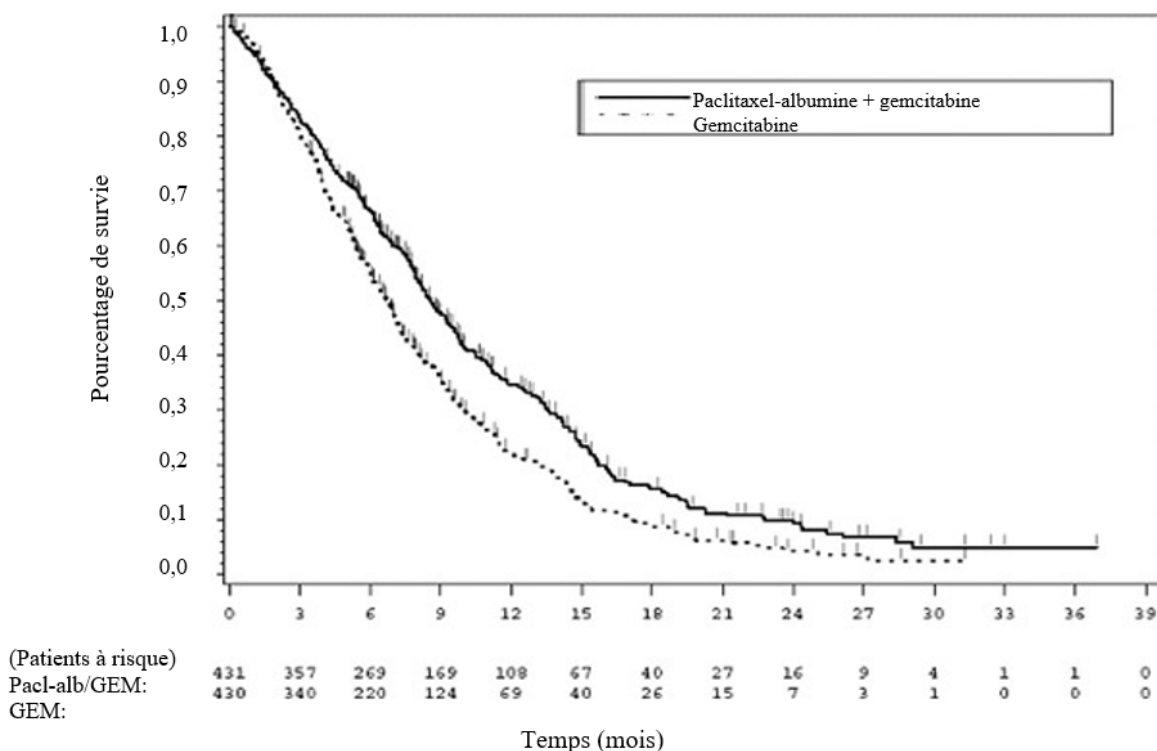
IC = intervalle de confiance, RR<sub>A+G/G</sub> = rapport de risque des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine+gemcitabine/gemcitabine, p<sub>A+G</sub>/p<sub>G</sub> = rapport des taux de réponse des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine+gemcitabine/gemcitabine.

<sup>a</sup> Modèle de risques proportionnels de Cox stratifié.

<sup>b</sup> Test du log-rank stratifié par région géographique (Amérique du Nord *versus* autres régions), KPS (70 à 80 *versus* 90 à 100) et présence de métastases hépatiques (oui *versus* non).

Une amélioration statistiquement significative de la SG a été observée chez les patients traités par nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine plus gemcitabine par rapport à la gemcitabine en monothérapie, avec une augmentation de 1,8 mois de la SG médiane, une réduction globale de 28 % du risque de décès, une augmentation de 59 % du taux de survie à 1 an et de 125 % du taux de survie à 2 ans.

**Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (population en intention de traiter)**



Les effets du traitement sur la survie globale ont été en faveur du bras nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine/gemcitabine dans la majorité des sous-groupes prédéfinis (sexe, KPS, région géographique, siège primaire du cancer du pancréas, stade au moment du diagnostic, présence de métastases hépatiques, présence d'une carcinose péritonéale, antécédent de duodénopancréatectomie céphalique (intervention de Whipple), présence d'un stent biliaire lors de l'inclusion, présence de métastases pulmonaires et nombre de sites métastatiques). Chez les patients âgés de  $\geq 75$  ans des bras nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine/gemcitabine et gemcitabine, le rapport de risque (RR) de survie a été de 1,08 (IC à 95 % 0,653 ; 1,797). Chez les patients ayant un taux de CA 19-9 normal lors de l'inclusion, le RR de survie a été de 1,07 (IC à 95 % 0,692 ; 1,661).

Une amélioration statistiquement significative de la SSP a été observée chez les patients traités par nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine/gemcitabine par rapport à la gemcitabine en monothérapie, avec une augmentation de 1,8 mois de la SSP médiane.

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

Une étude multicentrique randomisée en ouvert a été menée chez 1 052 patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules de stade IIIb ou IV naïfs de chimiothérapie. L'étude visait à comparer les nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en association avec le carboplatine versus paclitaxel avec solvant en association avec le carboplatine en traitement de première ligne chez des patients présentant un CBNPC avancé. Plus de 99 % des patients avaient un indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1. Les patients présentant une neuropathie préexistante de grade  $\geq 2$  ou des facteurs de risque médicaux graves impliquant un des systèmes d'organes majeurs étaient exclus. Les patients (N = 521) ont reçu des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en perfusion intraveineuse de 30 minutes à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 21 jours, sans prémédication par corticoïdes et sans traitement prophylactique par G-CSF. Immédiatement après la fin de la perfusion de nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine, le carboplatine était administré par voie intraveineuse à la dose AUC = 6 mg•min/mL le jour 1 seulement de chaque cycle de 21 jours. Les patients (N = 531) ont reçu le paclitaxel avec solvant en perfusion intraveineuse de 3 heures à la dose de 200 mg/m<sup>2</sup> avec la prémédication habituelle, suivi immédiatement du carboplatine administré par voie intraveineuse à la dose AUC = 6 mg•min/mL. Chaque médicament était administré le jour 1 de chaque cycle de 21 jours.

Dans les deux bras de l'étude, le traitement était administré jusqu'à la progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Dans les deux bras de l'étude, les patients ont reçu un nombre médian de 6 cycles de traitement.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le taux de réponse globale, défini comme le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse objective, complète ou partielle confirmées par l'analyse radiologique en aveugle indépendante et centralisée selon les critères RECIST (version 1.0). Une différence significative a été observée sur le taux de réponse globale chez les patients du bras nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine plus carboplatine que chez les patients du bras comparateur : 33 % *versus* 25 %,  $p = 0,005$  (tableau 10). Il a été observé une différence significative du taux de réponse globale dans le bras nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine plus carboplatine par rapport au bras comparateur chez les patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules d'histologie épidermoïde ( $N = 450$ , 41 % *versus* 24 %,  $p < 0,001$ ) ; cependant, cette différence ne s'est pas traduite en différence de survie sans progression ou de survie globale. Il n'a pas été observé de différence dans le taux de réponse globale entre les bras de traitement chez les patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules d'histologie non épidermoïde ( $N = 602$ , 26 % *versus* 25 %,  $p = 0,808$ ).

**Tableau 10 : Taux de réponse globale dans l'étude randomisée menée dans le cancer bronchique non à petites cellules (population en intention de traiter)**

Critère d'efficacité	Nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine (100 mg/m <sup>2</sup> /semaine) + carboplatine (N = 521)	Paclitaxel avec solvant (200 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines) + carboplatine (N = 531)
<b>Taux de réponse globale (analyse indépendante)</b>		
Réponse complète ou partielle confirmée, n (%)	170 (33 %)	132 (25 %)
IC à 95 % (%)	28,6 ; 36,7	21,2 ; 28,5
$p_A/p_T$ (IC à 95,1 %)	1,313 (1,082 ; 1,593)	
Valeur $p^a$	0,005	

IC = intervalle de confiance ;  $HR_{A/T}$  = Hazard Ratio nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine + carboplatine/paclitaxel avec solvant + carboplatine ;  $p_A/p_T$  = rapport des taux de réponse nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine + carboplatine/paclitaxel avec solvant. + carboplatine.

<sup>a</sup> Valeur  $p$  basée sur un test du Chi<sup>2</sup>.

Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les deux bras en termes de survie sans progression (selon l'évaluation radiologique en aveugle) et de survie globale. Conformément à la ligne directrice de l'EMA relative aux aspects méthodologiques pour l'utilisation du critère de SSP, une analyse de non-infériorité ultérieure a été effectuée pour la SSP et la SG avec une marge de non-infériorité prédéfinie de 15 %. Le critère de non-infériorité a été atteint pour la SSP et la SG, la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % des Hazard Ratio associés étant inférieure à 1,176 (Tableau 11).



**Tableau 11 : Analyses de non-infériorité de la survie sans progression et de la survie globale dans l'étude randomisée menée dans le cancer bronchique non à petites cellules (population en intention de traiter)**

	Nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine (100 mg/m <sup>2</sup> /semaine) + carboplatine (N = 521)	Paclitaxel avec solvant (200 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines) + carboplatine (N = 531)
Paramètre d'efficacité		
Survie sans progression <sup>a</sup> (analyse indépendante)		
Décès ou progression, n (%)	429 (82 %)	442 (83 %)
SSP médiane (IC à 95 %) (mois)	6,8 (5,7 ; 7,7)	6,5 (5,7 ; 6,9)
HR <sub>A/T</sub> (IC à 95 %)	0,949 (0,830 ; 1,086)	
Survie globale		
Nombre de décès, n (%)	360 (69 %)	384 (72 %)
SG médiane (IC à 95 %) (mois)	12,1 (10,8 ; 12,9)	11,2 (10,3 ; 12,6)
RR <sub>A/T</sub> (IC à 95,1 %)	0.922 (0.797 ; 1.066)	

IC = intervalle de confiance ; HR<sub>A/T</sub> = Hazard Ratio nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine + carboplatine/paclitaxel avec solvant + carboplatine ; p<sub>A/PT</sub> = rapport des taux de réponse nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine + carboplatine/paclitaxel avec solvant + carboplatine.

<sup>a</sup> Conformément à la ligne directrice de l'EMA relative aux aspects méthodologiques pour l'utilisation du critère de SSP, les observations manquantes ou l'instauration d'un nouveau traitement ultérieur n'ont pas été censurées.

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2).

L'étude ABI-007-PST-001, une étude de détermination de la dose de phase I/II, multicentrique et en ouvert, visant à évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité préliminaire des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine administrées une fois par semaine chez des patients pédiatriques atteints de tumeurs solides en rechute ou réfractaires, comprenait un total de 106 patients âgés de  $\geq 6$  mois à  $\leq 24$  ans.

La phase I de l'étude comprenait un total de 64 patients âgés de 6 mois à moins de 18 ans et a permis de déterminer la dose maximale tolérée (DMT) de 240 mg/m<sup>2</sup>, administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes, les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours.

Dans la phase II, un total de 42 patients âgés de 6 mois à 24 ans et atteints d'un sarcome d'Ewing, d'un neuroblastome ou d'un rhabdomyosarcome en rechute ou réfractaire ont été inclus selon un plan minimax en deux étapes de Simon afin d'évaluer l'activité antitumorale en fonction du taux de réponse globale (TRG). Sur ces 42 patients, un patient était âgé de  $< 2$  ans, 27 patients étaient âgés de  $\geq 2$  à  $< 12$  ans, 12 patients étaient âgés de  $\geq 12$  à  $< 18$  ans et 2 patients adultes étaient âgés de  $\geq 18$  à 24 ans.

Les patients ont reçu un traitement à la DMT d'une durée médiane de deux cycles. Sur les 4 patients admissibles à une évaluation de l'efficacité à la phase I, un patient du groupe rhabdomyosarcome (N = 14) a présenté une réponse partielle (RP) confirmée, se traduisant par un TRG de 7,1 % (IC à 95 % : 0,2, 33,9). Aucune réponse complète (RC) confirmée ni aucune RP n'ont été observée ni dans le groupe sarcome d'Ewing (N = 13) ni dans le groupe neuroblastome (N = 14). Aucun des bras de traitement n'est passé à la phase II, car le protocole définissait une exigence de  $\geq 2$  patients présentant une réponse confirmée, et cette exigence n'a pas été satisfaite.

La médiane de survie globale, qui tient compte de la période de suivi à un an, était de 32,1 semaines pour le groupe sarcome d'Ewing (IC à 95 % de 21,4 à 72,9), de 32,0 semaines pour le groupe neuroblastome (IC à 95 % de 12 à non établi) et de 19,6 semaines pour le groupe rhabdomyosarcome (IC à 95 % de 4 à 25,7).

Le profil de sécurité global des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine chez les

patients pédiatriques était conforme avec le profil de sécurité connu des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine chez l'adulte (voir rubrique 4.8). Ces résultats ont conduit à la conclusion que les nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine en monothérapie n'apporte pas un bénéfice significatif en termes d'activité clinique ou de survie qui justifierait la poursuite de son développement pour la population pédiatrique.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du paclitaxel total suite à des perfusions de 30 et de 180 minutes de nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine à des doses allant de 80 à 375 mg/m<sup>2</sup> a été mesurée au cours d'études cliniques. L'exposition au paclitaxel (AUC) augmentait linéairement de 2 653 à 16 736 ng.h/mL après l'administration de doses allant de 80 à 300 mg/m<sup>2</sup>.

Lors d'une étude menée chez des patients atteints de tumeurs solides à un stade avancé, les caractéristiques pharmacocinétiques du paclitaxel suite à l'administration de nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine par voie intraveineuse à la dose de 260 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 30 minutes ont été comparées avec celles obtenues suite à la perfusion de 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel avec solvant administrée en 3 heures. Selon une analyse pharmacocinétique non compartimentale, la clairance plasmatique du paclitaxel mesurée sous nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine était plus importante (43 %) que celle suivant l'injection de paclitaxel avec solvant et son volume de distribution était également plus élevé (53 %). Aucune différence n'a été observée dans les demi-vies d'élimination terminale.

Lors d'une étude à doses répétées chez 12 patients recevant nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine par voie intraveineuse à la dose de 260 mg/m<sup>2</sup>, la variabilité intra-patient de l'AUC était de 19 % (de 3,21 % à 37,70 %). Aucun signe d'accumulation du paclitaxel n'a été observé lors des multiples cures de traitement.

### Distribution

Après administration de nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine chez des patients présentant des tumeurs solides, le paclitaxel est distribué de façon égale dans les érythrocytes et dans le plasma et est fortement lié aux protéines plasmatiques (94 %).

La liaison aux protéines du paclitaxel après administration de nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine a été évaluée par ultrafiltration dans une étude de comparaison intra-patient. La fraction de paclitaxel libre était significativement plus élevée avec les nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine (6,2 %) qu'avec la formulation paclitaxel-solvant (2,3 %). Par conséquent, l'exposition au paclitaxel non lié a été plus importante avec les nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine qu'avec la formulation paclitaxel-solvant, malgré une exposition totale comparable. Cela pourrait s'expliquer par le fait que le paclitaxel n'est pas piégé dans les micelles de Cremophor EL comme avec la formulation paclitaxel-solvant. Selon la littérature, les études effectuées *in vitro* sur des protéines sériques humaines (utilisant des concentrations de paclitaxel allant de 0,1 à 50 µg/mL) indiquent que le taux de liaison protéique du paclitaxel n'est pas modifié en présence de cimétidine, de ranitidine, de dexaméthasone ou de diphenhydramine.

Selon l'analyse pharmacocinétique de population, le volume de distribution total est d'environ 1 741 litres ; le grand volume de distribution indique une distribution extravasculaire et/ou une fixation tissulaire importantes du paclitaxel.

### Biotransformation et élimination

Selon l'analyse de la littérature, les études menées *in vitro* sur des microsomes de foie humain et différentes coupes de tissu indiquent que le paclitaxel est principalement métabolisé en 6α-hydroxypaclitaxel et en deux métabolites mineurs, 3'-p-hydroxypaclitaxel et 6α-3'-p-dihydroxypaclitaxel. La formation de ces métabolites hydroxylés est catalysée respectivement par les isoenzymes CYP2C8, CYP3A4 et de façon concomitante par CYP2C8 et CYP3A4.

Chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique, après une perfusion de 30 minutes de nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine à la dose de 260 mg/m<sup>2</sup>, la valeur

moyenne de l'excrétion urinaire cumulée de substance active sous forme inchangée s'élevait à 4 % de la dose totale administrée, avec moins de 1 % sous forme de métabolites 6 $\alpha$ -hydroxypaclitaxel et 3'-p-hydroxypaclitaxel, ce qui indique l'importance de la clairance non rénale. Le paclitaxel est éliminé principalement par métabolisme hépatique et excrétion biliaire.

Dans l'éventail de doses cliniques allant de 80 à 300 mg/m<sup>2</sup>, la clairance plasmatique moyenne du paclitaxel est de 13 à 30 l/h/m<sup>2</sup> et la demi-vie terminale moyenne de 13 à 27 heures.

#### Insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de population des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine a été étudié chez des patients atteints de tumeurs solides à un stade avancé. Cette analyse incluait des patients ayant une fonction hépatique normale (n = 130) et des patients présentant une insuffisance hépatique préexistante légère (n = 8), modérée (n = 7) ou sévère (n = 5) (selon les critères du *Organ Dysfunction Working Group* du NCI). Les résultats montrent que l'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1 et  $\leq$  1,5 x LNS) n'a pas d'effet cliniquement important sur la pharmacocinétique du paclitaxel. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale > 1,5 et  $\leq$  3 x LNS) ou sévère (bilirubine totale > 3 et  $\leq$  5 x LNS), la vitesse d'élimination maximale du paclitaxel est diminuée de 22 % à 26 % et l'AUC moyenne augmentée d'environ 20 % par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. L'insuffisance hépatique n'a pas d'effet sur la C<sub>max</sub> moyenne du paclitaxel. De plus, l'élimination du paclitaxel présente une corrélation inverse avec la bilirubine totale et une corrélation positive avec l'albuminémie.

La modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique indique qu'il n'y a pas de corrélation entre la fonction hépatique (indiquée par le taux initial d'albumine ou de bilirubine totale) et la neutropénie après ajustement pour l'exposition aux nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine.

Il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez les patients ayant un taux de bilirubine totale > 5 x LNS ni chez les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique (voir rubrique 4.2).

#### Insuffisance rénale

L'analyse pharmacocinétique de population incluait des patients ayant une fonction rénale normale (n = 65) et des patients présentant une insuffisance rénale préexistante légère (n = 61), modérée (n = 23) ou sévère (n = 1) (conformément aux critères 2010 du projet de ligne directrice [*Draft guidance*] de la FDA). L'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine  $\geq$  30 et < 90 mL/min) n'a pas d'effet cliniquement important sur la vitesse d'élimination maximale et l'exposition systémique (AUC et C<sub>max</sub>) du paclitaxel.

Les données pharmacocinétiques ne sont pas suffisantes chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère et il n'existe pas de données chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale.

#### Sujets âgés

L'analyse pharmacocinétique de population des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine incluait des patients âgés de 24 à 85 ans ; elle montre que l'âge n'a pas d'influence significative sur la vitesse d'élimination maximale et l'exposition systémique (AUC et C<sub>max</sub>) du paclitaxel.

Une modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique utilisant les données de 125 patients présentant des tumeurs solides avancées indiquent que les patients âgés de  $\geq$  65 ans peuvent être plus susceptibles de développer une neutropénie pendant le premier cycle de traitement, bien que l'âge n'ait pas d'effet sur l'exposition plasmatique au paclitaxel.

#### Population pédiatrique

La pharmacocinétique du paclitaxel après une administration intraveineuse de 30 minutes à des doses de 120 mg/m<sup>2</sup> à 270 mg/m<sup>2</sup> a été déterminée chez 64 patients (2 à  $\leq$  18 ans) dans la phase I d'une étude de phase I/II menée chez des patients pédiatriques atteints de tumeurs solides en rechute ou réfractaires. Après une augmentation de la dose de 120 à 270 mg/m<sup>2</sup>, l'AUC<sub>(0-inf)</sub> et la C<sub>max</sub> moyennes du paclitaxel variaient respectivement de 8 867 à 14 361 ng.h/mL et de 3 488 à 8 078 ng/mL.

Les valeurs d'exposition au médicament maximales normalisées en fonction de la dose étaient comparables dans la gamme de doses étudiées ; cependant, les valeurs d'exposition au médicament totales normalisées en fonction de la dose étaient comparables uniquement entre 120 mg/m<sup>2</sup> et 240 mg/m<sup>2</sup>, avec l'AUC<sub>∞</sub> normalisée en fonction de la dose la plus basse pour le niveau de dose de 270 mg/m<sup>2</sup>. À la DMT de 240 mg/m<sup>2</sup>, la clairance moyenne était de 19,1 l/h et la demi-vie terminale moyenne était de 13,5 heures.

Chez les enfants et les adolescents, l'exposition au paclitaxel augmentait avec l'administration de doses plus élevées et les expositions hebdomadaires au médicament étaient plus élevées que chez les patients adultes.

#### Autres facteurs intrinsèques

Les analyses pharmacocinétiques de population des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine indiquent que le sexe, l'origine ethnique (Asiatiques *versus* Blancs) et le type de tumeur solide n'ont pas d'effet cliniquement important sur l'exposition systémique (AUC et C<sub>max</sub>) du paclitaxel. L'AUC du paclitaxel est diminuée d'environ 25 % chez les patients pesant 50 kg par rapport aux patients pesant 75 kg. La pertinence clinique de cette observation est incertaine.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Le potentiel cancérogène du paclitaxel n'a pas été étudié. Cependant, selon les données publiées dans la littérature, le paclitaxel est un agent potentiellement cancérogène et génotoxique aux doses utilisées en clinique en raison de son mécanisme d'action pharmacodynamique. Le paclitaxel s'est révélé clastogène *in vitro* (aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains) et *in vivo* (test du micronucleus chez les souris). Le paclitaxel s'est révélé génotoxique *in vivo* (test du micronucleus chez les souris) mais ne s'est pas révélé mutagène dans le test d'Ames ni dans celui de mutation génique directe dans des cellules d'ovaire de hamster chinois/hypoxanthine guanine phosphoribosyl- transférase (CHO/HGPRT).

Le paclitaxel administré à des doses inférieures à la dose thérapeutique humaine est associé à une baisse de la fertilité lorsqu'il est administré avant et pendant la période d'accouplement chez des rats mâles et femelles et à une fœtotoxicité chez le rat. Les études effectuées chez l'animal avec les nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine ont montré des effets toxiques, non réversibles sur les organes reproductifs mâles à des niveaux d'exposition similaires à ceux observés en clinique.

Le paclitaxel et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait de rates allaitantes. Après administration intraveineuse de paclitaxel radiomarké à des rates aux jours 9 et 10 du postpartum, les concentrations de radioactivité dans le lait étaient plus élevées que dans le plasma et ont diminué parallèlement aux concentrations plasmatiques.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Solution d'albumine humaine (contenant du caprylate de sodium et du N-acétyl-L-tryptophan).

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### 6.3 Durée de conservation

#### Flacons non ouverts

3 ans

#### Stabilité de la dispersion reconstituée dans le flacon

La stabilité physico-chimique du produit reconstitué a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

#### Stabilité de la dispersion reconstituée dans la poche pour perfusion

La stabilité physico-chimique du produit a été démontrée pour une période allant jusqu'à 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, suivie d'une période de 4 heures à 25 °C, à l'abri de la lumière.

Cependant, du point de vue microbiologique, à moins que la méthode de reconstitution et de remplissage des poches pour perfusion n'exclue les risques de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement après la reconstitution et le remplissage des poches pour perfusion.

S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation du produit reconstitué relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

La durée totale de conservation combinée du médicament reconstitué dans le flacon et dans la poche pour perfusion, lorsqu'il est réfrigéré et à l'abri de la lumière est de 24 heures. Ensuite, le médicament peut être conservé dans la poche pour perfusion pendant 4 heures à une température inférieure à 25 °C.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

#### Flacons non ouverts

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Ni la congélation, ni la réfrigération n'affectent de manière indésirable la stabilité du produit. Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

#### Dispersion reconstituée

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 50 mL (verre de type 1) avec bouchon de 20 mm (caoutchouc butyle) et capsule de type flip-off de 20 mm (aluminium), contenant 100 mg de paclitaxel dans une formulation de nanoparticules liées à l'albumine.

Boîte d'un flacon.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

#### Précautions à prendre pour la préparation et l'administration

Le paclitaxel est un produit anticancéreux cytotoxique et, comme avec tout composé potentiellement toxique, Apexelsin doit être manipulé avec prudence. Il est recommandé de porter des gants, des lunettes et des vêtements de protection. En cas de contact de la dispersion avec la peau, laver la peau immédiatement et abondamment avec de l'eau et du savon. En cas de contact avec les muqueuses, rincer abondamment avec de l'eau. Apexelsin doit être dilué et administré par un personnel expérimenté, formé à la manipulation d'agents cytotoxiques. Les femmes enceintes de l'équipe soignante ne doivent pas manipuler Apexelsin.

En raison du risque d'extravasation, il est conseillé de surveiller attentivement le site de perfusion afin de déceler toute infiltration éventuelle durant l'administration du médicament. Le fait de limiter la durée de la perfusion d'Apexelsin à 30 minutes, conformément aux instructions, permet de réduire le

risque de réactions associées à la perfusion.

#### Reconstitution et administration du produit

Apexelsin est commercialisé sous forme de poudre lyophilisée stérile à reconstituer avant utilisation. Après reconstitution, chaque mL de dispersion contient 5 mg de paclitaxel dans une formulation de nanoparticules liées à l'albumine.

À l'aide d'une seringue stérile, injecter lentement (au moins 1 minute) 20 mL de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) dans un flacon d'Apexelsin.

La solution de chlorure de sodium doit être dirigée vers la paroi interne du flacon. Afin d'éviter tout risque de formation de mousse, la solution de chlorure de sodium ne doit pas être injectée directement dans la poudre.

Une fois l'ajout terminé, le flacon doit être maintenu en position verticale pendant au moins 5 minutes afin de permettre la mouillabilité adéquate de la poudre lyophilisée. Ensuite, tourner délicatement et/ou retourner le flacon lentement pendant au moins 2 minutes jusqu'à la remise en dispersion complète de toute la poudre lyophilisée. Éviter toute formation de mousse. En cas de formation de mousse ou d'agrégats, maintenir le flacon en position verticale pendant au moins 15 minutes jusqu'à leur disparition.

La dispersion reconstituée doit avoir un aspect laiteux et homogène, sans précipité visible. Des agrégats de dispersion reconstituée peuvent se former. En cas de présence de précipités ou d'agrégats, le flacon doit être à nouveau délicatement retourné afin d'assurer la remise en dispersion complète avant utilisation.

Inspecter la dispersion contenue dans le flacon pour vérifier l'absence de toute particule de matière. Ne pas administrer la dispersion reconstituée si des particules de matière sont observées dans le flacon.

Calculer le volume total de dispersion à 5 mg/mL correspondant à la dose requise pour le patient et injecter la quantité appropriée d'Apexelsin reconstitué dans une poche pour perfusion vide, stérile, en PVC ou non.

L'utilisation de dispositifs médicaux contenant de l'huile de silicone comme lubrifiant (c'est-à-dire, seringues et poches IV) pour reconstituer et administrer Apexelsin peut entraîner la formation de filaments protéiques. Administrer Apexelsin à l'aide d'un set de perfusion muni d'un filtre de 15 µm, afin d'éviter l'administration de ces filaments. L'utilisation d'un filtre de 15 µm élimine les filaments et ne modifie pas les propriétés physiques ou chimiques du produit reconstitué.

L'utilisation de filtres dont la taille des pores est inférieure à 15 µm peut provoquer une obturation de ces filtres.

L'utilisation de poches plastiques ou de systèmes de perfusion sans phtalate de di-2-éthylhexyle (DEHP) n'est pas nécessaire pour préparer ou administrer Apexelsin.

Après l'administration d'Apexelsin, il est recommandé de rincer la tubulure avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) afin de garantir l'administration de la dose complète.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Teleportboulevard 130,  
Amsterdam, 1043 EJ,  
Pays-Bas

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

EU/1/24/1835/001

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

Date de première autorisation: 24 juillet 2024

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**



## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

SciencePharma Sp. z o.o.  
Chełmska 30/34  
00-725 Varsovie  
Pologne

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

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

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOITE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Apexelsin 5 mg/mL poudre pour dispersion pour perfusion  
paclitaxel

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

Chaque flacon contient 100 mg de paclitaxel dans une formulation de nanoparticules liées à l'albumine.

Après reconstitution, chaque mL de dispersion contient 5 mg de paclitaxel dans une formulation de nanoparticules liées à l'albumine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : solution d'albumine humaine (contenant du caprylate de sodium et du N-acétyl-L- tryptophan).

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour dispersion pour perfusion.

1 flacon

100 mg/20 mL

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse.

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

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

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

Apexelsin ne peut être remplacé que par d'autres formulations de paclitaxel sous forme de nanoparticules liées à l'albumine.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**Flacons non ouverts** : conserver le flacon dans l’emballage d’origine, à l’abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la notice.

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

Éliminer conformément à la réglementation en vigueur.

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

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Teleportboulevard 130,  
Amsterdam, 1043 EJ,  
Pays-Bas

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

EU/1/24/1835/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D’UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

<Justification de ne pas inclure l’information en Braille acceptée.>

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

<Code-barres 2D portant l’identifiant unique inclus.>

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
--

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE****Flacon****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Apexelsin 5 mg/mL poudre pour dispersion pour perfusion  
paclitaxel

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

Chaque flacon contient 100 mg de paclitaxel dans une formulation de nanoparticules liées à l'albumine.

Après reconstitution, chaque mL de dispersion contient 5 mg de paclitaxel.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : solution d'albumine humaine (contenant du caprylate de sodium et du N-acétyl-L- tryptophan).

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour dispersion pour perfusion.

1 flacon

100 mg/20 mL

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

IV

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

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

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

Apexelsin ne doit être remplacé par d'autres formulations de paclitaxel, ni être utilisé à leur place.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Flacons non ouverts : conserver le flacon dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

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

Éliminer conformément à la réglementation en vigueur.

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

WhiteOak Pharmaceutical B.V.

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

EU/1/24/1835/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**



## **B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### Apexelsin 5 mg/mL poudre pour dispersion pour perfusion paclitaxel

**Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Apexelsin et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que l'on vous administre Apexelsin
3. Comment Apexelsin est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Apexelsin
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Apexelsin et dans quels cas est-il utilisé**

##### **Qu'est-ce que Apexelsin**

Apexelsin contient la substance active paclitaxel, liée à l'albumine, une protéine humaine, sous la forme de particules minuscules appelées nanoparticules. Le paclitaxel appartient à une classe de médicaments appelés « taxanes » qui sont utilisés dans le traitement du cancer.

- le paclitaxel est le composant anticancéreux ; il agit en empêchant les cellules cancéreuses de se diviser, ce qui entraîne la mort des cellules ;
- l'albumine est le composant qui facilite la dissolution du paclitaxel dans le sang et son passage à travers la paroi des vaisseaux sanguins jusqu'à la tumeur. Cela signifie que d'autres produits chimiques qui peuvent provoquer des effets indésirables engageant le pronostic vital ne sont pas nécessaires. Ces effets indésirables sont beaucoup moins fréquents avec Apexelsin.

##### **Dans quel cas Apexelsin est-il utilisé**

Apexelsin est utilisé dans le traitement des types de cancers suivants :

- **Cancer du sein**
  - Cancer du sein qui s'est étendu à d'autres régions du corps (appelé cancer du sein « métastatique »).
  - Apexelsin est utilisé dans le traitement du cancer du sein métastatique : après l'échec d'au moins un autre traitement et si les traitements contenant une classe de médicaments appelés « anthracyclines » ne vous conviennent pas.
  - Les patients atteints d'un cancer du sein métastatique qui ont reçu des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine après l'échec d'un autre traitement ont été plus susceptibles de présenter une réduction de la taille de la tumeur et ont survécu plus longtemps que les patients qui avaient reçu un autre traitement.
- **Cancer du pancréas**
  - Apexelsin est utilisé en association avec un médicament appelé gemcitabine dans le traitement du cancer du pancréas métastatique. Chez les patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique (cancer du pancréas qui s'est étendu à d'autres régions du corps) qui ont reçu des nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine sérique humaine avec la gemcitabine dans une étude clinique ont survécu plus longtemps que les patients qui avaient seulement reçu la gemcitabine.

- **Cancer bronchique**
  - Apexelsin est également utilisé en association avec un médicament appelé carboplatine dans le traitement du cancer bronchique le plus courant, appelé « cancer bronchique non à petites cellules ».
  - Apexelsin est utilisé dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules lorsque la chirurgie ou la radiothérapie ne conviennent pas pour traiter la maladie.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant que l'on vous administre Apexelsin

### Apexelsin ne doit pas être administré

- si vous êtes allergique au paclitaxel ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6),
- si vous allaitez,
- si vous avez un taux de globules blancs bas (taux de neutrophiles inférieur à  $1\,500/\text{mm}^3$  - votre médecin vous conseillera à ce sujet).

### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Apexelsin

- en cas d'insuffisance de la fonction rénale ;
- si vous avez des troubles hépatiques graves ;
- si vous avez des problèmes cardiaques.

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un de ces états pendant le traitement par Apexelsin. Votre médecin pourra décider d'interrompre le traitement ou de réduire la dose.

- si vous présentez des ecchymoses (« bleus ») ou saignements inhabituels ou des signes d'infection tels qu'un mal de gorge ou de la fièvre ;
- si vous ressentez un engourdissement, des picotements, des fourmillements, une sensibilité au toucher ou une faiblesse musculaire ;
- si vous présentez des troubles respiratoires tels qu'un essoufflement ou une toux sèche.

### Enfants et adolescents

Ce médicament est destiné uniquement aux adultes et ne doit pas être administré à des enfants et des adolescents âgés de moins de 18 ans.

### Autres médicaments et Apexelsin

Informez votre médecin si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament. Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance, y compris les médicaments à base de plantes, car Apexelsin peut modifier la façon dont certains autres médicaments agissent. De même, certains autres médicaments peuvent modifier la façon dont Apexelsin agit.

Faites attention et informez votre médecin si vous recevez Apexelsin en même temps que l'un des médicaments suivants :

- des médicaments utilisés pour traiter les infections (comme des antibiotiques tels qu'érythromycine, rifampicine, etc. ; si vous ne savez pas de façon certaine que le médicament que vous prenez est un antibiotique, demandez à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien), y compris les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (comme le kétoconazole)
- des médicaments utilisés pour stabiliser l'humeur, parfois appelés également antidépresseurs (comme la fluoxétine)
- des médicaments utilisés pour traiter les crises convulsives (épilepsie) (comme la carbamazépine, la phénytoïne)
- des médicaments utilisés pour faire diminuer les taux de lipides dans le sang (comme le gemfibrozil)
- des médicaments utilisés pour traiter les brûlures d'estomac ou les ulcères gastriques (comme la cimétidine)

- des médicaments utilisés dans le traitement de l'infection par le VIH et du SIDA (comme le ritonavir, le saquinavir, l'indinavir, le nelfinavir, l'éfavirenz, la névirapine)
- un médicament appelé clopidogrel, utilisé pour prévenir la formation de caillots de sang.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Le paclitaxel peut causer de sérieuses malformations congénitales et ne doit donc pas être utilisé si vous êtes enceinte. Un test de grossesse sera prévu par votre médecin avant de débiter le traitement par Apexelsin.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement.

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par ce médicament car on ne sait pas si la substance active, le paclitaxel, passe dans le lait maternel.

Les hommes doivent utiliser une méthode de contraception efficace et éviter de concevoir un enfant pendant le traitement et jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement. De plus, avant de commencer un traitement, il est conseillé aux hommes de se renseigner sur les procédures de conservation de sperme du fait du risque potentiel de stérilité irréversible lié à ce médicament.

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Certains patients peuvent ressentir une fatigue ou des étourdissements après l'administration de ce médicament. Si c'est votre cas, vous ne devez pas conduire ni utiliser des outils ou machines.

Si vous prenez d'autres médicaments dans le cadre de votre traitement, demandez conseil à votre médecin en ce qui concerne la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

### **Apexelsin contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment Apexelsin est administré**

Ce médicament vous sera administré par un médecin ou un personnel infirmier par perfusion intraveineuse.

La dose que vous recevrez est calculée en fonction de votre surface corporelle et de vos résultats sanguins.

- La dose habituelle dans le traitement du cancer du sein est de 260 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle administrée en 30 minutes.
- La dose habituelle dans le traitement du cancer du pancréas avancé est de 125 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle administrée en 30 minutes.
- La dose habituelle dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules est de 100 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, administrée en 30 minutes.

### **Quelle sera la fréquence d'administration d'Apexelsin ?**

- Dans le traitement du cancer du sein métastatique, Apexelsin est généralement administré une fois toutes les trois semaines (le jour 1 d'un cycle de 21 jours).
- Dans le traitement du cancer du pancréas avancé, Apexelsin est administré les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours et la gemcitabine est administrée immédiatement après Apexelsin.
- Dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, Apexelsin est administré une fois par semaine (c'est-à-dire les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 21 jours), avec le carboplatine qui est administré une fois toutes les trois semaines (c'est-à-dire seulement le jour 1 de chaque cycle de 21 jours), immédiatement après l'administration de la dose d'Apexelsin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

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

**Très fréquents** : peuvent affecter plus de 1 personne sur 10

- Perte de cheveux (dans la majorité des cas, elle est survenue moins d'un mois après le début du traitement par paclitaxel. Lorsqu'elle se produit, la perte de cheveux est prononcée (plus de 50 % des cheveux) chez la majorité des patients)
- Éruptions cutanées
- Diminution anormale du nombre de certains types de globules blancs (neutrophiles, lymphocytes ou leucocytes) dans le sang
- Insuffisance de globules rouges
- Réduction du nombre de plaquettes dans le sang
- Effet sur les nerfs périphériques (douleur, engourdissement, picotements et fourmillements ou perte de sensibilité)
- Douleurs articulaires
- Douleurs musculaires
- Nausées, diarrhée, constipation, douleur dans la bouche, perte d'appétit
- Vomissements
- Faiblesse et fatigue, fièvre
- Déshydratation, troubles du goût, perte de poids
- Taux faible de potassium dans le sang
- Dépression, troubles du sommeil
- Maux de tête
- Frissons
- Difficultés pour respirer
- Étourdissements
- Gonflement des muqueuses et des tissus mous
- Augmentation des enzymes hépatiques
- Douleurs dans les extrémités
- Toux
- Douleur abdominale
- Saignements de nez

**Fréquents** : peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- Démangeaisons, peau sèche, troubles de l'ongle
- Infection, fièvre avec diminution du nombre d'un type de globules blancs (neutrophiles) dans le sang, rougeur, muguet, infection grave du sang qui peut être causée par la baisse du nombre de globules blancs
- Diminution du nombre de toutes les cellules sanguines
- Douleur dans la poitrine ou la gorge
- Indigestion, gêne abdominale
- Congestion nasale
- Douleurs au niveau du dos, douleurs osseuses
- Diminution de la coordination musculaire ou difficulté à lire, augmentation ou diminution des larmes, perte des cils
- Changement de la fréquence cardiaque ou du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque
- Diminution ou augmentation de la pression artérielle
- Rougeur ou gonflement au site d'insertion de l'aiguille

- Anxiété
- Infection pulmonaire
- Infection urinaire
- Occlusion intestinale, colite (inflammation du gros intestin), inflammation des voies biliaires
- Insuffisance rénale aiguë
- Augmentation du taux de bilirubine dans le sang
- Expectoration de sang en toussant
- Sécheresse buccale, difficultés pour avaler
- Faiblesse musculaire
- Vision trouble

**Peu fréquents :** peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- Prise de poids, augmentation du taux de lactate déshydrogénase dans le sang, insuffisance de la fonction rénale, augmentation du taux de glucose et du taux de phosphore dans le sang
- Diminution ou absence des réflexes, mouvements involontaires, douleur d'origine nerveuse, syncope, vertiges posturaux, tremblements, paralysie faciale
- Irritation des yeux, douleurs oculaires, rougeurs des yeux, démangeaison des yeux, vision double, baisse de la vision, ou vision d'éclairs de lumière, vision trouble due à un gonflement de la rétine (œdème maculaire cystoïde)
- Douleur de l'oreille, bourdonnements d'oreille
- Toux productive, souffle court lors de la marche ou en montant les escaliers, écoulement nasal ou sécheresse nasale, diminution des bruits respiratoires, épanchement pleural, extinction de voix, formation de caillots de sang dans les poumons, gorge sèche
- Flatulences (« gaz »), crampes d'estomac, ulcération et douleur des gencives, hémorragie rectale
- Mictions douloureuses, mictions fréquentes, sang dans les urines, incontinence urinaire
- Ongles douloureux, ongles sensibles, perte des ongles, urticaire, douleur cutanée, réaction de photosensibilité, couleur anormale de la peau, augmentation de la transpiration, sueurs nocturnes, taches blanches sur la peau, plaies, gonflement du visage
- Baisse du taux de phosphore dans le sang, rétention d'eau, baisse du taux d'albumine dans le sang, soif, baisse du taux de calcium, de sucre et de sodium dans le sang
- Douleur et gonflement dans le nez, infections cutanées, infection causée par le cathéter
- Contusion
- Douleur au site de la tumeur, nécrose tumorale
- Diminution de la pression artérielle en passant en position debout (hypotension orthostatique), froid aux mains et aux pieds
- Difficulté à la marche, gonflement
- Réaction allergique
- Insuffisance hépatique, augmentation de la taille du foie
- Douleurs au sein
- Agitation
- Petits saignements sous la peau dus à des caillots sanguins
- Affection se manifestant par une destruction des globules rouges et une insuffisance rénale aiguë

**Rares :** peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000

- Réaction cutanée à un autre agent ou inflammation des poumons suite à la radiothérapie
- Caillot sanguin
- Pouls très ralenti, crise cardiaque
- Fuite de médicament en dehors de la veine
- Anomalie du système de conduction électrique du cœur (bloc auriculo-ventriculaire)

**Très rares :** peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000

- Inflammation / éruption graves de la peau et des muqueuses (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (NET))

**Fréquence indéterminée :** ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- Durcissement/épaississement de la peau (sclérodermie).

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Apexelsin**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacons non ouverts : conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Suite à la première reconstitution, la dispersion doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la dispersion peut être conservée jusqu'à 24 heures au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, le flacon conservé dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

La dispersion reconstituée dans une poche pour perfusion peut être conservée jusqu'à 24 heures dans le réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière.

La durée totale de conservation combinée du médicament reconstitué dans le flacon et dans la poche pour perfusion, lorsqu'il est réfrigéré et à l'abri de la lumière est de 24 heures. Ensuite, le médicament peut être conservé dans la poche pour perfusion pendant 4 heures à une température inférieure à 25 °C.

Il est de la responsabilité de votre médecin ou de votre pharmacien d'éliminer de façon appropriée toute solution d'Apexelsin non utilisée.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Apexelsin**

- La substance active est le paclitaxel.  
Chaque flacon contient 100 mg de paclitaxel dans une formulation de nanoparticules liées à l'albumine.  
Après reconstitution, chaque mL de dispersion contient 5 mg de paclitaxel dans une formulation de nanoparticules liées à l'albumine.
- L'autre composant est la solution d'albumine humaine (contenant du caprylate de sodium et du N-acétyl-L-tryptophan), voir rubrique 2 « Apexelsin contient du sodium ».

### **Comment se présente Apexelsin et contenu de l'emballage extérieur**

Apexelsin est une poudre compacte à fine, de couleur blanche tirant sur le jaune, pour dispersion injectable pour perfusion. Apexelsin est présenté dans un flacon de verre contenant 100 mg de paclitaxel dans une formulation de nanoparticules liées à l'albumine.

Chaque boîte contient 1 flacon.

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Teleportboulevard 130,  
Amsterdam, 1043 EJ,  
Pays-Bas

**Fabricant**

SciencePharma Sp. z o.o.  
Chełmska 30/34  
00-725 Varsovie  
Pologne

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**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tél/Tel: +31 202255118

**Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: + 359 24417136

**Luxembourg/Luxemburg**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tél/Tel: +31 202255118

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267241111

**Magyarország**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +31 202255118

**Danmark**

FrostPharma AB  
Tlf: + 46 8243660

**Malta**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +31 202255118

**Deutschland**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel.: +49 88569039983

**Nederland**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +31 320798100

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 5270308

**Norge**

FrostPharma AB  
Tlf: + 46 8243660

**Ελλάδα**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Τηλ: +31 202255118

**Österreich**

IHCS Arzneimittel Vertriebs GmbH  
Tel: +43 171728861

**España**

Zentiva, Spain S.L.U.  
Tel: +34 671365828

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 800089219

**Portugal**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +351 300505995



**Hrvatska**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +385 17757005

**Ireland**

Caragen Limited  
Tel: +353 15688566

**Ísland**

FrostPharma AB  
Sími: +46 82436 60

**Italia**

Istituto Gentili s.r.l.  
Tel: +39 0289132700

**Κύπρος**

C.A.Papaellinas Ltd  
Τηλ: +357 22741741

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939

**România**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +31 202255118

**Slovenija**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +385 17757005

**Slovenská republika**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +42 123325144

**Suomi/Finland**

FrostPharma AB  
Puh/Tel: + 46 8243660

**Sverige**

FrostPharma AB  
Tel: + 46 8243660

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

-----  
Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

**Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination du produit****Précautions à prendre pour la préparation et l'administration**

Le paclitaxel est un produit anticancéreux cytotoxique et, comme avec tout composé potentiellement toxique, Apexelsin doit être manipulé avec prudence. Des gants, des lunettes et des vêtements de protection doivent être utilisés. En cas de contact de la dispersion avec la peau, laver immédiatement et abondamment avec de l'eau et du savon. En cas de contact entre Apexelsin et les muqueuses, rincer abondamment avec de l'eau. Apexelsin doit être dilué et administré par un personnel expérimenté, formé à la manipulation d'agents cytotoxiques. Les femmes enceintes de l'équipe soignante ne doivent pas manipuler Apexelsin.

En raison du risque d'extravasation, il est conseillé de surveiller attentivement le site de perfusion afin de déceler toute infiltration éventuelle durant l'administration du médicament. Le fait de limiter la durée de la perfusion d'Apexelsin à 30 minutes, conformément aux instructions, permet de réduire le risque de réactions associées à la perfusion.

**Reconstitution du produit et administration**

Apexelsin doit être administré sous la supervision d'un oncologue qualifié au sein d'une unité spécialisée dans l'administration d'agents cytotoxiques.

Apexelsin est commercialisé sous forme de poudre lyophilisée stérile à reconstituer avant utilisation.

Après reconstitution, chaque mL de dispersion contient 5 mg de paclitaxel dans une formulation de nanoparticules liées à l'albumine. La dispersion reconstituée d'Apexelsin est administrée par voie intraveineuse, à l'aide d'un set de perfusion muni d'un filtre de 15 µm.

À l'aide d'une seringue stérile, injecter lentement (au moins 1 minute) 20 mL de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) dans un flacon de 100 mg d'Apexelsin.

La solution de chlorure de sodium doit être dirigée vers la paroi interne du flacon. Afin d'éviter tout risque de formation de mousse, la solution de chlorure de sodium ne doit pas être injectée directement dans la poudre.

Une fois l'ajout terminé, le flacon doit être maintenu en position verticale pendant au moins 5 minutes afin de permettre la mouillabilité adéquate de la poudre lyophilisée. Ensuite, tourner délicatement et/ou retourner le flacon lentement pendant au moins 2 minutes jusqu'à la remise en dispersion complète de toute la poudre lyophilisée. Éviter toute formation de mousse. En cas de formation de mousse ou d'agrégats, maintenir le flacon en position verticale pendant au moins 15 minutes jusqu'à leur disparition.

La dispersion reconstituée doit avoir un aspect laiteux et homogène, sans précipité visible. Des agrégats de dispersion reconstituée peuvent se former. En cas de présence de précipités ou d'agrégats, le flacon doit être à nouveau délicatement retourné afin d'assurer la remise en dispersion complète avant utilisation.

Inspecter la dispersion contenue dans le flacon pour vérifier l'absence de toute particule de matière. Ne pas administrer la dispersion reconstituée si des particules de matière sont observées dans le flacon.

Calculer le volume total de dispersion à 5 mg/mL correspondant à la dose requise pour le patient et injecter la quantité appropriée d'Apexelsin reconstitué dans une poche pour perfusion vide, stérile, en PVC ou non.

L'utilisation de dispositifs médicaux contenant de l'huile de silicone comme lubrifiant (c'est-à-dire, seringues et poches IV) pour reconstituer et administrer Apexelsin peut entraîner la formation de filaments protéiques. Administrer Apexelsin à l'aide d'un set de perfusion muni d'un filtre de 15 µm, afin d'éviter l'administration de ces filaments. L'utilisation d'un filtre de 15 µm élimine les filaments et ne modifie pas les propriétés physiques ou chimiques du produit reconstitué.

L'utilisation de filtres dont la taille des pores est inférieure à 15 µm peut provoquer une obturation de ces filtres.

L'utilisation de poches plastiques ou de systèmes de perfusion sans DEHP n'est pas nécessaire pour préparer ou administrer Apexelsin.

Après l'administration d'Apexelsin, il est recommandé de rincer la tubulure avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) afin de garantir l'administration de la dose complète.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### **Stabilité**

Les flacons non ouverts d'Apexelsin sont stables jusqu'à la date imprimée sur l'emballage lorsque le flacon est conservé dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Ni la congélation, ni la réfrigération n'affectent de manière indésirable la stabilité du produit. Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

### **Stabilité de la dispersion reconstituée dans un flacon**

La stabilité physico-chimique du produit reconstitué a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C dans la boîte d'origine, à l'abri de la lumière.

**Stabilité de la dispersion reconstituée dans une poche pour perfusion**

La stabilité physico-chimique du produit a été démontrée pour une période allant jusqu'à 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, suivie d'une période de 4 heures à 25 °C, à l'abri de la lumière.

Cependant, du point de vue microbiologique, à moins que la méthode de reconstitution et de remplissage des poches pour perfusion n'exclue les risques de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement après la reconstitution et le remplissage des poches pour perfusion.

S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation du produit reconstitué relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

La durée totale de conservation combinée du médicament reconstitué dans le flacon et dans la poche pour perfusion, lorsqu'il est réfrigéré et à l'abri de la lumière est de 24 heures. Ensuite, le médicament peut être conservé dans la poche pour perfusion pendant 4 heures à une température inférieure à 25 °C.