

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Apealea 60 mg, poudre pour solution pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 60 mg de paclitaxel.

Après reconstitution, chaque mL de solution contient 1 mg de paclitaxel (micellaire).

### Excipients à effet notoire

Un flacon contient 3,77 mg (0,164 mmol) de sodium. Après reconstitution, chaque mL de solution contient un maximum d'environ 3,60 mg (0,157 mmol) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.

Poudre jaune verdâtre à jaune

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Apealea, en association avec le carboplatine, est indiqué dans le traitement des adultes atteints d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer péritonéal primitif ou d'un cancer des trompes de Fallope en première rechute et sensible au platine (voir rubrique 5.1).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Apealea doit être administré uniquement sous la surveillance d'un oncologue qualifié au sein d'unités spécialisées dans l'administration d'agents cytotoxiques. Il ne doit pas être substitué à d'autres formulations du paclitaxel.

#### Posologie

La dose recommandée d'Apealea est de 250 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle (SC) administrée sous la forme d'une perfusion intraveineuse sur une période d'une heure, suivie de l'administration de carboplatine toutes les trois semaines pendant six cycles. La dose recommandée de carboplatine est la suivante : ASC = 5–6 mg/mL×min.

#### Adaptations de dose pendant le traitement

Les patients souffrant de neutropénie (numération des neutrophiles < 1,5 × 10<sup>9</sup>/L), de neutropénie fébrile ou de thrombocytopénie (numération plaquettaire < 100 × 10<sup>9</sup>/L) au cours du traitement doivent retarder leur prochain cycle de traitement jusqu'à ce que la numération des neutrophiles soit de nouveau ≥ 1,5 × 10<sup>9</sup>/L et celle des plaquettes ≥ 100 × 10<sup>9</sup>/L. Pour Apealea, des réductions de dose de 50 mg/m<sup>2</sup> pour commencer, puis de 25 mg/m<sup>2</sup> par la suite, doivent être envisagées pour les administrations ultérieures (voir le tableau 1).

Dans le cas d'une neutropénie fébrile ou d'une faible numération plaquettaire ( $< 75 \times 10^9/L$ ), la dose de carboplatine doit être réduite d'une unité ASC lors des cycles de traitement après normalisation de la numération. Pour garantir une utilisation appropriée du carboplatine, il est conseillé au prescripteur de consulter également les informations de prescription du carboplatine.

Des réductions et/ou des interruptions de dose doivent être envisagées à la suite d'un effet indésirable cliniquement significatif, comme présenté dans le tableau 1.

**Tableau 1. Retardement du traitement et réductions du niveau de dose en cas d'effets indésirables**

Observation <sup>a</sup>	Retardement du prochain cycle Apealea/carboplatine	Dose d'Apealea pour les séries suivantes (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>
<b>Toxicité hématologique<sup>b</sup></b>		
Numération des neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/L$ ou numération plaquettaire $< 100 \times 10^9/L$ ou neutropénie fébrile	Suspendre le traitement jusqu'à résolution complète	Dose standard : 250 <u>Réductions de dose envisageables :</u> Première réduction du niveau de dose : 200 Deuxième réduction du niveau de dose : 175
<b>Affections du système nerveux</b>		
Neuropathie sensorielle périphérique de grade $\geq 2$ ou neuropathie motrice de grade $\geq 2$	Suspendre le traitement jusqu'à régression à un grade $< 2$	<u>Réduction de dose :</u> Première réduction du niveau de dose : 200 <u>Réduction de dose envisageable :</u> Deuxième réduction du niveau de dose : 175
<b>Tous autres effets indésirables</b>		
Toute toxicité de grade 4	Interrompre le traitement	
Toute toxicité de grade 3, à l'exception de la nausée, des vomissements et de la diarrhée	Suspendre le traitement jusqu'à régression des symptômes à un grade $\leq 1$	<u>Réductions de dose envisageables :</u> Première réduction du niveau de dose : 200 Deuxième réduction du niveau de dose : 175

<sup>a</sup> Le grade d'un effet indésirable est défini selon les critères CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

<sup>b</sup> La dose de carboplatine doit être réduite d'une unité ASC lors des cycles de traitement suivant l'épisode de neutropénie fébrile ou de faible numération plaquettaire ( $< 75 \times 10^9/L$ ).

#### Populations spécifiques

##### *Insuffisance hépatique*

Les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère [bilirubine totale  $> 1 \text{ à } \leq 1,5 \times$  limite supérieure de la normale (LSN) et aspartate aminotransférase (ASAT)  $\leq 10 \times$  LSN] peuvent être traités avec les mêmes doses que les patients présentant une fonction hépatique normale.

Dans le cas des patients souffrant d'une insuffisance modérée à sévère (bilirubine totale  $> 1,5$  à  $\leq 5 \times$  LSN et ASAT  $\leq 10 \times$  LSN), une réduction de 20 % de la dose est recommandée. La dose réduite peut progressivement être augmentée jusqu'à la dose indiquée pour 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).

Pour les patients avec une bilirubine totale  $> 5 \times$  LSN ou ASAT  $> 10 \times$  LSN, les données sont insuffisantes pour permettre de formuler des recommandations posologiques (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Insuffisance rénale*

Les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée [taux de filtration glomérulaire (TFG) 89–60 mL/min ou TFG 59–30 mL/min, respectivement] peuvent être traités par Apealea sans aucune modification de la dose. Les patients présentant une insuffisance rénale sévère (TFG  $< 30$  mL/min) ne doivent pas être traités par paclitaxel (voir rubrique 5.2).

#### *Patients âgés*

Aucune réduction de dose supplémentaire, en dehors de celles prévues pour tous les patients, n'est recommandée pour les patients à partir de 65 ans.

Sur les 391 patientes atteintes d'un cancer ovarien participant à l'étude randomisée et ayant reçu Apealea en association avec le carboplatine, 13 % avaient entre 65 et 74 ans. Sur ce nombre limité de patientes, l'anorexie, la fatigue, la myalgie, l'arthralgie, la neuropathie sensorielle périphérique et la diarrhée ont été observées plus fréquemment que chez les patientes de moins de 65 ans. Les données d'utilisation disponibles sont limitées chez les patients  $\geq 75$  ans (2 % des patients de l'étude).

#### *Patients non caucasiens*

Des données limitées sont disponibles sur l'administration d'Apealea chez les patients non caucasiens et les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour recommander d'autres ajustements de dose (voir rubrique 4.4). Si une neuropathie est observée, suivre les recommandations en matière de réduction de dose figurant dans le tableau 1.

#### *Population pédiatrique*

Il n'existe pas d'utilisation justifiée du paclitaxel dans la population pédiatrique dans les indications de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer péritonéal primitif ou de cancer des trompes de Fallope. La sécurité et l'efficacité d'Apealea chez les enfants et adolescents âgés de moins de 17 ans n'ont pas été établies.

#### Mode d'administration

Apealea est administré par voie intraveineuse.

Après reconstitution de la poudre, la solution pour perfusion est claire et de couleur jaune verdâtre. La solution doit être administrée par perfusion intraveineuse sur une période d'une heure environ (120 à 140 gouttes/min.). Il convient d'utiliser des kits d'administration contenant un filtre polyamide de 15  $\mu\text{m}$  pour liquides. Il est important de rincer le kit de perfusion et le cathéter/la canule avant et après l'administration en utilisant la solution de reconstitution afin d'éviter toute administration accidentelle dans les tissus environnants et de garantir l'administration de l'intégralité de la dose.

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

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité sévère à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubrique 4.4).

Allaitement (voir rubrique 4.6).

Nombre initial de neutrophiles  $< 1,5 \times 10^9/L$ .

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

##### Hématologie

Le paclitaxel provoque une myélosuppression (se traduisant principalement par une neutropénie). La neutropénie est un effet indésirable dose-dépendant et dose-limitant. Par conséquent, une numération formule sanguine doit être réalisée fréquemment pendant la durée du traitement par Apealea. Lors de l'étude pivot, environ un tiers des patients a reçu un facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) pour traiter une neutropénie, et les cliniciens doivent déterminer au cas par cas si un patient peut bénéficier du G-CSF. Les patients ne doivent pas recevoir de cycle de traitement ultérieur tant que leur taux de neutrophiles n'est pas  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  et que le nombre de plaquettes n'est pas  $\geq 100 \times 10^9/L$ . Les patients présentant un faible taux de neutrophiles doivent être conscients du risque élevé d'infections. Le risque de myélosuppression est accru par l'utilisation combinée avec le carboplatine. Les recommandations d'adaptation posologique pour Apealea et pour le carboplatine en cas de myélosuppression doivent être respectées (voir rubrique 4.2).

##### Neuropathie

La neuropathie sensorielle périphérique et la neuropathie motrice sont des effets indésirables très fréquents. En cas de neuropathie sensorielle ou motrice de grade  $\geq 2$  selon les critères CTCAE, suspendre le traitement jusqu'à revenir à un grade  $< 2$ , puis procéder à une réduction de dose pour toutes les séries suivantes (voir rubrique 4.2).

##### Insuffisance hépatique

Les patients atteints d'insuffisance hépatique et traités par Apealea n'ont pas été étudiés mais peuvent présenter un risque accru de toxicité, particulièrement de myélosuppression. L'administration chez des patients souffrant d'une insuffisance hépatique définie comme une bilirubine totale  $> 1$  à  $\leq 5 \times$  LSN et des ASAT  $\leq 10 \times$  LSN (voir rubrique 4.2) doit dès lors être réalisée avec prudence et ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance renforcée afin de déceler toute aggravation de leur insuffisance hépatique ou une myélosuppression. Les patients affichant une bilirubine totale  $> 5 \times$  LSN ou des ASAT  $> 10 \times$  LSN ne doivent pas être traités par paclitaxel.

##### Symptômes gastro-intestinaux

Les effets indésirables gastro-intestinaux sont très fréquents. Si les patients présentent des nausées, des vomissements et diarrhées après l'administration d'Apealea, ils peuvent être traités avec des antiémétiques et/ou des antidiarrhéiques. Une prémédication peut être envisagée chez les patients qui ont déjà éprouvé des symptômes gastro-intestinaux lors d'un traitement par des médicaments cytotoxiques.

##### Réactions liées à la perfusion

Les réactions locales au site de perfusion sont très fréquentes lors des perfusions d'Apealea. Les réactions au site de perfusion observées incluent douleur, phlébite, décoloration, rougeur, œdème et éruption cutanée. Ces réactions sont plus fréquentes lors de la première perfusion et peuvent être réduites en ralentissant le débit de perfusion. Pour les patients faisant état d'une douleur sévère ou d'autres réactions à la perfusion d'Apealea, il est recommandé d'envisager la pose d'un cathéter veineux central. Il convient de veiller à éviter toute administration accidentelle dans le tissu environnant lors de l'administration intraveineuse. En présence d'un signe d'extravasation, agir immédiatement : mettre fin à la perfusion, aspirer le liquide du cathéter/de la canule avant de retirer l'aiguille, perfuser une solution saline stérile ou une solution de Ringer lactate ou acétate dans la zone concernée et surveiller étroitement la zone. Pour éviter toute administration accidentelle dans le tissu

environnant et garantir l'administration intraveineuse de l'intégralité de la dose, rincer le kit de perfusion et le cathéter/la canule avant et après l'administration.

### Hypersensibilité

La plupart des réactions d'hypersensibilité associées à Apealea sont légères à modérées et surviennent principalement sous la forme d'affections de la peau et du tissu sous-cutané, et de troubles généraux et d'anomalies au site d'administration. Toutefois, des réactions d'hypersensibilité graves, telles que des chocs anaphylactiques, ont également été rapportées. Les symptômes mineurs, tels que des bouffées vasomotrices ou des réactions cutanées, ne requièrent pas d'interruption du traitement. Les cas modérés peuvent nécessiter une prémédication par corticostéroïdes, antihistaminiques et/ou antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> pour les cycles de traitement suivants. Les réactions sévères, comme une hypotension nécessitant une prise en charge, une dyspnée nécessitant des bronchodilatateurs, un angioedème ou l'urticaire généralisée, requièrent un arrêt immédiat du paclitaxel et la mise en place d'un traitement symptomatique. Les patients présentant des réactions sévères ne doivent pas être exposés de nouveau au paclitaxel. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement, notamment ceux qui ont déjà présenté des réactions d'hypersensibilité vis-à-vis d'une formule à base de taxane.

L'incidence réelle, la sévérité et le délai avant l'apparition de réactions d'hypersensibilité provoquées par Apealea n'ont pu être établis lors du développement clinique en raison du traitement par association avec le carboplatine. Des réactions retardées associées au paclitaxel et survenant pendant ou après la perfusion de carboplatine ne peuvent être exclues.

### Alopécie

L'alopécie est un effet indésirable très fréquent qui apparaît tôt au cours du traitement. Elle peut avoir une incidence significative sur l'image de soi et la qualité de vie des patients. Ces derniers doivent être conseillés quant à la probabilité de survenue de cet effet indésirable et aux mesures à leur disposition pour l'atténuer (l'utilisation de casques réfrigérants par exemple). Lors des études portant sur Apealea, 45 % des patients ont rapporté une alopécie au cours de leur traitement.

### Cardiotoxicité

Une insuffisance cardiaque a été observée chez certains patients recevant Apealea. Dans certains cas, les patients avaient déjà été exposés à des médicaments cardiotoxiques comme la doxorubicine, ou présentaient des antécédents cardiaques sous-jacents. Ces patients doivent être étroitement surveillés par des médecins afin d'éviter la survenue d'évènements cardiaques.

### Patients à partir de 65 ans

Aucune différence notable n'a été observée en matière de tolérabilité globale entre des patients âgés de 65–74 ans et des patients plus jeunes. Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation chez les patients ≥ 75 ans. Compte tenu de ces éléments et du potentiel de fragilité et de comorbidités, les patients âgés doivent être surveillés de près.

### Origine ethnique

Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation d'Apealea chez les patients non caucasiens. Cependant, des études portant sur des patients atteints d'un cancer du sein suivant des schémas thérapeutiques à base de paclitaxel indiquent un risque potentiellement accru de neuropathie chez les patients non caucasiens (voir rubrique 4.2).

## Excipients

Une fois reconstitué, ce médicament contient un maximum d'environ 1,6 g de sodium par dose (0,9 g/m<sup>2</sup> de SC ; 3,6 mg par mL), ce qui équivaut à 80 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée pour évaluer les interactions médicamenteuses entre Apealea et d'autres médicaments.

Le métabolisme du paclitaxel est partiellement catalysé par les isoenzymes CYP2C8 et CYP3A4 du cytochrome P450 (voir rubrique 5.2). Par conséquent, il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de paclitaxel et de médicaments connus pour inhiber le CYP2C8 ou le CYP3A4 (par ex., le kétoconazole et d'autres antifongiques à base d'imidazole, l'érythromycine, la fluoxétine, le gemfibrozil, le clopidogrel, la cimétidine, le ritonavir, le saquinavir, l'indinavir et le nelfinavir), car la toxicité du paclitaxel pourrait être accrue en raison d'une plus grande exposition à ce dernier. L'administration concomitante de paclitaxel et d'inducteurs du CYP2C8 ou du CYP3A4 (par ex., la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, l'éfavirenz et la névirapine) est déconseillée sous peine de compromettre l'efficacité en raison d'expositions plus faibles au paclitaxel.

Apealea a pour excipients un mélange de deux dérivés d'acide rétinoïque. Des études *in vitro* utilisant des microsomes humains ont démontré que ces dérivés ont une activité inhibitrice sur les CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 et, dans une moindre mesure, sur le CYP2D6. En l'absence d'études *in vivo* portant sur l'inhibition des CYP2B6 et CYP2C9, l'utilisation concomitante d'Apealea et de substances principalement métabolisées par ces enzymes CYP doit être réalisée avec prudence.

Apealea est indiqué pour être utilisé en association avec le carboplatine (voir rubrique 4.1). Apealea doit être administré en premier, suivi du carboplatine. Selon les données issues de la littérature, aucune interaction pharmacocinétique cliniquement pertinente entre le paclitaxel et le carboplatine n'est attendue.

Une interaction pharmacocinétique cliniquement pertinente a été observée entre le paclitaxel et le cisplatine. Lorsque le paclitaxel est administré avant le cisplatine, le profil de sécurité du paclitaxel à base de solvant correspond à celui rapporté pour l'utilisation de l'agent seul. Lorsque le paclitaxel à base de solvant est administré après le cisplatine, les patients présentaient une myélosuppression plus importante et une diminution de près de 20 % de la clairance du paclitaxel. Il est possible d'anticiper un effet similaire pour Apealea (paclitaxel micellaire). Les patients atteints d'un cancer gynécologique qui sont traités par paclitaxel et cisplatine peuvent présenter un risque accru d'insuffisance rénale par rapport aux patients traités par cisplatine seul.

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

### Femmes en âge de procréer/Contraception

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

### Grossesse

Il existe très peu de données sur l'utilisation du paclitaxel chez les femmes enceintes. On soupçonne le paclitaxel d'être à l'origine de graves anomalies congénitales 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). Le paclitaxel ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne justifie le traitement.

## Allaitement

Le paclitaxel est excrété dans le lait maternel. Du fait d'effets indésirables graves sur les enfants allaités, Apealea est contre-indiqué pendant l'allaitement. L'allaitement doit être interrompu pendant toute la durée du traitement.

## Fertilité

Les études effectuées chez des animaux traités par paclitaxel ont fait état d'une diminution de la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Apealea a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Apealea peut provoquer des effets indésirables tels que la fatigue (très fréquente) et des étourdissements (fréquents), qui sont susceptibles d'altérer la capacité à conduire ou à utiliser des machines. Il y a lieu de conseiller aux patients de ne pas conduire ni d'utiliser de machines s'ils ressentent de la fatigue ou des étourdissements.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables cliniquement significatifs les plus fréquents associés à l'utilisation d'Apealea sont une neutropénie, des affections gastro-intestinales, une neuropathie périphérique, une arthralgie/myalgie et des réactions au site de perfusion. Environ 86 % des patients ont présenté des effets indésirables.

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

La fréquence des effets indésirables répertoriés dans le tableau 2 est définie selon la règle suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant dans chaque catégorie de fréquence.

Le tableau 2 répertorie les effets indésirables associés à l'administration combinée d'Apealea et de carboplatine qui ont été observés lors d'une étude clinique (N = 391) et des effets indésirables issus de l'expérience post-commercialisation. Ces derniers peuvent être attribués au paclitaxel, quel que soit le schéma thérapeutique.

**Tableau 2. Liste des effets indésirables**

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Terme préférentiel</b>
<b>Infections et infestations</b>	<i>Peu fréquent :</i>	Sepsis, abcès, pneumonie, grippe, infection virale des voies respiratoires, herpès, cellulite au site de perfusion, angine, infection des voies urinaires, infection cutanée, cystite
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</b>	<i>Peu fréquent :</i>	Douleur métastatique
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	<i>Très fréquent :</i> <i>Fréquent :</i> <i>Peu fréquent :</i>	Neutropénie <sup>a</sup> Neutropénie fébrile <sup>a</sup> , leucopénie <sup>a</sup> , thrombocytopénie <sup>a</sup> , granulocytopénie, anémie <sup>a</sup> Coagulation intravasculaire disséminée <sup>a</sup> , pancytopénie, hématotoxicité, coagulopathie
<b>Affections du système immunitaire</b>	<i>Fréquent :</i> <i>Peu fréquent :</i>	Hypersensibilité Choc anaphylactique, hypersensibilité médicamenteuse
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	<i>Très fréquent :</i> <i>Peu fréquent :</i>	Anorexie Hyponatrémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, déshydratation, appétit diminué
<b>Affections psychiatriques</b>	<i>Peu fréquent :</i>	Dépression, insomnie, anxiété
<b>Affections du système nerveux</b>	<i>Très fréquent :</i> <i>Fréquent :</i> <i>Peu fréquent :</i>	Neuropathie sensorielle périphérique <sup>a,b</sup> , neuropathie périphérique <sup>a,b</sup> Hypoesthésie, étourdissements, paresthésie, neuropathie motrice périphérique, dysgueusie, céphalées État de mal épileptique, coma, accident cérébrovasculaire, neuropathie sensitivomotrice périphérique, léthargie, hypotonie, neurotoxicité, polyneuropathie, polyneuropathie des maladies malignes, sensation de brûlure, somnolence, troubles cognitifs, paralysie faciale, encéphalopathie, hydrocéphalie
<b>Affections oculaires</b>	<i>Peu fréquent :</i>	Vision trouble, irritation oculaire, gêne oculaire, augmentation de la sécrétion lacrymale
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	<i>Peu fréquent :</i>	Vertiges, surdité, affection de l'oreille interne, acouphènes
<b>Affections cardiaques</b>	<i>Fréquent :</i> <i>Peu fréquent :</i>	Angine de poitrine, tachycardie Arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque chronique, cyanose, fibrillation auriculaire, tachycardie sinusale, palpitations, bradycardie sinusale

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Terme préférentiel
<b>Affections vasculaires</b>	<i>Fréquent :</i> <i>Peu fréquent :</i>	Hypotension, bouffées vasomotrices, phlébite, douleur veineuse, hyperhémie Collapsus circulatoire, thrombose veineuse, vasculite, thrombose, hypertension, thrombose veineuse profonde, lymphœdème, phlébite superficielle, thrombophlébite, fluctuation de la tension artérielle, hémorragie, angiopathie, bouffées de chaleur, pâleur
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	<i>Fréquent :</i> <i>Peu fréquent :</i>	Dyspnée, congestion nasale Insuffisance respiratoire, épistaxis, toux, rhinorrhée, douleurs oropharyngées, troubles pharyngés, asphyxie, bronchospasmes, dysphonie, rhinite allergique, toux allergique, gênes oropharyngées
<b>Affections gastro-intestinales</b>	<i>Très fréquent :</i> <i>Fréquent :</i> <i>Peu fréquent :</i>	Diarrhée <sup>a</sup> , nausées <sup>a</sup> , vomissements <sup>a</sup> Douleurs abdominales, constipation, douleurs abdominales hautes, flatulences, bouche sèche, stomatite Distension abdominale, gastrite, gêne abdominales, douleurs abdominales basses, dyspepsie, fécalome, troubles fonctionnels intestinaux, saignements gingivaux, émission de selles sanglantes, paresthésie orale
<b>Affections hépatobiliaires</b>	<i>Peu fréquent :</i>	Hépatite, troubles hépatiques
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	<i>Très fréquent :</i> <i>Fréquent :</i> <i>Peu fréquent :</i>  <i>Fréquence indéterminée :</i>	Alopécie <sup>a</sup> Érythème, éruption cutanée, prurit, urticaire Angioœdème, éruption cutanée généralisée, décoloration de la peau, hyperhidrose, éruption papuleuse, dermatite bulleuse, gonflement du visage, trouble pigmentaire, sécheresse cutanée, sueurs froides, livedo réticulaire, troubles unguéaux, prurit allergique, troubles de la peau Érythrodysesthésie palmo-plantaire <sup>c</sup>
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	<i>Très fréquent :</i> <i>Fréquent :</i>  <i>Peu fréquent :</i>	Arthralgie <sup>a</sup> , myalgie <sup>a</sup> Dorsalgies, douleurs osseuses, douleurs musculosquelettiques, faiblesse musculaire, extrémités douloureuses Hémarthrose, gênes musculosquelettiques, sensation de lourdeur
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	<i>Peu fréquent :</i>	Azotémie
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	<i>Peu fréquent :</i>	Hémorragie vaginale, douleurs pelviennes, douleurs mammaires

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Terme préférentiel
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<i>Très fréquent :</i>	Asthénie <sup>a</sup> , fatigue <sup>a</sup> , réaction au site de perfusion <sup>a,d</sup>
	<i>Fréquent :</i>	Œdème périphérique, douleurs, fièvre, gêne thoracique, hyperthermie, œdème de la face
	<i>Peu fréquent :</i>	Mort, défaillance multiviscérale, œdème, douleurs au site d'administration, hémorragie au site du cathéter, œdème au site du cathéter, tuméfaction locale, œdème généralisé, hernie, douleurs thoraciques, syndrome grippal, œdème localisé, hypothermie, frissons, sensation de chaud
<b>Investigations</b>	<i>Peu fréquent :</i>	Alanine aminotransférase augmentée

<sup>a</sup> Voir la description de certains effets indésirables.

<sup>b</sup> Peut persister au-delà de 6 mois après l'arrêt du paclitaxel.<sup>c</sup>

<sup>c</sup> Comme rapporté lors de la surveillance post-commercialisation du paclitaxel.

<sup>d</sup> Inclut les termes préférentiels suivants : douleurs au site de perfusion, phlébite au site de perfusion, réaction au site de perfusion, décoloration au site de perfusion, érythème au site de perfusion, extravasation au site de perfusion, inflammation au site de perfusion, œdème au site de perfusion, paresthésie au site de perfusion, irritation au site de perfusion et éruption cutanée au site de perfusion.

#### Description de certains effets indésirables

Lors de l'étude clinique pivot, les patients étaient soit traités par Apealea (paclitaxel micellaire) à une dose de 250 mg/m<sup>2</sup> en association avec du carboplatine, soit par du paclitaxel à base de solvant à une dose de 175 mg/m<sup>2</sup> en association avec du carboplatine (N = 391 dans chaque bras). Dans l'ensemble, des taux plus élevés d'effets indésirables graves ont été enregistrés avec le paclitaxel micellaire (41 %) qu'avec le paclitaxel à base de solvant (27 %). Dans les deux groupes, la majorité des effets indésirables graves étaient des toxicités hématologiques. Aucune différence dans l'indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) entre les deux groupes à l'étude n'a été décelée à aucun moment, que ce soit pendant ou après le traitement (indice de 0 ou 1 principalement).

#### Affections hématologiques et du système lymphatique

La quasi-totalité des patients traités par Apealea présentaient une neutropénie de grades variables, dont 79 % de grade 3 ou 4. La neutropénie en tant qu'effet indésirable grave a été observée chez 29 % des patients et la neutropénie fébrile chez 3 % des patients. La neutropénie est revenue à un taux  $\geq 1.5 \times 10^9/L$  avant la série de traitement suivante. Presque tous les patients ont présenté une anémie, une diminution du nombre de plaquettes ainsi que du nombre de leucocytes, de quelque grade que ce soit, au cours de la période de traitement (98 %, 93 % et 98 %, respectivement). L'anémie en tant qu'effet indésirable grave a été observée chez 5 % des patients, la thrombocytopénie et la leucopénie chez 3 % et 6 % des patients, respectivement.

En comparaison avec les patients recevant du paclitaxel à base de solvant, davantage de patients du groupe recevant du paclitaxel micellaire ont présenté des toxicités hématologiques de grades 3 et 4. Parmi les bras de traitement recevant respectivement du paclitaxel micellaire ou du paclitaxel à base de solvant, la neutropénie a été observée chez 79 % et 66 % des patients, la leucopénie a été observée chez 53 % et 34 % des patients, la thrombocytopénie a été observée chez 18 % et 10 %, et l'anémie a été observée chez 24 % et 14 %.

Une coagulation intravasculaire disséminée (CID), souvent associée à un sepsis ou à une défaillance multiviscérale, a été rapportée.

#### Affections gastro-intestinales

Des nausées (38 %), des vomissements (22 %) et une diarrhée (15 %) comptaient parmi les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans l'étude.

#### Affections du système nerveux

Des neuropathies périphériques (incluant les termes préférentiels neuropathie périphérique, neuropathie motrice périphérique, neuropathie sensitivomotrice périphérique, neuropathie sensorielle périphérique, polyneuropathie et polyneuropathie des maladies malignes) ont été rapportées chez 29 % des patients et étaient principalement (98 %) légères à modérées (CTCAE grade  $\leq 2$ ). Le délai moyen avant apparition de ces effets était de 53 jours à compter de la première dose. La neuropathie sensorielle périphérique représentait la réaction la plus fréquente et a été rapportée chez 16 % des patients. D'autres réactions associées ont été signalées chez 10 % des patients et étaient principalement (98 %) légères à modérées (CTCAE grade  $\leq 2$ ). Les plus fréquentes étaient la paresthésie et l'hypoesthésie. Au cours de l'étude pivot, 46 % des neuropathies périphériques ainsi que la majorité (78 %) des réactions associées ont disparu. Le caractère dose-dépendant de la fréquence et de la sévérité de la neurotoxicité n'a pas été étudié pour Apealea, mais a été observé pour d'autres formulations à base de paclitaxel ayant d'autres indications. En outre, il a été démontré que les neuropathies périphériques peuvent persister au-delà de 6 mois après l'arrêt du paclitaxel.

#### Réactions d'hypersensibilité

La majorité des réactions d'hypersensibilité associées à Apealea étaient légères à modérées (voir rubrique 4.4). La fréquence des réactions d'hypersensibilité associées au paclitaxel était similaire dans les deux groupes (5 % des patients recevant du paclitaxel micellaire et 7 % des patients recevant du paclitaxel à base de solvant), tandis que des réactions d'hypersensibilité liées au carboplatine ont été plus fréquemment observées dans le groupe recevant du paclitaxel micellaire (12 % contre 7 %). En raison du caractère combiné du traitement, il est impossible de déterminer si cette observation est due à Apealea ou à d'autres facteurs, et des réactions retardées en lien avec le paclitaxel ne peuvent être exclues.

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

Une alopecie, d'apparition soudaine, a été observée chez 45 % des patients. Une perte de cheveux marquée  $\geq 50$  % est attendue chez la majorité des patients qui présentent une alopecie.

#### Affections musculo-squelettiques et systémiques

Une arthralgie est survenue chez 19 % des patients et une myalgie chez 10 % d'entre eux.

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

L'asthénie et la fatigue étaient très fréquentes et étaient observées chez 23 % et 11 % des patients, respectivement. Les réactions au site de perfusion (douleurs, phlébite et érythème, notamment) ont été observées chez 12 % des patients (voir rubrique 4.4).

Un plus grand nombre de douleurs au site de perfusion ont été signalées dans le groupe recevant le paclitaxel micellaire que dans le groupe traité par paclitaxel à base de solvant (8 % et 1 % respectivement).

## Expérience supplémentaire tirée des études cliniques

Apealea a été administré sous forme de monothérapie à 132 patients au total, à des doses allant de 90 mg/m<sup>2</sup> selon un schéma thérapeutique de trois semaines à des doses hebdomadaires de 250 mg/m<sup>2</sup> pour diverses indications. D'après les données combinées tirées d'études sur la monothérapie, les effets indésirables très fréquents et ceux suscitant un intérêt particulier étaient les suivants : neutropénie (45 %), fatigue (37 %), leucopénie (33 %), alopecie (30 %), nausée (27 %), réaction au site de perfusion<sup>a</sup> (23 %), neuropathie périphérique sensorielle (20 %), diarrhée (17 %), asthénie (15 %), fièvre (12 %), constipation (12 %), arthralgie (12 %), paresthésie (11 %), douleurs (11 %), vomissements (9 %), myalgie (9 %), neuropathie motrice périphérique (5 %), neuropathie (5 %), neuropathie périphérique (5 %), thrombocytopénie (4 %), neutropénie fébrile (2 %), sepsis (2 %), tachycardie (2 %), phlébite (2 %), thrombose (2 %).

<sup>a</sup> Inclut les termes préférentiels suivants : phlébite au site de perfusion, douleur au site de perfusion, réaction au site de perfusion, inflammation au site de perfusion, érythème au site de perfusion, extravasation au site de perfusion, œdème au site de perfusion.

## 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 – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Il n'existe aucun antidote connu au surdosage de paclitaxel. En cas de surdosage, le patient doit être placé sous étroite surveillance. Le traitement doit cibler les principales toxicités anticipées, à savoir la nausée, les vomissements, la diarrhée, la myélosuppression, la neuropathie sensorielle périphérique et la neuropathie périphérique.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antinéoplasiques, taxanes, code ATC : L01CD01

#### Mécanisme d'action

Le paclitaxel est un agent antimicrotubules qui stimule l'assemblage des dimères de tubuline en microtubules et stabilise les microtubules 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 de faisceaux de microtubules pendant toute la durée du cycle cellulaire et la constitution d'astres de microtubules pendant la mitose.

#### Efficacité et sécurité cliniques

Une étude multicentrique, randomisée, en ouvert, a été menée chez 789 femmes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer péritonéal primitif ou d'un cancer des trompes de Fallope récidivant afin de comparer Apealea (paclitaxel micellaire) en association avec le carboplatine au paclitaxel à base de solvant en association avec le carboplatine. Les patientes étaient traitées toutes les trois semaines pour six cycles, soit par 250 mg/m<sup>2</sup> d'Apealea administrés par perfusion intraveineuse sur une heure (N = 391), soit par 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel à base de solvant administrés par perfusion sur trois heures (N = 391). La perfusion de paclitaxel a été suivie, après une période de 30 minutes, d'une administration de carboplatine dans les deux bras de traitement.

Les patientes ont été stratifiées en fonction de la récurrence (première ou deuxième) et des taux de CA125. Les proportions de patientes traitées pour une première ou une deuxième récurrence étaient alors équivalentes dans les deux groupes de traitement (76 % étaient traitées pour une première récurrence et 24 % pour une deuxième récurrence). Les patientes qui présentaient une neuropathie de grade  $\geq 2$  préexistante ou des facteurs de risques médicaux graves impliquant tout système d'organes majeur n'ont pas été autorisées à participer à l'étude. La moyenne d'âge se situait à 56 ans dans les deux groupes de traitement (de 26 à 81 ans). La plupart des patientes recrutées dans l'étude présentaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1 ( $\geq 96$  %), dans des proportions similaires dans les deux bras de traitement. Seules quelques patientes avaient un indice de performance ECOG de 2.

Dans l'étude clinique, la proportion des patientes recevant six cycles de traitement était de 81 % dans le groupe traité par du paclitaxel micellaire et de 87 % dans le groupe recevant du paclitaxel à base de solvant. Le nombre moyen de cycles (min;max) correspondant pour les deux groupes était de 6 (1;12) et 6 (1;9), respectivement.

Les patientes ont reçu une prémédication avant la perfusion de paclitaxel à base de solvant, de paclitaxel micellaire ou de carboplatine, comme résumé dans le tableau 3 ci-dessous. La prémédication n'était pas imposée avant la perfusion de paclitaxel micellaire.

**Tableau 3. Proportions de patientes ayant reçu une prémédication avant la perfusion de paclitaxel ou de carboplatine ou de manière globale (population évaluée sur le plan de la sécurité)**

Type de prémédication	Apealea (N = 391)			Paclitaxel (à base de solvant) (N = 391)		
	Global	Paclitaxel	Carboplatine	Global	Paclitaxel	Carboplatine
Corticostéroïdes	43 %	6 %	39 %	99 %	97 %	15 %
Antihistaminiques	19 %	4 %	16 %	85 %	85 %	9 %
Antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub>	5 %	2 %	2 %	90 %	90 %	1 %
Antiémétiques et antinauséux	87 %	8 %	81 %	92 %	38 %	63 %

Dans cette étude, 35 % des patientes du groupe paclitaxel micellaire et 30 % des patientes du groupe paclitaxel à base de solvant, respectivement, ont reçu un GCSF pour traiter une neutropénie. Le nombre moyen de cycles avec traitement par paclitaxel/carboplatine pour les patientes ayant reçu un GCSF était de 6 dans les deux groupes. Le nombre moyen de cycles après administration d'un GCSF était de 3 (1;6) et la valeur moyenne était de 3,1, dans chacun des deux groupes.

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG). La SSP, en tant que critère d'évaluation principal, a été évaluée par évaluation en aveugle des images de tomodensitométrie à l'aide des critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST, version 1.0).

Aucune différence statistiquement significative de la SSP ou de la SG n'a été observée entre les deux bras de traitement. Une analyse de non-infériorité a été menée pour la SSP dans la population « per protocole » (PP) avec une marge de non-infériorité prédéfinie. Le critère de non-infériorité a été respecté pour la SSP, avec la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) unilatéral à 97,5 % pour le ratio de risques associé fixé à moins de 1,2. Le critère de non-infériorité a été respecté pour la survie globale dans la population PP, avec la limite supérieure de l'IC unilatéral à 97,5 % pour les ratios de risques associés fixés à moins de 1,185 (tableau 4 ; figures 1 et 2). Chez la population en intention de traiter (ITT) (n = 789), le ratio de risques pour la SSP et la SG était de 0,85 (IC à 95 % : 0,72;1,00) et 1,02 (IC à 95 % : 0,85;1,22), respectivement. Par conséquent, la non-infériorité a été

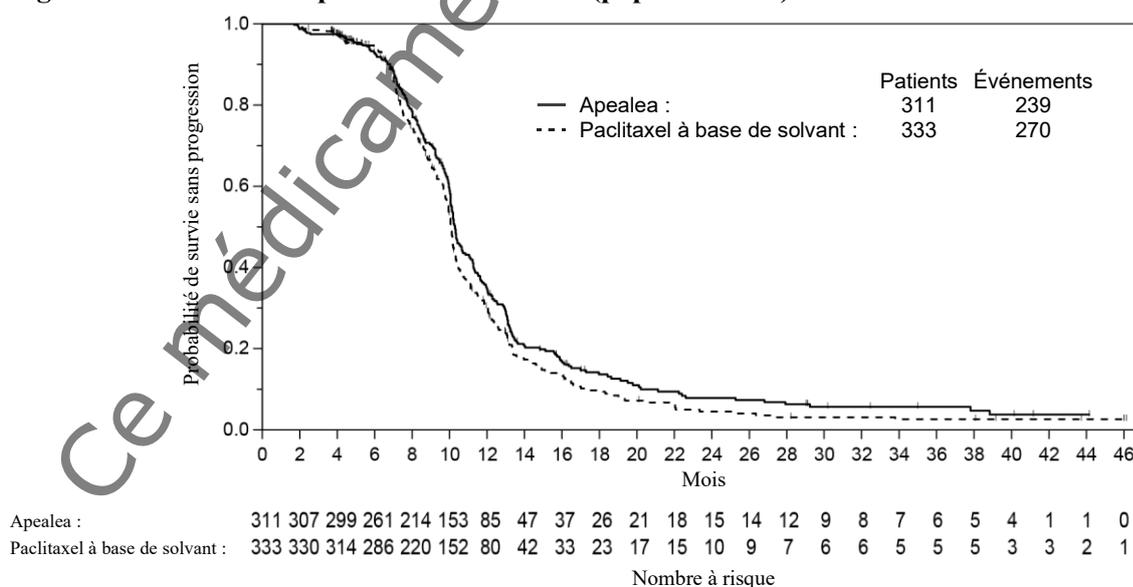
démontrée au sein de la population ITT pour la SSP, mais pas pour la SG. Au moment de l'analyse des données SG, 56 % des patientes du groupe traité par le paclitaxel micellaire étaient décédées, contre 60 % des patientes du groupe traité par le paclitaxel à base de solvant (population ITT).

**Tableau 4. Analyses de non-infériorité de la SSP et de la SG dans une étude randomisée chez des patientes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire récidivant, cancer péritonéal primitif et cancer des trompes de Fallope (population PP)<sup>a</sup>**

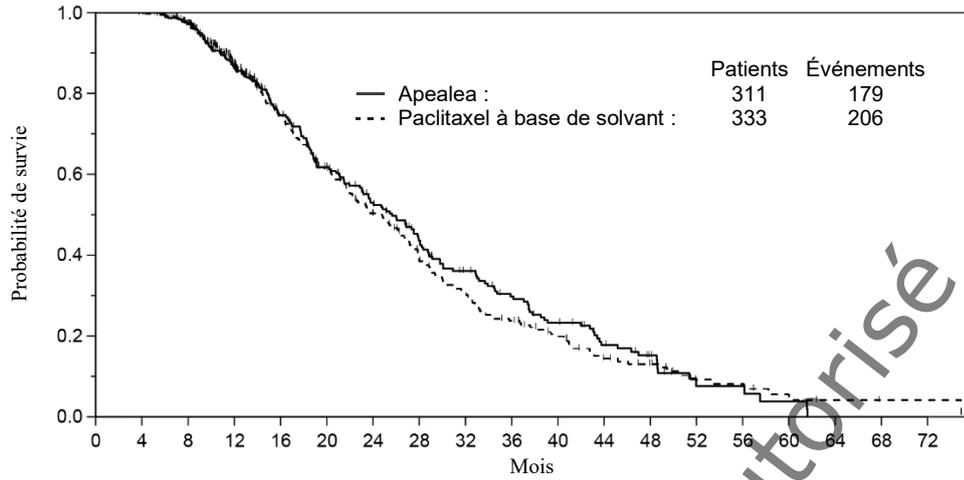
	<b>Apealea</b> <b>Toutes les 3 semaines</b> 250 mg/m <sup>2</sup> + carboplatine (N = 311)	<b>Paclitaxel à base de solvant</b> <b>Toutes les 3 semaines</b> 175 mg/m <sup>2</sup> + carboplatine (N = 333)
<b>Survie sans progression (évaluation indépendante)</b>		
Décès ou progression, n (%)	239 (77 %)	270 (81 %)
Durée moyenne jusqu'au décès ou jusqu'à la progression de la maladie [en mois] (IC à 95 %)	10,3 (10,1;10,7)	10,1 (9,9;10,2)
Risque relatif (IC à 95 %)	0,86 (0,72;1,03)	
<b>Survie globale</b>		
Nombre de décès, n (%)	179 (58 %)	206 (62 %)
Durée moyenne jusqu'au décès [en mois] (IC à 95 %)	25,7 (22,9;28,1)	24,8 (21,7;27,1)
Risque relatif (IC à 95 %)	0,95 (0,78;1,16)	

<sup>a</sup> La population primaire de l'analyse de non-infériorité était prédéfinie comme la population PP.

**Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP (population PP)**



**Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la SG (population PP)**

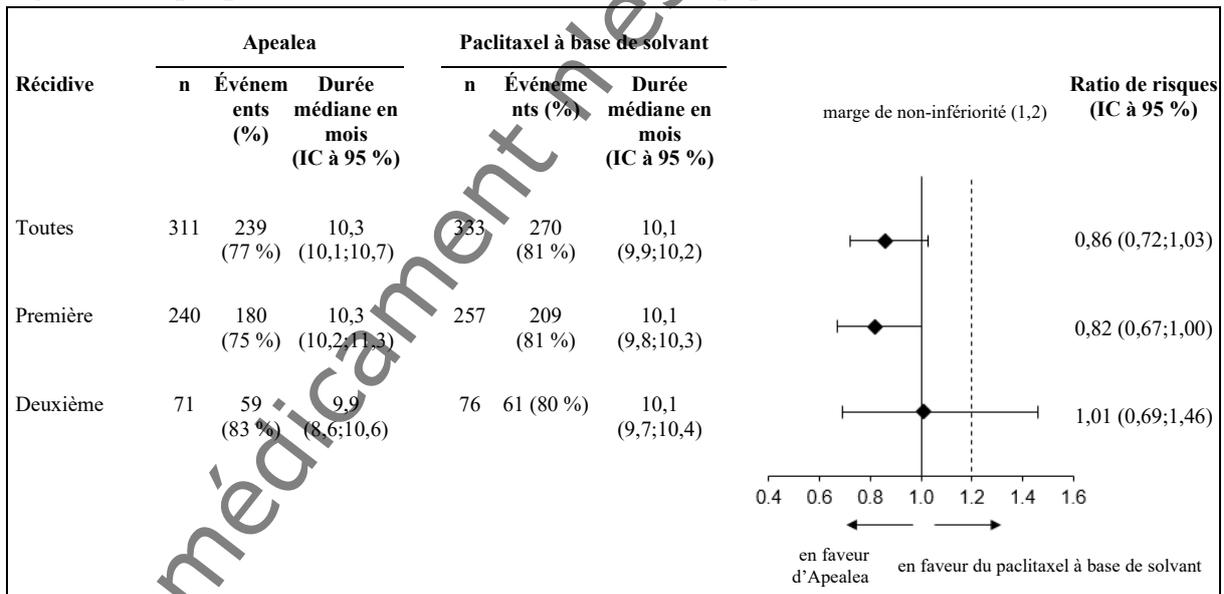


Apealea :	311	311	283	221	161	125	99	77	59	46	35	22	15	4	4	2	0	0	0
Paclitaxel à base de solvant :	333	332	307	225	177	142	111	80	62	47	35	22	17	8	7	3	2	1	1
	Nombre à risque																		

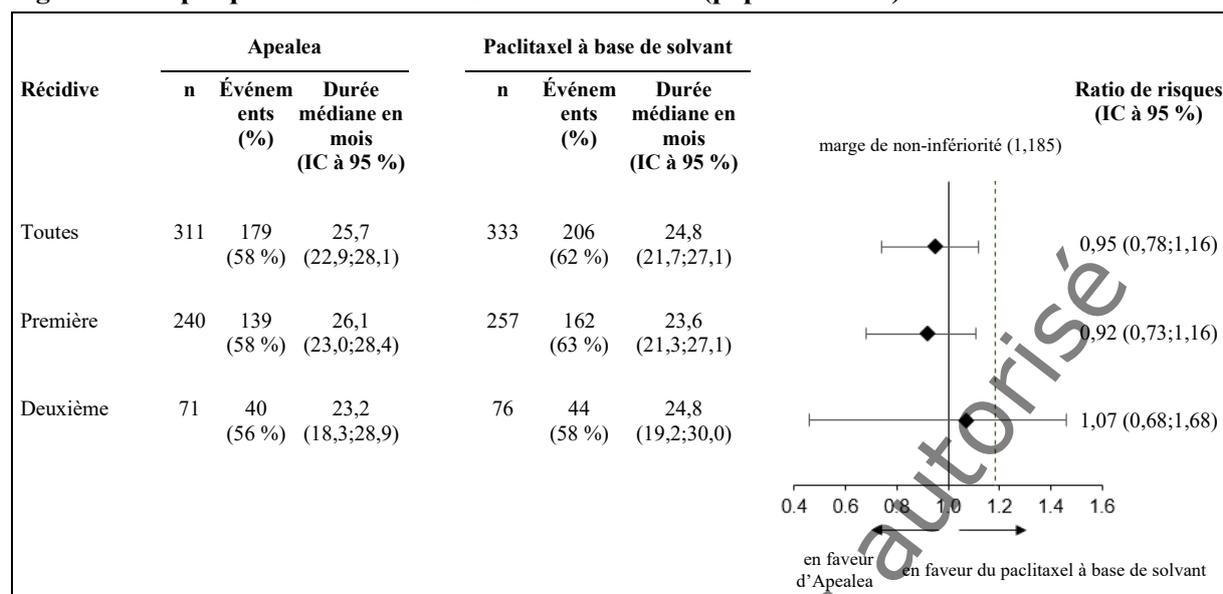
Analyse post hoc des sous-groupes selon la récurrence

Des analyses de sous-groupes supplémentaires ont été réalisées afin d'évaluer l'efficacité selon la récurrence (première ou deuxième) dans les populations PP et ITT. Les résultats pour la SSP et la SG dans la population PP sont résumés sur les figures 3 et 4.

**Figure 3. Graphique en forêt de la SSP selon la récurrence (population PP)**



**Figure 4. Graphique en forêt de la SG selon la récidence (population PP)**



Au sein de la population ITT, les ratios de risques pour la SSP dans les sous-groupes de patientes présentant une première récidence et une deuxième récidence ont été respectivement de 0,80 (IC à 95 % : 0,66;0,97) et 1,04 (IC à 95 % : 0,74;1,47). Les ratios de risques pour la SG chez les patientes présentant une première et une deuxième récidence ont été respectivement de 0,98 (IC à 95 % : 0,79;1,21) et 1,18 (IC à 95 % : 0,79;1,75). Les résultats observés dans le sous-groupe de patientes présentant une première récidence sont donc cohérents avec les résultats observés dans la population globale et, par ailleurs, des signes indiquant un bénéfice en termes de SSP ont été notés avec Apealea.

Pour obtenir des données de sécurité comparant les résultats du traitement combiné par Apealea (paclitaxel micellaire)/carboplatine et paclitaxel à base de solvant/carboplatine, voir rubrique 4.8.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Apealea dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement du carcinome ovarien (à l'exception du rhabdomyosarcome et des tumeurs des cellules germinales), du carcinome péritonéal (à l'exception des blastomes et des sarcomes) et du carcinome des trompes de Fallope (à l'exception du rhabdomyosarcome et des tumeurs des cellules germinales) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Lorsqu'Apealea (paclitaxel micellaire) est administré par voie intraveineuse, son profil pharmacocinétique suggère que la formulation libère immédiatement le paclitaxel dans le sang. La pharmacocinétique du paclitaxel a été étudiée chez 22 patients atteints de tumeurs solides à la suite de perfusions d'Apealea sur une période d'une heure (à des niveaux de dose allant de 90 à 275 mg/m<sup>2</sup>). De plus, une étude croisée a comparé les concentrations plasmatiques de paclitaxel totales et libres après une perfusion d'Apealea sur une heure à raison de 260 mg/m<sup>2</sup> à celles observées après une perfusion de paclitaxel lié à l'albumine sur une heure, à une dose identique. Les concentrations plasmatiques totales de paclitaxel étaient similaires après la perfusion des deux formulations. Il a été démontré que les concentrations plasmatiques de paclitaxel libre, c'est-à-dire la concentration exprimant le paclitaxel pharmacologiquement actif dans l'organisme, étaient bioéquivalentes (C<sub>max</sub> et ASC) après l'administration de paclitaxel lié à l'albumine et après l'administration d'Apealea. D'après les données limitées disponibles, les valeurs C<sub>max</sub> et ASC augmentaient après des perfusions d'Apealea sur une heure à des doses allant de 150 à 275 mg/m<sup>2</sup>. La linéarité des doses n'a pas pu être vérifiée étant donné qu'une importante variabilité a été observée d'un individu à un autre.

## Distribution

Le paclitaxel est distribué équitablement entre le plasma et le sang, comme cela est décrit par les données *in vitro* publiées. La fraction libre moyenne de paclitaxel oscillait dans le temps entre 5,2 % et 4,3 % après une perfusion d'Apealea. Cela correspondait à la fraction libre moyenne relevée après une perfusion de paclitaxel lié à l'albumine qui variait dans le temps entre 5,5 % et 4,5 %.

La liaison du paclitaxel à la fois à l'albumine et à l' $\alpha_1$ -glycoprotéine acide a été rapportée, mais d'autres protéines de liaison, telles que les lipoprotéines, pourraient jouer un rôle important. Aucun signalment n'est établi quant à des substances actives capables de déplacer le paclitaxel lié à une protéine, de même qu'il est peu probable que le paclitaxel transporte d'autres substances actives compte tenu de ses faibles concentrations molaires dans le plasma. Selon des publications tirées de la littérature, des études *in vitro* indiquent que la présence de cimétidine, de ranitidine, de dexaméthasone ou de diphénhydramine n'a aucune incidence sur la liaison du paclitaxel aux protéines. Il a été démontré *in vitro* que le paclitaxel est un substrat pour les protéines OATP1B3 et OATP1A2 qui transportent l'influx.

Pendant et après la perfusion d'Apealea, le paclitaxel quitte rapidement le compartiment plasmatique avec une demi-vie de distribution de 0,6 heure environ. En conséquence, la phase de distribution est essentiellement achevée 2 heures après la fin de la perfusion. La distribution tissulaire est extensive, avec un volume de distribution pendant la phase d'élimination terminale d'environ 155 L/m<sup>2</sup>, ce qui correspond à environ 280 L pour un patient moyen avec une surface corporelle de 1,8 m<sup>2</sup>. Par conséquent, environ 1 % seulement du paclitaxel présent dans l'organisme se trouve dans le plasma au cours de la phase d'élimination.

## Biotransformation et élimination

La demi-vie terminale du paclitaxel après une perfusion d'Apealea pouvait varier jusqu'à cinq fois entre les patients, allant de 5 à 23 heures. De même, la clairance plasmatique totale variait jusqu'à cinq fois, passant de 8 à 41 L/heure. On suppose que l'importante variabilité de la clairance d'un individu à un autre est une conséquence de la variabilité de l'activité des enzymes hépatiques.

La biotransformation et l'élimination du paclitaxel ont été décrites dans des études publiées ; le paclitaxel est principalement éliminé par métabolisme hépatique et excrétion biliaire. Le principal métabolite du paclitaxel est le 6 $\alpha$ -hydroxypaclitaxel. Ses autres métabolites sont les 3'-*p*-hydroxypaclitaxel et 6 $\alpha$ ,3'-*p*-dihydroxypaclitaxel. La formation de ces métabolites est catalysée par les CYP2C8 et CYP3A4. Aucun métabolite pharmacologiquement actif n'a été décelé. Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que le paclitaxel est un substrat pour la protéine d'efflux P-glycoprotéine. Chez l'être humain, la principale voie d'excrétion des éléments dérivés du paclitaxel sont les selles, dont le 6 $\alpha$ -hydroxypaclitaxel constitue le principal élément. L'excrétion rénale représente une faible partie, avec moins de 15 % de la dose.

## Populations spécifiques

### Insuffisance hépatique

Aucune étude clinique n'a été menée avec Apealea sur des patients souffrant d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.4). Une étude de pharmacocinétique de population avec du paclitaxel lié à l'albumine a montré que le taux d'élimination des patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1 à  $\leq 1,5 \times$  LSN) s'inscrit dans la plage normale. À l'inverse, les patients souffrant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale > 1,5 à  $\leq 3 \times$  LSN) et d'une insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale > 3 à  $\leq 5 \times$  LSN) présentaient une réduction de 22 % ou de 26 % du taux d'élimination du paclitaxel, respectivement. Par comparaison avec les patients dont la fonction hépatique est normale, les patients atteints d'une insuffisance hépatique avec une bilirubine totale >  $1,5 \times$  LSN présentent une augmentation de l'ASC moyenne du paclitaxel d'environ 20 %. L'insuffisance hépatique n'a aucune incidence sur la valeur  $C_{\max}$  moyenne du paclitaxel. Les données pharmacocinétiques des patients ayant une bilirubine totale >  $5 \times$  LSN ne sont pas disponibles.

### Insuffisance rénale

Aucune étude clinique n'a été menée avec Apealea sur des patients souffrant d'insuffisance rénale (voir rubriques 4.2 pour les recommandations posologiques). L'élimination rénale étant une voie d'élimination mineure pour le paclitaxel, aucune augmentation des taux plasmatiques n'est attendue dans ce groupe de patients. Une étude de pharmacocinétique de population avec du paclitaxel lié à de l'albumine a montré que les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine  $\geq 30$  à  $< 90$  mL/min) présentent un taux d'élimination similaire à celui des patients dont la fonction rénale est normale. Les informations sont insuffisantes en ce qui concerne les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (TFG  $< 30$  mL/min).

### Incidence de l'âge, du sexe, de la race et de la surface corporelle

Aucune analyse n'a été menée sur l'incidence de l'âge, du sexe ou de la surface corporelle sur l'élimination d'Apealea. Une étude de pharmacocinétique de population portant sur 168 patients (86 hommes et 82 femmes) traités par paclitaxel à base de solvant a toutefois été rapportée. En moyenne, le taux d'élimination du paclitaxel était 20 % plus élevé chez les hommes que chez les femmes. En ce qui concerne l'âge, le modèle de population indiquait une baisse d'environ 5 % du taux d'élimination du paclitaxel pour chaque tranche d'âge de 10 ans supérieure à l'âge moyen de l'étude qui était de 56 ans. Cela représentait une diminution de 14 % pour un patient de 86 ans par rapport à un patient de 56 ans. Il a également été démontré que le taux d'élimination du paclitaxel augmentait parallèlement à l'augmentation de la surface corporelle. Le modèle indiquait qu'une augmentation de 0,2 m<sup>2</sup> de la surface corporelle entraînerait une augmentation de 9 % du taux d'élimination. Il existe très peu d'informations disponibles concernant l'éventuelle différence dans l'élimination du paclitaxel en fonction de l'origine ethnique.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### Mutagenèse, carcinogénèse, troubles de la fertilité

Des études *in vitro* utilisant différents systèmes cellulaires ont montré que le paclitaxel est clastogène et induit des aberrations chromosomiques, des micronoyaux et une altération de l'ADN. Des aberrations chromosomiques ont également été détectées lors d'études *in vivo* sur des souris et des singes. Le paclitaxel s'est révélé exempt d'activité mutagène lors du test d'Ames ou du test de mutation génique sur les cellules ovariennes/l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase (CHO/HGPRT) d'hamster chinois. L'activité carcinogène du paclitaxel n'a pas été étudiée. Cependant, le paclitaxel est potentiellement carcinogène du fait de son mécanisme d'action et de son activité génotoxique démontrée. Le paclitaxel, à des doses inférieures à la dose thérapeutique chez l'humain, a été associé à une diminution de la fertilité et à une toxicité fœtale chez les rats. Des études consacrées à la toxicité à doses répétées ont montré des effets toxiques non réversibles sur les organes reproducteurs masculins.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Sel de sodium d'ester méthylique d'acide *N*-(tout-trans-rétinoïque)-L-cystéique  
Sel de sodium d'ester méthylique d'acide *N*-(13-cis-rétinoïque)-L-cystéique  
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

### **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

#### Flacon avant ouverture

3 ans.

#### Après reconstitution

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 et 8 °C dans une solution de Ringer acétate ou d'acétate et pendant 4 heures entre 2 et 8 °C dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL lorsque le médicament est conservé à l'abri de la lumière. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode d'ouverture et de reconstitution exclut tout risque de contamination microbienne. En cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

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

Flacon en verre transparent de type I avec bouchon en caoutchouc butyle revêtu de silicone, sur bouchon en aluminium et capuchon amovible en plastique contenant de la poudre, équivalant à 60 mg de paclitaxel.

Présentation : 1 flacon.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

#### Précautions d'administration

Le paclitaxel est un médicament antinéoplasique et, comme cela est le cas avec d'autres composés potentiellement toxiques, il convient de manipuler Apealea avec le plus grand soin. L'utilisation de gants, de lunettes et de vêtements de protection est recommandée. Si la solution entre en contact avec la peau, cette dernière doit être lavée immédiatement et soigneusement à l'eau et au savon. Si elle entre en contact avec des membranes muqueuses, ces dernières doivent être rincées soigneusement à l'eau. Apealea doit uniquement être préparé et administré par un personnel adéquatement formé à la manipulation d'agents cytotoxiques. Les femmes enceintes ou allaitantes composant le personnel ne doivent pas manipuler Apealea. Le produit reconstitué ne doit pas être dilué.

#### Reconstitution du médicament

Apealea est fourni sous la forme de poudre stérile à reconstituer avant utilisation. Une fois reconstituée, la solution contient 1 mg/mL de paclitaxel formulé sous la forme de nanoparticules micellaires. La solution reconstituée pour perfusion est claire et de couleur jaune verdâtre.

Il convient de la protéger de la lumière directe et/ou vive pendant toute la procédure de préparation. En l'absence de toute protection contre la lumière, le produit (reconstitué) ne peut supporter qu'une manipulation à court terme.

Il convient de reconstituer Apealea uniquement en utilisant l'une des solutions de reconstitution suivantes disponibles dans le commerce :

- solution convenant pour la perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ;
- solution de Ringer lactate convenant pour la perfusion ;

- solution de Ringer acétate convenant pour la perfusion.

Le pH de la solution de Ringer lactate ou acétate doit s'inscrire dans l'intervalle 5,0–7,5 et les concentrations ioniques de calcium et de magnésium acceptables sont indiquées ci-dessous (tableau 5).

**Tableau 5. Concentrations ioniques de calcium et de magnésium acceptables dans les solutions de Ringer lactate et acétate convenant pour la reconstitution**

Ion	Intervalle (mmol/L)
Ca <sup>2+</sup>	1,0–3,5*
Mg <sup>2+</sup>	0,0–2,5*

\* Les solutions contenant à la fois des Ca<sup>2+</sup> et des Mg<sup>2+</sup> doivent avoir une concentration (combinée) totale de Ca<sup>2+</sup> et Mg<sup>2+</sup> comprise entre 1,0 et 3,5 mmol/L.

Apealea doit être reconstitué en utilisant l'une des trois solutions convenant pour la reconstitution et en suivant les étapes ci-dessous :

- Prendre le nombre de flacons souhaité dans le réfrigérateur. La poudre doit être de couleur jaune verdâtre à jaune. En cas de décoloration (orange), mettre le flacon au rebut. Pour atteindre la température ambiante, laisser les flacons reposer à l'abri de la lumière pendant 15 à 20 minutes environ, sans dépasser les 25 °C.
- En raison de la pression négative dans le flacon, la pression doit être équilibrée à l'aide d'une aiguille avant et pendant l'injection de la solution à reconstituer. À l'aide d'une seringue stérile, injecter 60 mL de solution à reconstituer par flacon. La solution doit être injectée sur une durée d'environ une minute, en direction de la paroi intérieure du flacon et non directement sur la poudre sous peine de générer de la mousse.
- Agiter le flacon tenu à la verticale pendant environ 20 secondes. Pour limiter au maximum la formation de mousse, ne pas secouer le flacon.
- Placer à l'abri de la lumière et laisser le flacon reposer pendant trois à cinq minutes.
- Agiter à nouveau le flacon tenu à la verticale pendant environ 20 secondes, puis le retourner délicatement à cinq reprises. Ne pas secouer.
- Continuer à agiter le flacon jusqu'à ce que la poudre soit totalement dissoute. Il est également possible de placer le flacon sur un agitateur et de le mettre en rotation jusqu'à 20 minutes, tout en restant protégé de la lumière (selon des mouvements orbitaux ; 200–250 tpm). Les étapes c à f ne doivent pas durer plus de 30 minutes.
- La solution doit être transparente et de couleur jaune verdâtre sans particules ni précipités visibles. Si des particules, des précipités, une décoloration (orange) ou une opalescence sont observés, la solution doit être mise au rebut.
- Injecter la quantité nécessaire d'Apealea reconstitué dans une poche en éthylène-acétate de vinyle (EVA) stérile et vide. Vérifier que la solution est limpide et placer une poche destinée à protéger de la lumière par-dessus la poche de perfusion en EVA.

La compatibilité avec des kits d'administration fabriqués à partir de PVC sans DEHP [du polychlorure de vinyle sans le plastifiant de phtalate de di-(2-éthylhexyle)] a été démontrée. Cependant, la compatibilité avec des kits d'administration contenant du DEHP n'a, quant à elle, pas été démontrée. Il convient d'utiliser des kits d'administration contenant un filtre polyamide de 15 µm pour liquides.

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

Inceptua AB  
Gustavslundsv. 143  
16751 Bromma  
Suède

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

EU/1/18/1292/001

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

Date de première autorisation : 20 novembre 2018

Date du dernier renouvellement :

**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 <http://www.ema.europa.eu>.

Ce médicament n'est plus autorisé

**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**

Ce médicament n'est plus autorisé

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

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

Inceptua AB  
Gustavslundsv. 143  
16751 Bromma  
Suède

## **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.

Ce médicament n'est plus autorisé

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

Ce médicament n'est plus autorisé

**A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Apealea 60 mg, poudre pour solution pour perfusion  
paclitaxel

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

Un flacon de poudre contient 60 mg de paclitaxel.

Après reconstitution, chaque mL de solution contient 1 mg de paclitaxel (micellaire).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : Sel de sodium d'ester méthylique d'acide *N-(tout-trans-rétinoïque)-L-cystéique*, sel de sodium d'ester méthylique d'acide *N-(13-cis-rétinoïque)-L-cystéique*, hydroxyde de sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution pour perfusion

1 flacon

**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**

Cytotoxique : manipuler avec précaution.

Apealea ne doit pas être substitué à d'autres formulations du paclitaxel.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après reconstitution : à utiliser immédiatement.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur 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**

Flacon à usage unique

Éliminer conformément à la réglementation en vigueur.

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

Inceptua AB  
Gustavslundsv. 143  
16751 Bromma  
Suède

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

EU/1/18/1292/001

**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.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Apealea 60 mg, poudre pour solution pour perfusion  
paclitaxel

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

Un flacon de poudre contient 60 mg de paclitaxel.

Après reconstitution, chaque mL de solution contient 1 mg de paclitaxel micellaire.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : Sel de sodium d'ester méthylique d'acide *N*-(*tout-trans*-rétinoïque)-L-cystéique, sel de sodium d'ester méthylique d'acide *N*-(13-*cis*-rétinoïque)-L-cystéique, hydroxyde de sodium.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution pour perfusion

1 flacon

**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**

Cytotoxique

Apealea ne doit pas être substitué à d'autres formulations du paclitaxel.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur 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**

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

Inceptua AB  
Bromma, Suède

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

EU/1/18/1292/001

**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**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

Ce médicament n'est plus autorisé

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Apealea 60 mg, poudre pour solution pour perfusion paclitaxel

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser 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 à votre infirmier/ère. Cela 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 qu'Apealea et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Apealea
3. Comment Apealea est-il administré?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Apealea
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce qu'Apealea et dans quels cas est-il utilisé

Apealea est un médicament anticancéreux contenant la substance active paclitaxel, qui appartient à un groupe de médicaments appelés taxanes. Le paclitaxel affecte ou stoppe la croissance des cellules qui se divisent rapidement, telles que les cellules tumorales.

Apealea est utilisé pour **traiter** les **cancers** suivants chez l'adulte, en association avec un autre médicament appelé carboplatine :

- cancer épithélial ovarien : cancer de l'ovaire, l'organe qui produit les ovules féminins ;
- cancer péritonéal primitif : cancer des cellules qui tapissent l'espace entre la paroi du ventre et les organes internes ;
- cancer des trompes de Fallope (liaison entre les ovaires et l'utérus).

Il est utilisé lorsque d'autres traitements ont échoué.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Apealea

##### N'utilisez jamais Apealea

- 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 votre numération de neutrophiles, qui sont des globules blancs, est inférieure à  $1,5 \times 10^9/L$  avant le début du traitement.

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère si vous n'êtes pas sûr(e) que ces contre-indications s'appliquent à votre cas.

## Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère **avant de recevoir** Apealea si vous :

- présentez une diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque. Apealea est déconseillé pour les patients présentant une fonction hépatique ou rénale sévèrement réduite ;
- avez déjà présenté nausées, vomissements et diarrhée pendant un traitement anticancéreux.

Contactez votre médecin immédiatement si, **pendant le traitement**, vous observez les symptômes suivants :

- fièvre, douleur, frissons, faiblesse ou d'autres signes d'infection ;
- nausées, vomissements ou diarrhée sévères ;
- réactions sévères au site de perfusion ;
- réaction allergique ;
- engourdissement, fourmillement, sensation de piqûre, sensibilité au toucher ou faiblesse musculaire.

Il est possible que vous deviez prendre d'autres médicaments si vous présentez l'un de ces symptômes. Votre médecin souhaitera peut-être retarder un autre traitement par Apealea ou réduire la dose.

Parlez à votre médecin ou votre infirmier/ère de la perte de cheveux et de ce que vous pouvez faire pour l'éviter.

Pendant le traitement, vous ferez l'objet d'une surveillance étroite :

- analyses sanguines régulières afin de garantir que vous ne courez aucun risque en poursuivant le traitement ;
- symptômes de réaction allergique pendant la perfusion, tels que :
  - rougissement et gonflement au site de perfusion ;
  - tension artérielle basse ;
  - difficultés respiratoires ;
  - bouffées vasomotrices au niveau du visage.

## Enfants et adolescents

Apealea est déconseillé pour les enfants et adolescents de moins de 18 ans car il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

## Autres médicaments et Apealea

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Plus particulièrement, indiquez à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Apealea si vous utilisez :

- du kétoconazole ou d'autres médicaments destinés à traiter les infections fongiques ;
- de l'érythromycine, de la rifampicine : des médicaments destinés à traiter les infections bactériennes ;
- de la fluoxétine : un médicament utilisé pour traiter la dépression ;
- du gemfibrozil : un médicament destiné à réduire les lipides dans le sang ;
- du clopidogrel : un médicament utilisé pour réduire les risques de caillots sanguins ;
- de la cimétidine : un médicament destiné à réduire l'acide gastrique ;
- de l'éfavirenz, de la névirapine, du ritonavir, du saquinavir, de l'indinavir, du nelfinavir : des médicaments servant à traiter l'infection par le VIH ;
- de la carbamazépine, de la phénytoïne : des médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie ainsi que certaines douleurs ;
- du cisplatine : un médicament anticancéreux.

## Grossesse et allaitement

Avant le traitement, indiquez à votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous allaitez.

Apealea est **déconseillé pendant la grossesse**, car le paclitaxel peut être à l'origine de graves anomalies congénitales. Les patientes susceptibles de tomber enceintes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Apealea et jusqu'à six mois après la fin du traitement.

**Interrompez l'allaitement** pendant la durée du traitement car le paclitaxel est excrété dans le lait maternel et peut nuire à votre enfant.

## Conduite de véhicules et utilisation de machines

Apealea peut provoquer des effets indésirables comme de la fatigue ou des étourdissements qui pourraient réduire votre capacité à conduire ou utiliser des machines. Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machine si vous présentez ces symptômes.

## Apealea contient du sodium

Une fois reconstitué, ce médicament contient un maximum d'environ 1,6 g de sodium (composant du sel de cuisine) par dose. Cela équivaut à 80 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

## 3. Comment Apealea est-il administré?

Apealea vous est administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère par l'intermédiaire d'un lent goutte-à-goutte (perfusion) dans une veine. L'administration prend une heure environ. La dose administrée dépend de votre surface corporelle (calculée à partir de votre taille et de votre poids) et des résultats de votre analyse sanguine. La dose habituelle est de 250 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle administrée toutes les trois semaines, pouvant aller jusqu'à six traitements au total.

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.

**Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère** si vous ressentez l'un des effets suivants :

- **Très fréquent** (pouvant toucher **plus d'une personne sur 10**) :
  - troubles nerveux dans les bras et les jambes, provoquant un engourdissement, un fourmillement ou une sensation de brûlure, qui peuvent persister au-delà de 6 mois après l'arrêt du paclitaxel.
- **Fréquent** (pouvant toucher **jusqu'à une personne sur 10**) :
  - fièvre ;
  - faiblesse musculaire, crampes ou spasmes ;
  - réactions allergiques, comme des difficultés respiratoires, évanouissement, gonflement du visage, démangeaisons, sensation de chaud, frissons, notamment pendant la perfusion. Ces symptômes peuvent rarement entraîner un choc anaphylactique sévère.

Autres effets indésirables et fréquence :

**Très fréquent** (pouvant toucher **plus d'une personne sur 10**) :

- faible numération des neutrophiles, qui sont des globules blancs ;
- perte d'appétit ;
- diarrhée, nausées, vomissements ;
- perte de cheveux ;
- douleur ou gêne articulaire ou musculaire ;
- faiblesse, fatigue ;
- réactions au site de perfusion, notamment douleur, inflammation, décoloration, rougeur, gonflement, fourmillement, éruption cutanée, saignement.

**Fréquent** (pouvant toucher **jusqu'à une personne sur 10**) :

- faible numération des leucocytes et des granulocytes, qui sont des globules blancs ;
- faible numération des plaquettes ou des globules rouges ;
- réduction de la sensation ou du sens du toucher ;
- sensation anormale telle que fourmillement, brûlure, piqûre ou engourdissement de la peau ou dans la bouche ;
- étourdissement ou sensation de vertiges ;
- altération du goût ;
- maux de tête ;
- fréquence cardiaque rapide ;
- douleur ou gêne thoracique ;
- faible pression artérielle, bouffées vasomotrices, inflammation veineuse, douleur veineuse, débit sanguin accéléré dans certaines parties du corps ;
- difficultés respiratoires, congestion nasale ;
- douleur abdominale, constipation, flatulence ;
- bouche sèche, inflammation de la paroi interne de la bouche ;
- rougeur cutanée, éruption cutanée, démangeaison, urticaire ;
- douleur, par exemple dans les bras, les jambes, la poitrine ou au site de la tumeur ;
- douleur dorsale, douleur osseuse ;
- gonflement des chevilles, des pieds, du visage ou des doigts.

**Peu fréquent** (pouvant toucher **jusqu'à une personne sur 100**) :

- empoisonnement du sang ;
- pus dans les tissus corporels ;
- inflammation pulmonaire, grippe, inflammation des amygdales ;
- herpès (une infection virale), infections virales des voies respiratoires ;
- infection des voies urinaires, inflammation de la vessie ;
- infections cutanées, incluant des infections au site d'injection ;
- troubles des mécanismes de coagulation sanguine dans l'organisme ;
- manque de globules blancs et rouges et de plaquettes dans le sang ;
- faibles taux de potassium, magnésium ou sodium dans le sang ;
- perte d'eau excessive (déshydratation) ;
- réactions allergiques à d'autres médicaments, la pénicilline par exemple ;
- dépression, insomnie, anxiété ;
- crise épileptique durant plus de cinq minutes ou survenue de plusieurs crises en cinq minutes ;
- coma, forte somnolence, assoupissement et/ou manque significatif de réaction ;
- faible tonus musculaire, paralysie faciale ;
- toxicité pour le système nerveux ;
- troubles cognitifs (difficultés à réfléchir ou traiter les pensées, troubles de la mémoire) ;
- lésion cérébrale, accumulation anormale de liquide dans le cerveau ;
- accident vasculaire cérébral ;
- vision trouble, gêne ou irritation oculaire, yeux larmoyants ;
- surdité, troubles de l'oreille interne, bourdonnement dans les oreilles ;

- troubles des vaisseaux sanguins, tels que :
  - formation de caillots sanguins ;
  - inflammation des vaisseaux sanguins ;
  - accumulation d'eau dans les tissus en raison d'un vaisseau lymphatique obstrué ;
  - bouffées de chaleur ;
  - saignement ;
- arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque ;
- lèvres ou peau bleuâtres ;
- troubles du rythme cardiaque à l'origine d'une activité rapide irrégulière dans les cavités cardiaques supérieures ;
- conscience des battements du cœur (palpitations), fréquence cardiaque lente ;
- altération de la circulation sanguine ;
- pression artérielle élevée, altérations de la pression sanguine, pâleur ;
- insuffisance respiratoire, rétrécissement des voies aériennes ;
- manque grave d'oxygène, découlant d'une respiration anormale ;
- difficultés à produire des sons/bruits ;
- saignement de nez, inflammation allergique dans le nez, écoulement nasal ;
- toux ;
- douleur ou gêne dans la bouche et la gorge, affection dans la gorge, saignements gingivaux ;
- inflammation de la paroi de l'estomac, gêne ou ballonnement abdominal(e), douleurs abdominales basses ;
- indigestion, troubles de la fonction intestinale, selles très dures, selles sanglantes ;
- inflammation ou trouble hépatique, augmentation du taux d'enzymes hépatiques dans le sang ;
- gonflement sévère et douloureux des couches profondes de l'épiderme, principalement au niveau du visage ;
- décoloration cutanée, trouble pigmentaire ;
- inflammation cutanée s'accompagnant d'ampoules ;
- augmentation de la sudation, sueurs froides ;
- sécheresse de la peau, troubles unguéaux ;
- saignement au niveau d'une articulation ;
- sensation de lourdeur dans les jambes ;
- défaillance multiviscérale pouvant entraîner un décès ;
- gonflement des tissus provoqué par un excès de liquide ;
- hernie ;
- sensation de chaud ;
- température corporelle basse ;
- saignement vaginal ;
- niveaux anormalement élevés de composés azotés dans le sang.

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

- rougeur et gonflement de la paume des mains ou de la plante des pieds pouvant entraîner une desquamation de la peau

### Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Cela 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 Apealea

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 l'étiquette du flacon et sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

**Flacon avant ouverture :** À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**Une fois ouvert**, il est recommandé d'utiliser Apealea immédiatement.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

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

### Ce que contient Apealea

- La substance active est le paclitaxel. Un flacon contient 60 mg de paclitaxel. Après préparation, chaque mL de solution contient 1 mg de paclitaxel (micellaire).
- Les autres composants sont :
  - sel de sodium d'ester méthylique d'acide *N*-(*tout-trans*-rétinoïque)-L-cystéique
  - sel de sodium d'ester méthylique d'acide *N*-(13-*cis*-rétinoïque)-L-cystéique
  - hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)Voir rubrique 2 « Apealea contient du sodium »

### Comment se présente Apealea et contenu de l'emballage extérieur

Apealea est fourni sous la forme d'une poudre jaune verdâtre à jaune contenue dans un flacon en verre doté d'un bouchon en caoutchouc et d'un opercule en aluminium.

Chaque emballage contient un flacon en verre contenant l'équivalent de 60 mg de paclitaxel sous la forme de poudre.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Inceptua AB  
Gustavslundsv. 143  
16751 Bromma  
Suède

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

### 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 : <http://www.ema.europa.eu>.

---

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

### **Précautions d'administration**

Le paclitaxel est un médicament antinéoplasique et, comme cela est le cas avec d'autres composés potentiellement toxiques, il convient de manipuler Apealea avec le plus grand soin. L'utilisation de gants, de lunettes et de vêtements de protection est recommandée. Si la solution entre en contact avec la peau, cette dernière doit être lavée immédiatement et soigneusement à l'eau et au savon. Si elle entre en contact avec des membranes muqueuses, ces dernières doivent être rincées soigneusement à l'eau. Apealea doit uniquement être préparé et administré par un personnel adéquatement formé à la manipulation d'agents cytotoxiques. Les femmes enceintes ou allaitantes composant le personnel ne doivent pas manipuler Apealea. Le produit reconstitué ne doit pas être dilué.

### **Reconstitution du médicament**

Apealea est fourni sous la forme de poudre stérile à reconstituer avant utilisation. Une fois reconstituée, la solution contient 1 mg/mL de paclitaxel formulé sous la forme de nanoparticules micellaires. La solution reconstituée pour perfusion est claire et de couleur jaune verdâtre.

Il convient de la protéger de la lumière directe et/ou vive pendant toute la procédure de préparation. En l'absence de toute protection contre la lumière, le produit (reconstitué) ne peut supporter qu'une manipulation à court terme.

Il convient de reconstituer Apealea uniquement en utilisant l'une des solutions de reconstitution suivantes disponibles dans le commerce :

- solution convenant pour la perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ;
- solution de Ringer lactate convenant pour la perfusion ;
- solution de Ringer acétate convenant pour la perfusion.

Le pH de la solution de Ringer lactate ou acétate doit s'inscrire dans l'intervalle 5,0–7,5 et les concentrations ioniques de calcium et de magnésium acceptables sont indiquées ci-dessous (tableau 1).

**Tableau 1. Concentrations ioniques de calcium et de magnésium acceptables dans les solutions de Ringer lactate et acétate convenant pour la reconstitution**

<b>Ion</b>	<b>Intervalle (mmol/L)</b>
Ca <sup>2+</sup>	1,0–3,5*
Mg <sup>2+</sup>	0,0–2,5*

\* Les solutions contenant à la fois des Ca<sup>2+</sup> et des Mg<sup>2+</sup> doivent avoir une concentration (combinée) totale de Ca<sup>2+</sup> et Mg<sup>2+</sup> comprise entre 1,0 et 3,5 mmol/L.

Apealea doit être reconstitué en utilisant l'une des trois solutions convenant pour la reconstitution et en suivant les étapes ci-dessous :

1. Prendre le nombre de flacons souhaité dans le réfrigérateur. La poudre doit être de couleur jaune verdâtre à jaune. En cas de décoloration (orange), mettre le flacon au rebut. Pour atteindre la température ambiante, laisser les flacons reposer à l'abri de la lumière pendant 15 à 20 minutes environ, sans dépasser les 25 °C.
2. En raison de la pression négative dans le flacon, la pression doit être équilibrée à l'aide d'une aiguille avant et pendant l'injection de la solution à reconstituer. À l'aide d'une seringue stérile, injecter 60 mL de solution à reconstituer par flacon. La solution doit être injectée sur une durée d'environ une minute, en direction de la paroi intérieure du flacon et non directement sur la poudre sous peine de générer de la mousse.
3. Agiter le flacon tenu à la verticale pendant environ 20 secondes. Pour limiter au maximum la formation de mousse, ne pas secouer le flacon.
4. Placer à l'abri de la lumière et laisser le flacon reposer pendant trois à cinq minutes.
5. Agiter à nouveau le flacon tenu à la verticale pendant environ 20 secondes, puis le retourner délicatement à cinq reprises. Ne pas secouer.

6. Continuer à agiter le flacon jusqu'à ce que la poudre soit totalement dissoute. Il est également possible de placer le flacon sur un agitateur et de le mettre en rotation jusqu'à 20 minutes, tout en restant protégé de la lumière (selon des mouvements orbitaux ; 200–250 tpm). Les étapes 3 à 6 ne doivent pas durer plus de 30 minutes.
7. La solution doit être transparente et de couleur jaune verdâtre sans particules ni précipités visibles. Si des particules, des précipités, une décoloration (orange) ou une opalescence sont observés, la solution doit être mise au rebut.
8. Injecter la quantité nécessaire d'Apelea reconstitué dans une poche en éthylène-acétate de vinyle (EVA) stérile et vide. Vérifier que la solution est limpide et placer une poche destinée à protéger de la lumière par-dessus la poche de perfusion en EVA.

#### **Durée de conservation après reconstitution**

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 et 8 °C dans une solution de Ringer acétate ou d'acétate et pendant 4 heures entre 2 et 8 °C dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL lorsque le médicament est conservé à l'abri de la lumière. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode d'ouverture et de reconstitution exclut tout risque de contamination microbienne. En cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

#### **Administration intraveineuse**

La compatibilité avec des kits d'administration fabriqués à partir de PVC sans DEHP [du polychlorure de vinyle sans le plastifiant de phtalate de di-(2-éthylhexyle)] a été démontrée. Cependant, la compatibilité avec des kits d'administration contenant du DEHP n'a, quant à elle, pas été démontrée. Il convient d'utiliser des kits d'administration contenant un filtre polyamide de 15 µm pour liquides. Il est important de rincer le kit de perfusion et le cathéter/la canule avant et après l'administration en utilisant la solution de reconstitution afin d'éviter toute administration accidentelle dans les tissus environnants et de garantir l'administration de l'intégralité de la dose.

#### **Élimination**

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