

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bugvi 5 mg/ml poudre pour dispersion pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 100 mg de paclitaxel dans une formulation contenant du paclitaxel lié à des nanoparticules d'albumine (« nanoparticules de paclitaxel-albumine »).

Après reconstitution, chaque ml de dispersion contient 5 mg de paclitaxel dans une formulation contenant du paclitaxel lié à des nanoparticules d'albumine (« nanoparticules de paclitaxel-albumine »).

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

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour dispersion pour perfusion.

La dispersion reconstituée possède un pH compris entre 6 et 7,5 et une osmolalité comprise entre 300 et 360 mOsm/kg.

La poudre est de couleur blanche à jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Bugvi est indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique chez les patients adultes en échec du traitement de première ligne de la maladie métastatique et chez lesquels le traitement standard à base d'anthracycline n'est pas indiqué (voir rubrique 4.4).

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Bugvi doit être administré exclusivement sous la responsabilité d'un oncologue qualifié au sein d'une unité spécialisée dans l'administration d'agents cytotoxiques. Il ne doit pas remplacer d'autres formulations de paclitaxel ni être utilisé en association avec celles-ci.

Posologie

Cancer du sein

La dose recommandée de Bugvi est de 260 mg/m² administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes, toutes les 3 semaines.

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

Chez les patients qui présentent une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles < 500/mm³ pendant au moins une semaine) ou une neuropathie sensitive sévère au cours du traitement par Bugvi, la dose doit être réduite à 220 mg/m² lors des cures ultérieures. A la suite d'une récurrence de neutropénie sévère ou de neuropathie sensitive sévère, la dose sera à nouveau réduite à 180 mg/m². Bugvi ne doit pas être administré avant que le nombre de neutrophiles ne remonte à > 1 500/mm³. Dans le cas des neuropathies sensibles de grade 3, le traitement doit être 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 de Bugvi en association avec la gemcitabine est de 125 mg/m², 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 mg/m², administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes immédiatement après la fin de l'administration de Bugvi 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 de Bugvi (mg/m ²)	Dose de gemcitabine (mg/m ²)
Dose complète	125	1 000
1 ^{re} réduction de dose	100	800
2 ^e 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

Jour du cycle	Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAN) (cellules/mm ³)		Taux de plaquettes (cellules/mm ³)	Dose de Bugvi	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 d'un palier les doses du jour 8	
	< 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 d'un palier les doses du jour 8	

Jour du cycle	Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAN) (cellules/mm ³)		Taux de plaquettes (cellules/mm ³)	Dose de Bugvi	Dose de gemcitabine
	< 500	OU	< 50 000	Interrompre le traitement	
Jour 15 : SI l'administration du traitement a été suspendue le jour 8 :					
Jour 15	≥ 1 000	ET	≥ 75 000	Revenir aux doses du jour 1 puis administrer des facteurs de croissance leucocytaire OU Réduire d'un palier les doses du jour 1	
	≥ 500 mais < 1 000	OU	≥ 50 000 mais < 75 000	Réduire d'un palier de dose puis administrer des facteurs de croissance leucocytaire OU Réduire de deux paliers les doses du jour 1	
	< 500	OU	< 50 000	Interrompre le traitement	

Abréviations : NAN = nombre absolu de polynucléaires neutrophiles.

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

Effet indésirable (EI)	Dose de Bugvi	Dose de gemcitabine
Neutropénie fébrile : Grade 3 ou 4	Interrompre le traitement jusqu'à résolution de la fièvre et taux de NAN ≥ 1 500 ; reprendre le traitement au palier de dose immédiatement inférieur ^a	
Neuropathie périphérique : Grade 3 ou 4	Interrompre le traitement jusqu'à régression au grade ≤ 1 ; reprendre le traitement au palier de dose immédiatement inférieur ^a	Traiter à la même dose
Toxicité cutanée : Grade 2 ou 3	Diminuer au palier de dose immédiatement inférieur ^a ; si l'EI persiste, arrêter le traitement	
Toxicité gastro-intestinale : Mucite ou diarrhée de grade 3	Interrompre le traitement jusqu'à régression au grade ≤ 1 ; reprendre le traitement au palier de dose immédiatement inférieur ^a	

^a Voir le tableau 1 pour les réductions de doses

Cancer du poumon non à petites cellules

La dose recommandée de Bugvi est de 100 mg/m², 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 ASC = 6 mg•min/ml, uniquement le jour 1 de chaque cycle de 21 jours, immédiatement après la fin de l'administration de Bugvi.

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

Bugvi ne doit être administré le jour 1 d'un cycle que si le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAN) est ≥ 1 500/mm³ et le taux de plaquettes ≥ 100 000/mm³. Pour chaque administration hebdomadaire ultérieure de Bugvi, les patients doivent avoir un NAN ≥ 500/mm³ et un taux de plaquettes > 50 000/mm³, faute de quoi 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 du poumon non à petites cellules

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

¹ Le jour 1 du cycle de 21 jours, réduire simultanément les doses de Bugvi et de carboplatine. Le jour 8 ou le jour 15 du cycle de 21 jours, réduire la dose de Bugvi ; réduire la dose de carboplatine lors du cycle suivant.

² Pendant une période de maximum 7 jours après la dose programmée du jour 1 du cycle suivant.

En cas de toxicité cutanée de grade 2 ou 3 ou encore de diarrhée ou 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 du 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 du 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 du tableau 5.

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

Toxicité non hématologique	Survenue	Dose de Bugvi (mg/m ²) ¹	Dose de carboplatine (ASC mg•min/ml) ¹
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	

¹ Le jour 1 du cycle de 21 jours, réduire simultanément les doses de Bugvi et de carboplatine. Le jour 8 ou le jour 15 du cycle de 21 jours, réduire la dose de Bugvi ; réduire la dose de carboplatine lors du cycle suivant.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

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

Chez les patients présentant un cancer du sein métastatique ou un cancer du poumon non à petites cellules atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (bilirubine totale > 1,5 à ≤ 5 x LNS et ASAT ≤ 10 x LNS), une réduction de 20 % de la dose est recommandée. La dose réduite pourra être augmentée jusqu'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 pouvoir formuler des recommandations posologiques (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les patients ayant un taux de bilirubine totale $> 5 \times \text{LNS}$ ou des taux d'ASAT $> 10 \times \text{LNS}$, les données sont insuffisantes pour permettre de formuler 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 de Bugvi chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine estimée entre ≥ 30 et < 90 ml/min). Il n'existe pas de données suffisantes pour recommander une adaptation de la dose de Bugvi chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou terminale (clairance de la créatinine estimée < 30 ml/min) (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

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

Parmi les 229 patients ayant reçu le paclitaxel sous forme de paclitaxel lié à des nanoparticules d'albumine 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 le paclitaxel sous forme de paclitaxel lié à des nanoparticules d'albumine. Cependant, dans une analyse ultérieure portant sur 981 patients recevant le paclitaxel sous forme de paclitaxel lié à des nanoparticules d'albumine en monothérapie pour un cancer du sein métastatique, dont 15 % étaient âgés de ≥ 65 ans et 2 % de ≥ 75 ans, une incidence plus élevée d'épistaxis, de diarrhée, de déshydratation, de fatigue et d'œdème périphérique a été observée chez les patients âgés de ≥ 65 ans.

Chez les 421 patients présentant un adénocarcinome du pancréas et ayant reçu le paclitaxel sous forme de nanoparticules paclitaxel-albumine 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 le paclitaxel sous forme de nanoparticules de paclitaxel-albumine en association à la gemcitabine, on a 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 faire l'objet d'une évaluation minutieuse avant d'envisager le traitement (voir rubrique 4.4).

Chez les 514 patients présentant un cancer du poumons non à petites cellules ayant reçu le paclitaxel sous forme de nanoparticules de paclitaxel-albumine 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 des nanoparticules de paclitaxel-albumine 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 ≥ 65 ans peuvent être plus susceptibles de développer une neutropénie pendant le premier cycle de traitement.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du paclitaxel sous forme de nanoparticules de paclitaxel-albumine chez les enfants et adolescents âgés de 0 à moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données disponibles à ce jour sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Bugvi dans la population pédiatrique dans l'indication du cancer du sein métastatique, de l'adénocarcinome du pancréas métastatique ou du cancer du poumon non à petites cellules.

Mode d'administration

Administer la dispersion reconstituée de Bugvi par voie intraveineuse, à l'aide d'un set de perfusion muni d'un filtre de 15 µm. Après l'administration de Bugvi, il est recommandé de rincer la tubulure avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) 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 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

Bugvi est une formulation de paclitaxel lié à des nanoparticules d'albumine, qui est susceptible d'avoir des propriétés pharmacologiques très différentes des autres formulations de paclitaxel (voir rubriques 5.1 et 5.2). Il ne doit pas remplacer d'autres formulations de paclitaxel ni être utilisé en association avec celles-ci.

Hypersensibilité

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

Hématologie

Une aplasie médullaire (principalement une neutropénie) est fréquente durant le traitement par les nanoparticules de paclitaxel-albumine. La neutropénie est dose-dépendante et est une toxicité dose-limitante. Une surveillance étroite de la numération sanguine s'impose tout au long du traitement par Bugvi. Le traitement par Bugvi ne sera réinstauré que 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 durant le traitement par les nanoparticules de paclitaxel-albumine. 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 posologie. En cas d'apparition d'une neuropathie sensitive de grade 3 pendant un traitement par Bugvi en monothérapie, le traitement sera suspendu jusqu'à la régression de la neuropathie au grade 1 ou 2 ; ensuite, il est recommandé de réduire la dose pour toutes les cures suivantes de Bugvi (voir rubrique 4.2). En cas d'apparition d'une neuropathie périphérique de grade ≥ 3 pendant le traitement par Bugvi en association avec la gemcitabine, l'administration de Bugvi doit être suspendue et le traitement par la gemcitabine poursuivi à la même dose. Le traitement par Bugvi 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 ≥ 3 pendant le traitement par Bugvi 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 de Bugvi et de carboplatine (voir rubrique 4.2).

Sepsis

Une septicémie a été rapportée avec une incidence de 5 % chez les patients présentant ou non une neutropénie qui recevaient l'association composée de nanoparticules de paclitaxel-albumine et de 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 favorisants significatifs. Si un patient développe une fièvre (indépendamment du nombre de neutrophiles), une antibiothérapie à large spectre doit être instaurée. En cas de neutropénie fébrile, l'administration de Bugvi et de gemcitabine doit être suspendue jusqu'à ce que la fièvre ait disparu et que le NAN remonte à $\geq 1\,500/\text{mm}^3$, ensuite le traitement sera repris à doses réduites (voir rubrique 4.2).

Pneumopathie

Une pneumopathie est survenue chez 1 % des patients recevant les nanoparticules de paclitaxel-albumine en monothérapie, ainsi que chez 4 % des patients recevant les nanoparticules de paclitaxel-albumine en association avec la gemcitabine. Tous les patients doivent être surveillés étroitement pour détecter tout signe ou symptôme de pneumopathie. Si une pneumopathie est diagnostiquée après exclusion d'une étiologie infectieuse, le traitement par Bugvi et gemcitabine doit être arrêté définitivement et un traitement de soutien approprié doit être instauré rapidement (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

La toxicité du paclitaxel peut être accrue en cas d'insuffisance hépatique ; dès lors, la prudence est de rigueur lors de l'administration du Bugvi 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 afin de détecter la survenue éventuelle d'une myélosuppression sévère.

Bugvi n'est pas recommandé chez les patients ayant un taux de bilirubine totale $> 5 \times \text{LNS}$ ou un taux d'ASAT $> 10 \times \text{LNS}$. En outre, Bugvi 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 dysfonction ventriculaire gauche ont été observés chez des patients recevant les nanoparticules de paclitaxel-albumine. 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 Bugvi doivent être étroitement surveillés par leur médecin afin de détecter la survenue d'événements cardiaques.

Métastases du système nerveux central (SNC)

L'efficacité et la sécurité des nanoparticules de paclitaxel-albumine 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 à la suite de l'administration de Bugvi, ils peuvent être traités par des agents antiémétiques et antidiarrhéiques d'utilisation courante.

Affections oculaires

Des cas d'œdème maculaire cystoïde ont été rapportés chez des patients traités par les nanoparticules de paclitaxel-albumine. Les patients présentant une altération de la vue doivent passer rapidement un examen ophtalmologique complet. En cas de diagnostic d'œdème

maculaire

cystoïde,

le traitement par Bugvi doit être arrêté et un traitement approprié doit être instauré (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 les nanoparticules de paclitaxel-albumine en association à la gemcitabine, par rapport à la gemcitabine en monothérapie. Chez les patients très âgés (≥ 75 ans) ayant reçu les nanoparticules de paclitaxel-albumine en association avec 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 Bugvi en association avec la gemcitabine doit être évaluée soigneusement chez les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas âgés de 75 ans et plus ; cette évaluation doit tenir particulièrement compte de l'indice de performance, des comorbidités et du risque accru d'infections (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Autres

Bien que les données disponibles soient limitées, aucun bénéfice évident n'a été démontré 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 les nanoparticules de paclitaxel-albumine combinées à la gemcitabine (voir rubrique 5.1).

L'erlotinib ne doit pas être administré de façon concomitante avec Bugvi combiné à la gemcitabine (voir rubrique 4.5).

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ml de la solution reconstituée, c'est-à-dire 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 CYP2C8 et CYP3A4 du cytochrome P450 (voir rubrique 5.2). Par conséquent, en l'absence d'études évaluant les d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques, la prudence est de mise prudent lors de l'administration de paclitaxel en association avec des médicaments connus pour inhiber le CYP2C8 ou le CYP3A4 (p. ex. kétoconazole et autres antifongiques imidazolés, érythromycine, fluoxétine, gemfibrozil, clopidogrel, cimétidine, ritonavir, saquinavir, indinavir et nelfinavir), car la toxicité du paclitaxel peut être accrue sous l'effet de augmentation de l'exposition au paclitaxel. L'administration de paclitaxel en association avec des médicaments inducteurs du CYP2C8 ou du CYP3A4 (p. ex. rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, éfavirenz, névirapine) n'est pas recommandée, car l'efficacité peut être réduite en raison de la diminution de l'exposition au paclitaxel.

Le paclitaxel et la gemcitabine n'ont pas de voie métabolique commune. La clairance du paclitaxel résulte essentiellement du métabolisme induit 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 les nanoparticules de paclitaxel-albumine et la gemcitabine n'ont pas été étudiées chez l'homme.

Une étude pharmacocinétique a été menée avec les nanoparticules de paclitaxel-albumine et le carboplatine chez des patients présentant un cancer du poumons non à petites cellules. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement pertinente n'a été observée entre les nanoparticules de paclitaxel-albumine et le carboplatine.

Bugvi 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 du poumon non à petites cellules (voir rubrique 4.1). Bugvi ne doit pas être utilisé en association avec d'autres agents anti-cancéreux.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que 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 contraception efficace pendant le traitement par Bugvi et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement. Les hommes traités par paclitaxel doivent utiliser une 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 par paclitaxel. Bugvi 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, le paclitaxel est contre-indiqué pendant l'allaitement. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Bugvi.

Fertilité

Les nanoparticules de paclitaxel-albumine ont induit une 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 altérée. Avant de commencer un traitement par Bugvi, 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

Le paclitaxel a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le paclitaxel peut provoquer des effets indésirables tels que de la fatigue (très fréquente) et des étourdissements (fréquents) ; ces effets 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 ressentent des étourdissements.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables cliniquement significatifs les plus fréquents associés aux nanoparticules de paclitaxel-albumine ont été les suivants : neutropénie, neuropathie périphérique, arthralgies/myalgies et affections gastro-intestinales.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 6 dresse la liste des effets indésirables associés aux nanoparticules de paclitaxel-albumine en monothérapie, toutes doses et indications confondues au cours des essais

cliniques (N = 789) ; associés aux nanoparticules de paclitaxel-albumine combinées à la gemcitabine pour le traitement de l'adénocarcinome pancréatique dans un essai clinique de phase III (N = 421) ; associés aux nanoparticules de paclitaxel-albumine combinées au carboplatine pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules dans un essai clinique de phase III (N = 514) ; 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). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité.

Tableau 6 : Effets indésirables signalés avec le paclitaxel

	En monothérapie (N = 789)	En association avec la gemcitabine (N = 421)	En association avec le carboplatine (N = 514)
Infections et infestations			
Fréquent	Infection, infection des voies urinaires, folliculite, infection des voies aériennes supérieures, candidose, sinusite.	Sepsis, pneumonie, candidose buccale.	Pneumonie, bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires.
Peu fréquent	Sepsis ¹ , sepsis neutropénique ¹ , candidose buccale, rhinopharyngite, cellulite, herpès, infection virale, zona, infection fongique, infection liée au cathéter, infection au site d'injection.		Sepsis, candidose buccale.
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)			
Peu fréquent	Nécrose de la tumeur, douleur métastatique.		
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Très fréquent	Aplasie médullaire, neutropénie, thrombopénie, anémie, leucopénie, lymphopénie.	Neutropénie, thrombopénie, anémie.	Neutropénie ³ , thrombopénie ³ , anémie ³ , leucopénie ³ .
Fréquent	Neutropénie fébrile.	Pancytopénie.	Neutropénie fébrile, lymphopénie.
Peu fréquent		Purpura thrombotique thrombocytopénique.	Pancytopénie.
Rare	Pancytopénie.		
Affections du système immunitaire			
Peu fréquent	Hypersensibilité.		Hypersensibilité médicamenteuse, hypersensibilité
Rare	Hypersensibilité sévère ¹ .		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Très fréquent	Anorexie.	Déshydratation, diminution de l'appétit, hypokaliémie.	Diminution de l'appétit.
Fréquent	Déshydratation, diminution de l'appétit, hypokaliémie.		Déshydratation.
Peu fréquent	Hypophosphatémie, rétention hydrique, hypoalbuminémie, polydipsie, hyperglycémie, hypocalcémie, hypoglycémie, hyponatrémie.		
Fréquence indéterminée	Syndrome de lyse tumorale ¹ .		
Affections psychiatriques			

	En monothérapie (N = 789)	En association avec la gémcitabine (N =421)	En association avec le carboplatine (N = 514)
Très fréquent		Dépression, insomnie.	
Fréquent	Dépression, insomnie, anxiété.	Anxiété.	Insomnie.
Peu fréquent	Agitation.		
Affections du système nerveux			
Très fréquent	Neuropathie périphérique, neuropathie, hypoesthésie, paresthésie.	Neuropathie périphérique, sensation vertigineuse, céphalées, dysgueusie.	Neuropathie périphérique.
Fréquent	Neuropathie périphérique sensitive, sensation vertigineuse, neuropathie motrice périphérique, ataxie, céphalées, trouble sensoriel, somnolence, dysgueusie.		Sensation vertigineuse, céphalées, dysgueusie.
Peu fréquent	Polyneuropathie, aréflexie, syncope, vertiges posturaux, dyskinésie, hyporéflexie, névralgie, douleur neuropathique, tremblements, perte de la sensibilité.	Paralysie du septième nerf crânien.	
Fréquence indéterminée	Paralysies multiples des nerfs crâniens ¹ .		
Affections oculaires			
Fréquent	Vision trouble, augmentation de la sécrétion lacrymale, sécheresse oculaire, kératoconjonctivite sèche, madarose.	Augmentation de la sécrétion lacrymale.	Vision trouble.
Peu fréquent	Baisse de l'acuité visuelle, vision anormale, irritation oculaire, douleur oculaire, conjonctivite, trouble visuel, prurit de l'œil, kératite.	Œdème maculaire cystoïde.	
Rare	Œdème maculaire cystoïde ¹ .		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			
Fréquent	Vertige.		
Peu fréquent	Acouphène, douleur auriculaire.		
Affections cardiaques			
Fréquent	Arythmies, tachycardie, tachycardie supraventriculaire.	Insuffisance cardiaque congestive, tachycardie.	
Rare	Arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, dysfonction ventriculaire gauche, bloc auriculoventriculaire ¹ , bradycardie.		
Affections vasculaires			
Fréquent	Hypertension, lymphœdème, bouffée congestive, bouffées de chaleur.	Hypotension, hypertension.	Hypotension, hypertension.
Peu fréquent	Hypotension, hypotension orthostatique, froideur des extrémités.	Bouffée congestive.	Bouffée congestive.
Rare	Thrombose.		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Très fréquent		Dyspnée, épistaxis, toux.	Dyspnée.

	En monothérapie (N = 789)	En association avec la gemcitabine (N =421)	En association avec le carboplatine (N = 514)
Fréquent	Pneumopathie interstitielle ² , dyspnée, épistaxis, douleur pharyngolaryngée, toux, rhinite, rhinorrhée.	Pneumopathie inflammatoire, congestion nasale.	Hémoptysie, épistaxis, toux.
Peu fréquent	Embolie pulmonaire, thromboembolie pulmonaire, épanchement pleural, dyspnée à l'effort, congestion des sinus, diminution des bruits de respiration, toux productive, rhinite allergique, enrouement, congestion nasale, sécheresse nasale, respiration sifflante.	Gorge sèche, sécheresse nasale.	Pneumopathie inflammatoire.
Fréquence indéterminée	Parésie des cordes vocales ¹ .		
Affections gastro-intestinales			
Très fréquent	Diarrhées, vomissements, nausées, constipation, stomatite.	Diarrhées, vomissements, nausées, constipation, douleur abdominale, douleur abdominale haute.	Diarrhées, vomissements, nausées, constipation.
Fréquent	Reflux gastro-œsophagien, dyspepsie, douleur abdominale, distension abdominale, douleur abdominale haute, hypoesthésie orale.	Occlusion intestinale, colite, stomatite, sécheresse buccale.	Stomatite, dyspepsie, dysphagie, douleur abdominale.
Peu fréquent	Hémorragie rectale, dysphagie, flatulence, glossodynie, sécheresse buccale, douleur gingivale, selles liquides, œsophagite, douleur abdominale basse, ulcération de la bouche, douleur buccale.		
Affections hépatobiliaires			
Fréquent		Cholangite.	Hyperbilirubinémie.
Peu fréquent	Hépatomégalie.		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Très fréquent	Alopécie, rash.	Alopécie, rash.	Alopécie, rash.
Fréquent	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.
Peu fréquent	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.

	En monothérapie (N = 789)	En association avec la gemcitabine (N = 421)	En association avec le carboplatine (N = 514)
Très rare	syndrome de Stevens-Johnson ¹ , nécrolyse épidermique toxique ¹		
Fréquence indéterminée	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire ^{1,4} , sclérodémie ¹ .		
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Très fréquent	Arthralgie, myalgie.	Arthralgies, myalgie, douleur dans les extrémités.	Arthralgie, myalgie.
Fréquent	Dorsalgie, douleur dans les extrémités, douleurs osseuses, crampes musculaires, douleur dans les membres.	Faiblesse musculaire, douleurs osseuses.	Dorsalgie, douleur dans les extrémités, douleur musculo-squelettique.
Peu fréquent	Douleur de la paroi thoracique, faiblesse musculaire, douleur cervicale, douleur dans l'aîne, spasmes musculaires, douleur musculo-squelettique, douleur dans le flanc, gêne dans les membres, faiblesse musculaire.		
Affections du rein et des voies urinaires			
Fréquent		Insuffisance rénale aiguë.	
Peu fréquent	Hématurie, dysurie, pollakiurie, nycturie, polyurie, incontinence urinaire.	Syndrome hémolytique et urémique.	
Affections des organes de reproduction et du sein			
Peu fréquent	Douleur mammaire.		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Très fréquent	Fatigue, asthénie, pyrexie.	Fatigue, asthénie, pyrexie, œdème périphérique, frissons.	Fatigue, asthénie, œdème périphérique.
Fréquent	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.
Peu fréquent	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.
Rare	Extravasation.		
Investigations			
Très fréquent		Perte de poids, alanine aminotransférase augmentée.	
Fréquent	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	Aspartate aminotransférase augmentée, bilirubine sanguine augmentée, créatinine sanguine augmentée.	Perte de poids, alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée.

	En monothérapie (N = 789)	En association avec la gemcitabine (N =421)	En association avec le carboplatine (N = 514)
	augmentée.		
Peu fréquent	Augmentation de la pression artérielle, prise de poids, élévation du taux sanguin de lactate déshydrogénase, créatinine sanguine augmentée, augmentation de la glycémie, augmentation de la phosphorémie, baisse de la kaliémie, augmentation de la bilirubinémie.		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			
Peu fréquent	Contusion.		
Rare	Réaction cutanée par réactivation de la zone antérieurement irradiée, pneumopathie radique.		

¹ Rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance post commercialisation des nanoparticules de paclitaxel-albumine.

² La fréquence des pneumopathies est calculée sur la base des données groupées de 1 310 patients inclus dans les études cliniques, ayant reçu des nanoparticules de paclitaxel-albumine en monothérapie pour un cancer du sein ainsi que dans d'autres indications.

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

⁴ 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 associés aux nanoparticules de paclitaxel-albumine.

Les effets indésirables ont été évalués chez 229 patients présentant un cancer du sein métastatique, traités par les nanoparticules de paclitaxel-albumine à raison de 260 mg/m² toutes les trois semaines dans l'étude clinique pivot de phase III (nanoparticules de paclitaxel-albumine administrées en monothérapie).

Les effets indésirables ont été évalués chez 421 patients présentant un cancer du pancréas métastatique et traités par les nanoparticules de paclitaxel-albumine en association avec la gemcitabine (125 mg/m² en association avec la gemcitabine à la dose de 1 000 mg/m², administrés les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours), ainsi que chez 402 patients recevant la gemcitabine en monothérapie en traitement systémique de première ligne pour un adénocarcinome du pancréas métastatique (paclitaxel/gemcitabine).

Des effets indésirables ont été évalués chez 514 patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, traités par les nanoparticules de paclitaxel-albumine en association avec le carboplatine (100 mg/m² de paclitaxel administré les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 21 jours en association avec le carboplatine administré le jour 1 de chaque cycle) dans un essai clinique randomisé, contrôlé de phase III (nanoparticules de paclitaxel-albumine + 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 FACT (*Functional Assessment of Cancer Therapy*)-Taxane. Dans une analyse de 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-albumine combinées au carboplatine ($p \leq 0,002$). Pour l'autre sous-échelle (œdème), aucune différence n'a été observée entre les bras de traitement.

Infections et infestations

Nanoparticules de paclitaxel-albumine/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-albumine/gemcitabine dans une étude menée dans l'adénocarcinome du pancréas. Sur les 22 cas de septicémie signalés chez les patients traités par les nanoparticules de paclitaxel-albumine en association avec la gemcitabine, 5 ont connu une issue fatale. 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 (indépendamment du nombre de neutrophiles), une antibiothérapie à large spectre doit être instaurée. En cas de neutropénie fébrile, l'administration de Bugvi et de gemcitabine doit être suspendue jusqu'à ce que la fièvre ait disparu et que le NAN remonte à $\geq 1\,500/\text{mm}^3$, ensuite le traitement sera repris à doses réduites (voir rubrique 4.2).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Nanoparticules de paclitaxel-albumine en monothérapie – cancer du sein métastatique

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

Nanoparticules de paclitaxel-albumine/gemcitabine

Le tableau 7 présente la fréquence et la sévérité des anomalies des paramètres hématologiques chez les patients traités soit par les nanoparticules de paclitaxel-albumine en association avec la gemcitabine, soit par la gemcitabine en monothérapie.

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

	Nanoparticules de paclitaxel-albumine (125 mg/m ²)/gemcitabine		Gemcitabine	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
Anémie ^{a,b}	97	13	96	12
Neutropénie ^{a,b}	73	38	58	27
Thrombopénie ^{a,b}	74	13	70	9

^a 405 patients évalués dans le groupe traité par nanoparticules de paclitaxel-albumine/gemcitabine

^b 388 patients évalués dans le groupe traité par gemcitabine

^c 404 patients évalués dans le groupe traité par nanoparticules de paclitaxel-albumine/gemcitabine

Nanoparticules de paclitaxel-albumine/carboplatine

L'anémie et la thrombopénie ont été rapportées plus fréquemment dans le bras nanoparticules de paclitaxel-albumine et carboplatine que dans le bras paclitaxel et carboplatine (54 % contre 28 % et 45 % contre 27 %, respectivement).

Affections du système nerveux

Nanoparticules de paclitaxel-albumine en monothérapie – cancer du sein métastatique

Généralement, chez les patients recevant les nanoparticules de paclitaxel-albumine, la fréquence et la sévérité de la neurotoxicité dépendaient de la dose. 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-albumine ; parmi ces cas, 10 % étaient de grade 3 et aucun de grade 4.

Nanoparticules de paclitaxel-albumine/gemcitabine

Chez les patients traités par les nanoparticules de paclitaxel-albumine 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 1 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. Parmi les patients dont le traitement avait été interrompu en raison d'une neuropathie périphérique, le traitement par paclitaxel a pu être réinstauré à dose réduite chez 44 % d'entre eux (31 patients sur 70). Aucun patient traité par les nanoparticules de paclitaxel-albumine en association avec la gemcitabine n'a présenté de neuropathie périphérique de grade 4.

Nanoparticules de paclitaxel-albumine/carboplatine

Chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules traités par les nanoparticules de paclitaxel-albumine 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 ; le délai médian jusqu'à la régression du grade 3 au grade 1 a été de 38 jours. Aucun patient traité par les nanoparticules de paclitaxel-albumine en association avec 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 durant le traitement par les nanoparticules de paclitaxel-albumine (voir rubrique 4.4).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Nanoparticules de paclitaxel-albumine/gemcitabine

Une pneumopathie a été rapportée avec une incidence de 4 % pendant le traitement par les nanoparticules de paclitaxel-albumine en association avec la gemcitabine. Sur les 17 cas de pneumopathie signalés chez les patients traités par les nanoparticules de paclitaxel-albumine en association avec la gemcitabine, 2 ont connu une issue fatale. Les patients doivent être surveillés étroitement pour détecter des signes ou symptômes de pneumopathie. Si une pneumopathie est diagnostiquée après exclusion d'une étiologie infectieuse, le traitement par Bugvi et gemcitabine doit être arrêté définitivement et un traitement de soutien approprié doit être instauré rapidement (voir rubrique 4.2).

Affections gastro-intestinales

Nanoparticules de paclitaxel-albumine 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-albumine en monothérapie – cancer du sein métastatique

Une alopécie a été observée chez plus de 80 % des patients traités par les nanoparticules de paclitaxel-albumine. Dans la majorité des cas, l'alopecie est survenue moins d'un mois après l'instauration du traitement par les nanoparticules de paclitaxel-albumine. Une perte importante de ≥ 50 % des cheveux est attendue chez la majorité des patients qui présentent une alopécie.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Nanoparticules de paclitaxel-albumine en monothérapie – cancer du sein métastatique

Des arthralgies sont survenues chez 32 % des patients sous nanoparticules de paclitaxel-albumine ; elles ont été sévères dans 6 % des cas. Des myalgies sont survenues chez 24 % des patients sous nanoparticules de paclitaxel-albumine ; elles ont été sévères dans 7 % des cas. Les symptômes étaient habituellement transitoires, apparaissaient typiquement trois jours après l'administration des nanoparticules de paclitaxel-albumine et disparaissaient dans un délai d'une semaine.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Nanoparticules de paclitaxel-albumine en monothérapie – cancer du sein métastatique

Des cas d'asthénie/de fatigue ont été signalés chez 40 % des patients.

Population pédiatrique

L'étude incluait 106 patients, dont 104 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 problème de sécurité n'a été identifié parmi le nombre limité de patients pédiatriques traités par les nanoparticules de paclitaxel-albumine, et le profil de sécurité s'est révélé 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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

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 toxicités attendues d'un surdosage, à savoir la myélosuppression, la mucite et la neuropathie périphérique.

5. PROPRIETES 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 au cours de la mitose.

Bugvi contient des nanoparticules de paclitaxel-albumine d'une taille d'environ 130 nm, dans lesquelles le paclitaxel est présent 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 la présence d'albumine dans les nanoparticules de paclitaxel-albumine

favorise le transport du paclitaxel à travers les cellules endothéliales. Il est présumé 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 à bras unique, ainsi que de 454 patients traités au cours d'une étude comparative randomisée de phase III, sont disponibles pour étayer l'utilisation des nanoparticules de paclitaxel-albumine dans le traitement du cancer du sein métastatique. Ces données sont présentées ci-dessous.

Études ouvertes à bras unique

Dans l'une des deux études, les nanoparticules de paclitaxel-albumine ont été administrées par voie intraveineuse en perfusion de 30 minutes à la dose de 175 mg/m² à 43 patients atteints d'un cancer du sein métastatique. Lors du second essai, une dose de 300 mg/m² 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 et aucun traitement de soutien 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 délai médian jusqu'à progression de la maladie était de 5,3 mois (175 mg/m² ; IC à 95 % : 4,6 - 6,2 mois) et de 6,1 mois (300 mg/m² ; 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 par du paclitaxel en monothérapie, soit par paclitaxel à base de solvant à la dose de 175 mg/m² administré en perfusion de 3 heures avec une prémédication pour prévenir tout risque d'hypersensibilité (N = 225), soit par nanoparticules de paclitaxel-albumine à la dose de 260 mg/m² administré en perfusion de 30 minutes sans prémédication (N = 229).

Soixante-quatre pour cent des patients présentaient un indice de performance altéré (ECOG de 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 reçu de chimiothérapie antérieure ; 27 % avaient reçu une chimiothérapie en traitement adjuvant uniquement, 40 % uniquement en traitement métastatique et 19 % dans les deux situations (métastatique et adjuvante). Cinquante-neuf pour cent avaient reçu le médicament de l'étude au moins en tant que deuxième ligne de traitement. Au total, 77 % des patients avaient été exposés antérieurement aux anthracyclines.

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

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

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

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

^a Test du Chi².

^b Test du log-rank.

Deux cent vingt-neuf patients ayant reçu les nanoparticules de paclitaxel-albumine au cours de cette étude clinique randomisée et contrôlée ont été évalués en termes de sécurité. La neurotoxicité liée au paclitaxel a été évaluée par l'amélioration d'un grade chez les patients présentant 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-albumine 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 et en ouvert, a été menée chez 861 patients afin de comparer l'association nanoparticules de paclitaxel-albumine sérique humaine + gemcitabine contre la gemcitabine en monothérapie dans le traitement de première ligne de l'adénocarcinome du pancréas métastatique. Les patients (N = 431) ont reçu les nanoparticules de paclitaxel-albumine en perfusion intraveineuse de 30 à 40 minutes à la dose de 125 mg/m², suivi de la gemcitabine en perfusion intraveineuse de 30 à 40 minutes à la dose de 1 000 mg/m², 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'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Parmi les 431 patients présentant un adénocarcinome du pancréas randomisés pour recevoir les nanoparticules de paclitaxel-albumine en association avec la gemcitabine, la majorité des patients étaient 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 % d'entre eux, 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 ont été exclus de l'étude.

La durée de traitement médiane a été de 3,9 mois dans le bras nanoparticules de paclitaxel-albumine/gemcitabine et de 2,8 mois dans le bras gemcitabine. Par ailleurs, 32 % des patients du bras nanoparticules de paclitaxel-albumine/gemcitabine ont reçu au moins 6 mois de

traitement, contre 15 % des patients du bras gemcitabine. Dans la population traitée, la dose-intensité relative médiane de la gemcitabine a été de 75 % dans le bras nanoparticules de paclitaxel-albumine/gemcitabine, contre 85 % dans le bras gemcitabine. La dose-intensité relative médiane des nanoparticules de paclitaxel-albumine a été de 81 %. La dose cumulée médiane administrée a été plus élevée dans le bras nanoparticules de paclitaxel-albumine/gemcitabine (11 400 mg/m²) que dans le bras gemcitabine (9 000 mg/m²).

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), tous deux évalués par une analyse radiologique indépendante, centralisée et en aveugle selon les critères RECIST (version 1.0).

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

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

IC = intervalle de confiance ; RR_{A+G/G} = rapport de risque nanoparticules de paclitaxel-albumine + gemcitabine/gemcitabine ; p_{A+G}/p_G = rapport des taux de réponse nanoparticules de

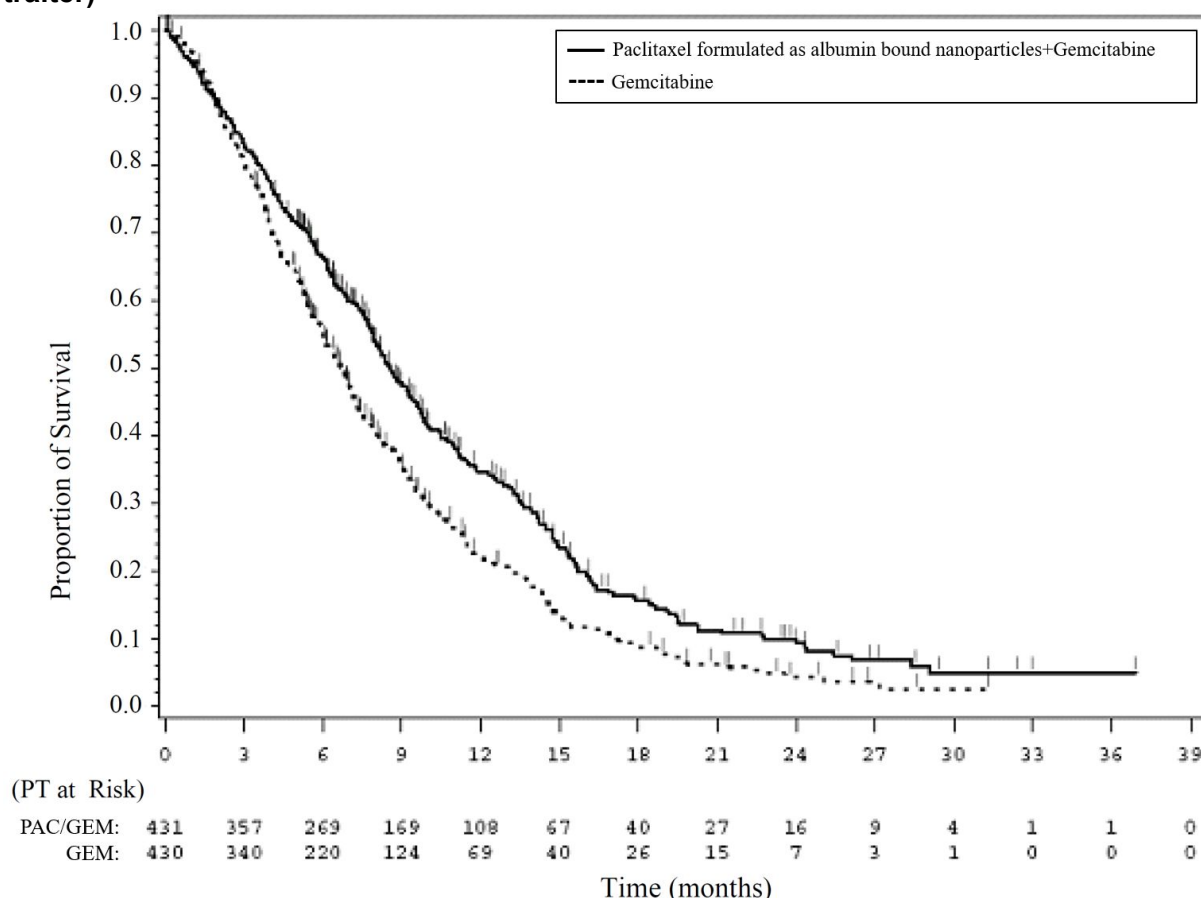
paclitaxel-albumine + gemcitabine/gemcitabine

^a Modèle de risques proportionnels de Cox stratifié

^b Test du log-rank stratifié par région géographique (Amérique du Nord vs autres régions), indice KPS (70 à 80 vs 90 à 100) et présence de métastases hépatiques (oui vs non).

Une amélioration statistiquement significative de la SG a été observée chez les patients traités par nanoparticules de paclitaxel-albumine 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 une augmentation 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 se sont avérés en faveur du bras nanoparticules de paclitaxel-albumine/gemcitabine dans la majorité des sous-groupes prédéfinis (sexe, indice KPS, région géographique, site primaire du cancer du pancréas, stade lors du diagnostic, présence de métastases hépatiques, présence d'une carcinomatose péritonéale, antécédent de duodéno pancréatectomie 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 ≥ 75 ans des bras nanoparticules de paclitaxel-albumine/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-albumine/gemcitabine par rapport à la gemcitabine en monothérapie, avec une augmentation de 1,8 mois de la SSP médiane.

Cancer du poumon non à petites cellules

Une étude multicentrique randomisée en ouvert a été menée chez 1 052 patients naïfs de chimiothérapie et présentant un cancer du poumon non à petites cellules de stade IIIb ou IV. L'étude visait à comparer les nanoparticules de paclitaxel-albumine en association avec le carboplatine, par rapport au paclitaxel avec solvant en association avec le carboplatine en traitement de première ligne chez des patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules au stade 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 ≥ 2 ou des facteurs de risque médicaux graves impliquant un des systèmes d'organes majeurs ont été exclus de l'étude. Les patients (N = 521) ont reçu des particules de paclitaxel-albumine en perfusion intraveineuse de 30 minutes à la dose de 100 mg/m² 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-albumine, le carboplatine était administré par voie intraveineuse à la dose ASC = 6 mg•min/ml, uniquement le jour 1 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/m² 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 a été 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 confirmée par l'analyse radiologique en aveugle indépendante et centralisée selon les critères RECIST (version 1.0). Un taux de réponse globale significativement plus élevé a été observé chez les patients du bras nanoparticules de paclitaxel-albumine/carboplatine, par rapport aux patients du bras comparateur : 33 % contre 5 %, p = 0,005 (tableau 10). Une différence significative a été observée en termes de taux de réponse globale entre le bras nanoparticules de paclitaxel-albumine/carboplatine et le bras comparateur chez les patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules d'histologie épidermoïde (N = 450, 41 % contre 24 %, p < 0,001) ; cependant, cette différence ne s'est pas traduite par une différence en termes de survie sans progression ou de survie globale. Aucune différence n'a été observée entre les bras de traitement en termes de taux de réponse globale chez les patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules d'histologie non épidermoïde (N = 602, 26 % contre 25 %, p = 0,808).

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

Paramètre d'efficacité	Nanoparticules de paclitaxel-albumine (100 mg/m ² /semaine) + carboplatine (N=521)	Paclitaxel avec solvant (200 mg/m ² toutes les 3 semaines) + carboplatine (N = 531)
Taux de réponse globale (analyse indépendante)		
Réponse globale confirmée, complète ou partielle, 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 de p ^a	0,005	

IC = intervalle de confiance ; HR_{A/T} = Hazard ratio pour les nanoparticules de paclitaxel-albumine + carboplatine vs paclitaxel avec solvant + carboplatine ; p_A/p_T = rapport des taux de réponse pour les nanoparticules de paclitaxel-albumine + carboplatine vs paclitaxel avec solvant + carboplatine.

^a Valeur de p basée sur un test du Chi².

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux bras de traitement en termes de survie sans progression (SSP) (selon l'évaluation radiologique en aveugle) et de survie globale (SG). Une analyse de non-infériorité 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 du poumon non à petites cellules (population en intention de traiter)

Paramètre d'efficacité	Nanoparticules de paclitaxel-albumine (100 mg/m ² /semaine) + carboplatine (N=521)	Paclitaxel avec solvant (200 mg/m ² toutes les 3 semaines) + carboplatine (N = 531)
Survie sans progression (analyse indépendante)		

Paramètre d'efficacité	Nanoparticules de paclitaxel-albumine (100 mg/m ² /semaine) + carboplatine (N=521)	Paclitaxel avec solvant (200 mg/m ² toutes les 3 semaines) + carboplatine (N = 531)
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 _{A/T} (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)
HR _{A/T} (IC à 95,1 %)	0,922 (0,797 ; 1,066)	

IC = intervalle de confiance ; HR_{A/T} = Hazard ratio pour les nanoparticules de paclitaxel-albumine + carboplatine vs paclitaxel avec solvant + carboplatine ; p_A/p_T = rapport des taux de réponse pour les nanoparticules de paclitaxel-albumine + carboplatine vs paclitaxel avec solvant + carboplatine.

^a 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 recherche de dose de phase I/II, multicentrique et en ouvert, visant à évaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité préliminaire des nanoparticules de paclitaxel-albumine 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 ≥ 6 mois à ≤ 24 ans.

La phase I de l'étude, incluant un total de 64 patients âgés de 6 mois à moins de 18 ans, a permis de déterminer la dose maximale tolérée (DMT), à savoir 240 mg/m² ; cette dose a été 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 de Simon à 2 étapes basé sur un algorithme MinMax, en vue 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 ≥ 2 à < 12 ans, 12 patients étaient âgés de ≥ 12 à < 18 ans et 2 patients adultes étaient âgés de ≥ 18 à maximum 24 ans.

Les patients ont reçu un traitement à la DMT sur une durée médiane de deux cycles. Parmi les 41 patients éligibles pour une évaluation de l'efficacité dans 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 et aucune RP n'a été observée dans le groupe sarcome d'Ewing (N = 13) ou 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 ≥ 2 patients présentant une réponse confirmée, et cette exigence n'a pas été satisfaite.

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

Le profil de sécurité global des nanoparticules de paclitaxel-albumine chez les patients pédiatriques était conforme au profil de sécurité connu des nanoparticules de paclitaxel-albumine chez l'adulte (voir rubrique 4.8). Ces résultats ont conduit à la conclusion que les nanoparticules de paclitaxel-albumine en monothérapie n'apportent pas un bénéfice significatif

en termes d'activité clinique ou de survie qui justifierait la poursuite de leur développement pour la population pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du paclitaxel total à la suite de perfusions de 30 et de 180 minutes des nanoparticules de paclitaxel-albumine à des doses comprises entre 80 et 375 mg/m² a été établie au cours d'études cliniques. L'exposition au paclitaxel (ASC) augmentait linéairement de 2 653 à 16 736 ng.h/ml après l'administration de doses allant de 80 à 300 mg/m².

Lors d'une étude menée chez des patients atteints de tumeurs solides à un stade avancé, les caractéristiques pharmacocinétiques du paclitaxel à la suite de l'administration de nanoparticules de paclitaxel-albumine par voie intraveineuse à la dose de 260 mg/m² en perfusion de 30 minutes ont été comparées avec celles obtenues après une perfusion de 175 mg/m² de paclitaxel avec solvant administrée sur une durée de 3 heures. Selon une analyse pharmacocinétique non compartimentale, la clairance plasmatique du paclitaxel observée avec les nanoparticules de paclitaxel-albumine était plus importante (43 %) que celle observée après une injection de paclitaxel avec solvant, et son volume de distribution était également plus élevé (53 %). Aucune différence n'a été relevée dans les demi-vies d'élimination terminale.

Lors d'une étude en administration répétée menée chez 12 patients recevant des nanoparticules de paclitaxel-albumine par voie intraveineuse à la dose de 260 mg/m², la variabilité intra-patient de l'ASC s'élevait à 19 % (intervalle : 3,21 % - 37,70 %). Aucune accumulation de paclitaxel n'a pas été mise en évidence lors l'administration de multiples cures de traitement.

Distribution

Après administration de nanoparticules de paclitaxel-albumine 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-albumine a été évaluée par ultrafiltration dans le cadre d'une étude de comparaison intra-patient. La fraction de paclitaxel libre était significativement plus élevée avec les nanoparticules de paclitaxel-albumine (6,2 %) qu'avec la formulation paclitaxel-solvant (2,3 %). Dès lors, l'exposition au paclitaxel non lié a été plus importante avec les nanoparticules de paclitaxel-albumine 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 dans le cas de la formulation paclitaxel-solvant. Selon la littérature, les études effectuées *in vitro* sur des protéines sériques humaines (utilisant des concentrations de paclitaxel comprises entre 0,1 et 50 µg/ml) indiquent que la présence de cimétidine, ranitidine, dexaméthasone ou diphenhydramine ne modifie pas la liaison protéique du paclitaxel.

Selon l'analyse pharmacocinétique de population, le volume de distribution total est d'environ 1 741 litres ; ce volume de distribution élevé 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 sur différentes coupes de tissu indiquent que le paclitaxel est principalement métabolisé en 6-hydroxypaclitaxel et en deux métabolites mineurs, 3'-p-hydroxypaclitaxel et 6- α -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-albumine à la dose de 260 mg/m², 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 % récupéré sous forme de métabolites 6 α -hydroxypaclitaxel et 3'-p-hydroxypaclitaxel, ce qui indique une clairance non rénale importante. Le paclitaxel est éliminé principalement par métabolisme hépatique et excrétion biliaire.

Dans l'intervalle de doses cliniques comprises entre 80 et 300 mg/m², la clairance plasmatique moyenne du paclitaxel varie de 13 à 30 l/h/m² et la demi-vie terminale moyenne varie de 13 à 27 heures.

Insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de population des nanoparticules de paclitaxel-albumine 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), ainsi que des patients présentant une insuffisance hépatique légère préexistante (n = 8), une insuffisance hépatique modérée (n = 7) ou sévère (n = 5) (selon les critères de l'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'ASC moyenne du paclitaxel est augmentée d'environ 20 % par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. L'insuffisance hépatique n'a eu aucun effet sur la C_{max} moyenne du paclitaxel. En outre, 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'existe 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-albumine.

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients ayant un taux de bilirubine totale > 5 x LNS ou 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), une insuffisance rénale légère préexistante (n = 61), une insuffisance rénale modérée (n = 23) ou sévère (n = 1) (conformément aux critères de 2010 des recommandations [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 (ASC et C_{max}) du paclitaxel. Les données pharmacocinétiques ne sont pas disponibles en nombre suffisant chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère et il n'existe pas de données chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale.

Patients âgés

L'analyse pharmacocinétique de population des nanoparticules de paclitaxel-albumine, incluant des patients âgés de 24 à 85 ans, montre que l'âge n'a pas d'effet significatif sur la vitesse d'élimination maximale et l'exposition systémique (ASC et C_{max}) du paclitaxel.

Selon les résultats d'une modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique reposant sur les données de 125 patients atteints de tumeurs solides avancées, les patients âgés de $\geq$ 65 ans peuvent être plus susceptibles de développer une neutropénie au cours du premier cycle de traitement, bien que l'âge n'exerce aucun effet sur l'exposition plasmatique au paclitaxel.

Population pédiatrique

Après une administration intraveineuse de 30 minutes à des doses comprises entre 120 mg/m² et 270 mg/m², la pharmacocinétique du paclitaxel a été déterminée chez 64 patients (2 à ≤ 18 ans) au cours de 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/m², l'ASC_(0-inf) et la C_{max} 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 maximales d'exposition au médicament, normalisées en fonction de la dose, étaient comparables dans l'intervalle de doses étudiées. Toutefois, les valeurs totales d'exposition au médicament, normalisées en fonction de la dose, étaient comparables uniquement pour les doses comprises entre 120 mg/m² et 240 mg/m² ; l'ASC_∞ normalisée en fonction de la dose était plus basse pour la dose de 270 mg/m². A la DMT de 240 mg/m², la clairance moyenne était de 19,1 l/h et la demi-vie terminale moyenne s'élevait à 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

Selon les analyses pharmacocinétiques de population portant sur les nanoparticules de paclitaxel-albumine, le sexe, l'origine ethnique (Asiatiques vs Blancs) et le type de tumeur solide n'ont pas d'effet cliniquement important sur l'exposition systémique (ASC et C_{max}) du paclitaxel. Chez les patients pesant 50 kg, l'ASC du paclitaxel est diminuée d'environ 25 % par rapport à celle observée chez les patients pesant 75 kg. La pertinence clinique de cette observation n'est pas établie.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le potentiel carcinogène du paclitaxel n'a pas été étudié. Cependant, selon les données publiées dans la littérature, le paclitaxel est un agent potentiellement cancérigène 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 micronoyau chez la souris). Le paclitaxel s'est révélé génotoxique *in vivo* (test du micronoyau chez la souris) mais ne s'est pas révélé mutagène dans le test d'Ames ni dans celui de mutation génique 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 a été associé à une baisse de la fertilité lorsqu'il est administré avant et pendant la période d'accouplement chez des rats mâles et femelles, ainsi qu'à une fœtotoxicité chez le rat. Les études effectuées chez l'animal avec les nanoparticules de paclitaxel-albumine ont mis en évidence des effets toxiques non réversibles sur les organes reproductifs mâles à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés chez l'homme.

Le paclitaxel et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait des 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.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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 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 pendant une période de 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 tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement après la reconstitution et le remplissage des poches pour perfusion.

Dans le cas contraire, les durées et les conditions de conservation en cours d'utilisation 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. Au terme de cette période, 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'altèrent la stabilité du produit. Ce médicament ne nécessite 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 muni d'un bouchon (en caoutchouc bromobutyle), doté d'une capsule de type flip-off en aluminium, contenant 100 mg de paclitaxel dans une formulation de formulation de paclitaxel lié à des nanoparticules d'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 médicament anticancéreux cytotoxique ; comme avec tout composé potentiellement toxique, il doit être manipulé avec prudence. Il est recommandé de porter des

gants, des lunettes de laboratoire 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, celles-ci doivent être rincées abondamment à l'eau. Le paclitaxel doit être préparé et administré exclusivement par un personnel ayant reçu une formation appropriée à la manipulation d'agents cytotoxiques. Les femmes enceintes de l'équipe soignante ne doivent pas manipuler le paclitaxel.

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

Reconstitution et administration du produit

Bugvi est commercialisé sous forme d'une poudre lyophilisée stérile à reconstituer avant utilisation. Après reconstitution, chaque ml de dispersion contient 5 mg de paclitaxel dans une formulation contenant du paclitaxel lié à des nanoparticules d'albumine (« nanoparticules de paclitaxel-albumine »).

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

La solution de chlorure de sodium doit être dirigée vers la paroi interne du flacon. Afin d'éviter toute 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. 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 exact de dispersion à 5 mg/ml, correspondant à la dose requise pour le patient, et injecter la quantité appropriée de Bugvi 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 Bugvi peut entraîner la formation de filaments protéiques. Afin d'éviter l'administration de tels filaments, administrer Bugvi à l'aide d'un set de perfusion muni d'un filtre de 15 µm. L'utilisation d'un filtre de 15 µm élimine en effet 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.

Il n'est pas nécessaire d'utiliser des poches ou des systèmes de perfusion spécialisés sans DEHP (phtalate de di-2-éthylhexyle) pour préparer ou administrer les perfusions de Bugvi.

Après l'administration de Bugvi, il est recommandé de rincer la tubulure avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) 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 MARCHE

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heyssel b22
B-1020 Bruxelles

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE663000

9. DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 05/08/2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 10/2024
Date de mise à jour : 05/2024