

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cabazitaxel Viatrix 20 mg/ml solution à diluer pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution à diluer contient 20 mg de cabazitaxel.

Un flacon de 3 ml de solution à diluer contient 60 mg de cabazitaxel.

Excipients à effet notoire :

Ce médicament contient 1 185 mg d'alcool (éthanol) dans chaque flacon, ce qui équivaut à 395 mg/ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour solution pour perfusion (solution à diluer stérile).

La solution à diluer est une solution limpide huileuse jaune à jaune marron.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le cabazitaxel en association à la prednisone ou la prednisolone est indiqué dans le traitement des patients adultes avec un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration précédemment traités par un traitement à base de docétaxel (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

L'utilisation de cabazitaxel doit être réservée aux unités spécialisées dans l'administration de cytotoxiques et le médicament doit être administré sous le contrôle d'un médecin ayant l'expérience dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses. Les moyens et l'équipement pour le traitement de réactions sévères d'hypersensibilité comme l'hypotension et le bronchospasme doivent être disponibles (voir rubrique 4.4).

Prémédication

La prémédication recommandée doit être faite au moins 30 minutes avant chaque administration de cabazitaxel avec les médicaments suivants injectés par voie intraveineuse afin de diminuer le risque et la sévérité de l'hypersensibilité :

- antihistaminique (dexchlorphéniramine 5 mg ou diphénhydramine 25 mg ou équivalent),
- corticoïde (dexaméthasone 8 mg ou équivalent), et
- antagoniste H2 (ranitidine ou équivalent) (cf. rubrique 4.4).

Une prophylaxie antiémétique est recommandée et peut être donnée oralement ou par voie intraveineuse si besoin.

Au cours du traitement, une hydratation adéquate du patient doit être garantie pour prévenir des complications, comme une insuffisance rénale.

Posologie

La posologie recommandée de cabazitaxel est 25 mg/m² administrée par perfusion de 1 heure toutes les 3 semaines en association avec 10 mg par jour de prednisone ou prednisolone administrée par voie orale pendant tout le traitement.

Ajustements des doses

Une modification de la dose doit être faite chez les patients ayant présenté les effets indésirables suivants [les grades font référence aux critères de la terminologie commune des effets indésirables (CTCAE 4.0)] :

Tableau 1 – Modification de dose recommandée en cas d'effets indésirables chez des patients traités par cabazitaxel

Effet indésirable	Modification de la dose
Neutropénie prolongée de grade ≥ 3 (de plus d'une semaine) malgré un traitement approprié incluant du G-CSF	Reporter le traitement jusqu'à ce que le nombre de neutrophiles soit $> 1\,500$ cellules/mm ³ , puis réduire la dose de cabazitaxel de 25 mg/m ² à 20 mg/m ² .
Neutropénie fébrile ou infection neutropénique	Reporter le traitement jusqu'à amélioration ou normalisation, et jusqu'à ce que le nombre de neutrophiles soit $> 1\,500$ cellules/mm ³ , puis réduire la dose de cabazitaxel de 25 mg/m ² à 20 mg/m ² .
Diarrhée de grade ≥ 3 ou diarrhée persistante malgré un traitement approprié, incluant solutés et électrolytes de substitution	Retarder le traitement jusqu'à amélioration ou normalisation, puis réduire la dose de cabazitaxel de 25 mg/m ² à 20 mg/m ² .
Neuropathie périphérique de grade ≥ 2	Retarder le traitement jusqu'à amélioration, puis réduire la dose de cabazitaxel de 25 mg/m ² à 20 mg/m ² .

Si les patients continuent à présenter l'un de ces effets indésirables à 20 mg/m², une réduction supplémentaire de la dose à 15 mg/m² ou un arrêt du cabazitaxel doit être envisagé(e). Les données chez les patients à une dose inférieure à 20 mg/m² sont limitées.

Populations particulières

Patients avec insuffisance hépatique

Le cabazitaxel est largement métabolisé par le foie. Les patients ayant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1 à $\leq 1,5$ x la limite supérieure de la normale (LSN) ou aspartate aminotransférase (ASAT) $> 1,5$ x LSN) doivent recevoir une dose réduite de cabazitaxel de 20 mg/m². L'administration de cabazitaxel chez des patients ayant une insuffisance hépatique légère doit être effectuée avec une attention particulière et la tolérance doit être surveillée étroitement.

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale $> 1,5$ à $\leq 3,0$ x LSN), la dose maximale tolérée (DMT) était de 15 mg/m². Si le traitement est envisagé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, la dose de cabazitaxel ne doit pas excéder 15 mg/m². Cependant, les données d'efficacité disponibles à cette dose sont limitées.

Le cabazitaxel ne doit pas être administré à des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale > 3 x LSN) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Patients avec insuffisance rénale

Le cabazitaxel est très peu excrété par le rein. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez des patients ayant une insuffisance rénale ne nécessitant pas une hémodialyse. Compte tenu de l'état des patients présentant une maladie rénale en phase terminale (clairance de la créatinine ($CL_{CR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et des données disponibles limitées, ces patients doivent être traités avec précaution et suivis étroitement pendant le traitement (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Patients âgés

Aucun ajustement posologique spécifique n'est recommandé pour l'utilisation du cabazitaxel chez les patients âgés (voir également rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

Utilisation concomitante de médicaments

L'utilisation concomitante de médicaments qui sont de puissants inducteurs ou de puissants inhibiteurs du CYP3A doit être évitée. Cependant, si certains patients nécessitent la co-administration d'un puissant inhibiteur du CYP3A, une réduction de dose du cabazitaxel de 25 % devra être envisagée (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée du cabazitaxel dans la population pédiatrique. La sécurité et l'efficacité du cabazitaxel chez les enfants et chez les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Le cabazitaxel est destiné à un usage intraveineux.

Pour les instructions de préparation et d'administration du médicament, voir rubrique 6.6. Les poches de perfusion en PVC et les sets de perfusion en polyuréthane ne doivent pas être utilisés.

Le cabazitaxel ne doit pas être mélangé avec des médicaments autres que ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au cabazitaxel, aux autres taxanes, au polysorbate 80 ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Nombre de neutrophiles inférieur à $1\,500/\text{mm}^3$.
- Insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale > 3 x LSN).
- Vaccination concomitante avec le vaccin contre la fièvre jaune (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Tous les patients doivent recevoir une prémédication avant l'initiation de la perfusion de cabazitaxel (voir rubrique 4.2).

Les patients doivent être étroitement surveillés pour les réactions d'hypersensibilité, essentiellement pendant la première et la deuxième perfusion. Les réactions d'hypersensibilité peuvent survenir dans les quelques minutes suivant l'initiation de la perfusion de cabazitaxel. Aussi, les installations et équipements pour le traitement de l'hypotension et bronchospasmes devraient être à proximité du patient. Des réactions sévères peuvent survenir, incluant rash/érythème généralisés, hypotension et bronchospasme. Les réactions d'hypersensibilité sévères nécessitent un arrêt immédiat du

cabazitaxel et un traitement approprié. Les patients développant une réaction d'hypersensibilité doivent arrêter le traitement par le cabazitaxel (voir rubrique 4.3).

Myélosuppression

Une myélosuppression se manifestant par une neutropénie, anémie, thrombopénie ou pancytopenie (voir « Risque de neutropénie » et « Anémie » à la rubrique 4.4 ci-dessous) peut survenir.

Risque de neutropénie

Les patients traités par cabazitaxel peuvent recevoir une prophylaxie par G-CSF, conformément aux recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et/ou aux recommandations institutionnelles en vigueur, pour réduire le risque ou prendre en charge les complications neutropéniques (neutropénie fébrile, neutropénie prolongée ou infection neutropénique). Une prophylaxie primaire avec G-CSF doit être considérée chez les patients ayant des facteurs de risque clinique important (âge > 65 ans, mauvais état général, épisodes précédents de neutropénie fébrile, champ d'irradiation antérieur extensif, mauvais état nutritionnel ou autres facteurs de comorbidités sévères) qui les prédisposent à une augmentation des complications liées à une neutropénie prolongée. L'utilisation de G-CSF a montré qu'elle limitait l'incidence et la sévérité des neutropénies.

La neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquent du cabazitaxel (voir rubrique 4.8). Le suivi hebdomadaire de la numération formule sanguine est essentiel pendant le cycle 1, puis avant chaque cycle de traitement, afin d'ajuster la dose si besoin.

La dose doit être réduite en cas de neutropénie fébrile ou de neutropénie prolongée malgré un traitement approprié (voir rubrique 4.2).

Le traitement ne devra être repris chez ces patients que lorsque les neutrophiles seront $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ (voir rubrique 4.3).

Affections gastro-intestinales

Des symptômes tels que douleurs et sensibilité abdominales, fièvre, constipation persistante, diarrhée, avec ou sans neutropénie, peuvent être des manifestations précoces d'une toxicité gastro-intestinale et doivent être évalués et traités rapidement. Le report ou l'arrêt du traitement par cabazitaxel peut être nécessaire.

Risque de nausée, vomissement, diarrhée et déshydratation

Si des patients développent des diarrhées après l'administration de cabazitaxel, ils peuvent être traités par des médicaments antidiarrhéiques habituellement utilisés. Des mesures appropriées doivent être prises pour réhydrater ces patients. Des diarrhées peuvent se produire plus fréquemment chez des patients ayant reçu une irradiation abdomino-pelvienne. Une déshydratation est plus fréquente chez les patients âgés de 65 ans et plus. Des mesures appropriées doivent être prises pour réhydrater les patients, les suivre et corriger leur taux sérique d'électrolytes, notamment le potassium. Un report du traitement ou une réduction de la dose peut être nécessaire pour des diarrhées de grade ≥ 3 (voir rubrique 4.2). Si des patients ont eu des nausées et des vomissements, ils peuvent être traités par des antiémétiques habituellement utilisés.

Risque de réactions gastro-intestinales graves

Des hémorragies et des perforations digestives, des iléus, des colites, incluant des issues fatales, ont été rapportés chez des patients traités par cabazitaxel (voir rubrique 4.8). La prudence est de mise chez les patients les plus à risque de développer des complications digestives : ceux souffrant de neutropénie, les patients âgés, en cas d'utilisation concomitante d'AINS, d'antiagrégants plaquettaires ou d'anticoagulants, et chez les patients ayant été antérieurement traités par radiothérapie pelvienne ou présentant des antécédents digestifs, comme des ulcérations ou des saignements digestifs.

Neuropathie périphérique

Des cas de neuropathie périphérique, de neuropathie sensitive périphérique (par exemple, les paresthésies, dysesthésies) et de neuropathie périphérique motrice ont été observés chez les patients recevant du cabazitaxel. Les patients sous traitement par cabazitaxel doivent être invités à informer leur médecin avant de poursuivre le traitement si des symptômes de neuropathie apparaissent, tels qu'une douleur, une brûlure, un picotement, un engourdissement ou une faiblesse. Les médecins doivent évaluer la présence ou l'aggravation d'une neuropathie avant chaque traitement. Le traitement doit être retardé jusqu'à amélioration des symptômes. La dose de cabazitaxel doit être réduite de 25 mg/m² à 20 mg/m² face à une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 persistante (voir rubrique 4.2).

Anémie

Des anémies ont été observées chez les patients recevant du cabazitaxel (voir rubrique 4.8). Le taux d'hémoglobine et l'hématocrite doivent être contrôlés avant le traitement par cabazitaxel ainsi que lorsque les patients présentent des signes ou symptômes d'anémie ou de perte de sang. Une attention particulière est recommandée chez les patients ayant une hémoglobine < 10 g/dl et des mesures appropriées devront être prises en fonction de la clinique.

Risque d'insuffisance rénale

Des troubles rénaux associés à des infections, des déshydratations sévères dues à des diarrhées, des vomissements et des uropathies obstructives ont été rapportés. Des insuffisances rénales incluant des cas avec une issue fatale ont été observées. Le cas échéant, des mesures appropriées doivent être prises pour en identifier la cause et traiter les patients.

Une hydratation adéquate doit être assurée tout au long du traitement par cabazitaxel. Le patient doit être informé de la nécessité de signaler immédiatement tout changement de diurèse quotidienne. La créatinine plasmatique devra être mesurée à l'initiation, à chaque bilan sanguin et chaque fois que le patient rapporte une modification de sa diurèse. Le traitement par cabazitaxel doit être interrompu en cas de dégradation de la fonction rénale conduisant à une insuffisance rénale de grade ≥ 3 du CTCAE 4.0.

Affections respiratoires

Des pneumonies interstitielles/pneumopathies inflammatoires et des pneumopathies interstitielles diffuses ont été rapportées et peuvent être associées à une issue fatale (voir rubrique 4.8).

Si de nouveaux symptômes pulmonaires apparaissent ou si des symptômes pulmonaires s'aggravent, les patients doivent être surveillés de façon rapprochée, rapidement examinés et traités de façon appropriée. L'interruption de traitement par cabazitaxel est recommandée jusqu'à ce que le diagnostic soit établi. Une prise en charge précoce peut aider à améliorer l'état du patient. Le bénéfice de la reprise du traitement par cabazitaxel doit être évalué avec attention.

Risque d'arythmies cardiaques

Des arythmies cardiaques ont été rapportées, plus fréquemment des tachycardies et des fibrillations auriculaires (voir rubrique 4.8).

Patients âgés

Les patients âgés (≥ 65 ans) peuvent être plus susceptibles de présenter des effets indésirables incluant des neutropénies et des neutropénies fébriles (voir rubrique 4.8).

Patients avec insuffisance hépatique

Le traitement par le cabazitaxel est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale > 3 x LSN) (voir rubriques 4.3 et 5.2).

La dose doit être réduite pour les patients ayant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1 à ≤ 1,5 x LSN ou ASAT > 1,5 x LSN) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Interactions

La co-administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A doit être évitée car ils peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du cabazitaxel (voir rubriques 4.2 et 4.5). Si la co-administration avec un puissant inhibiteur du CYP3A ne peut pas être évitée, une surveillance étroite de la toxicité et une réduction de dose du cabazitaxel devront être envisagées (voir rubriques 4.2 et 4.5).

La co-administration d'inducteurs puissants du CYP3A doit être évitée car ils peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du cabazitaxel (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Contraception

Les hommes doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 4 mois après l'arrêt du traitement par cabazitaxel (voir rubrique 4.6).

Excipients

Ce médicament contient 185 mg d'alcool (éthanol) par flacon, équivalent à 395 mg/ml. La quantité dans chaque flacon de ce médicament est équivalente à 30 ml de bière ou 12 ml de vin.

Une dose de 2,66 ml de ce médicament administrée à un adulte de 70 kg entraînerait une exposition à 15 mg/kg d'éthanol susceptible de provoquer une augmentation de l'alcoolémie d'environ 2,5 mg/100 ml.

A titre de comparaison, pour un adulte buvant un verre de vin ou 500 ml de bière, le taux d'alcoolémie devrait être d'environ 50 mg/100 ml.

La co-administration de médicaments contenant par exemple du propylène glycol ou de l'éthanol peut entraîner une accumulation d'éthanol et induire des effets indésirables, en particulier chez les jeunes enfants ayant une capacité métabolique faible ou immature.

Une précaution particulière est requise chez les groupes à haut risque comme les patients atteints de troubles hépatiques, d'épilepsie et chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme.

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

Des études *in vitro* ont montré que le cabazitaxel est principalement métabolisé par le CYP3A (80 % à 90 %) (voir rubrique 5.2).

Inhibiteurs du CYP3A

L'administration répétée de kétoconazole (400 mg une fois par jour), un inhibiteur puissant du CYP3A, a conduit à une diminution de la clairance du cabazitaxel de 20 % correspondant à une augmentation de l'AUC (aire sous la courbe) de 25 %. En conséquence, l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (tels que kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télithromycine, voriconazole) devra être évitée, étant donné qu'une augmentation des concentrations plasmatiques du cabazitaxel peut survenir (voir rubriques 4.2 et 4.4).

L'administration concomitante d'aprépitant, un inhibiteur modéré du CYP3A, n'a pas eu d'effet sur la clairance du cabazitaxel.

Inducteurs du CYP3A

L'administration répétée de rifampicine (600 mg une fois par jour), un inducteur puissant du CYP3A, a conduit à une augmentation de la clairance du cabazitaxel de 21 % correspondant à une diminution de l'AUC (aire sous la courbe) de 17 %.

En conséquence, l'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A (tels que phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, rifabutine, rifapentine, phénobarbital) devra être évitée, étant donné qu'une diminution des concentrations plasmatiques du cabazitaxel peut survenir (voir rubriques 4.2 et 4.4). De plus, les patients doivent aussi s'abstenir de prendre du millepertuis.

OATP1B1

In vitro, il a également été montré que le cabazitaxel inhibe les protéines de transport OATP1B1 (polypeptides transporteurs d'anions organiques). Le risque d'interaction avec les substrats des OATP1B1 (par exemple les statines, le valsartan, le répaglinide) existe, notamment pendant la durée de la perfusion (1 heure) et jusqu'à 20 minutes après la fin de la perfusion. Il est recommandé de respecter un intervalle de 12 heures avant la perfusion et d'au moins 3 heures après la fin de la perfusion avant d'administrer des substrats des OATP1B1.

Vaccinations

L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués chez des patients immunodéprimés par des agents de chimiothérapie peut entraîner des infections sévères ou fatales. La vaccination avec des vaccins vivants atténués doit être évitée chez les patients recevant du cabazitaxel. Les vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés : cependant, la réponse de tels vaccins pourra être diminuée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception

En raison du risque génotoxique du cabazitaxel (voir rubrique 5.3), les hommes doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 4 mois après l'arrêt du traitement par cabazitaxel.

Grossesse

Il n'y a pas de données sur l'utilisation du cabazitaxel chez la femme enceinte. Des études chez des animaux ont montré une toxicité sur la reproduction à des doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3) et un passage de la barrière placentaire par le cabazitaxel (voir rubrique 5.3). Comme tous les autres produits cytotoxiques, le cabazitaxel peut nuire au fœtus chez les femmes enceintes exposées.

Le cabazitaxel n'est pas indiqué pour une utilisation chez les femmes..

Allaitement

Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont montré une excrétion du cabazitaxel et de ses métabolites dans le lait maternel (voir rubrique 5.3).

Fertilité

Des études chez l'animal ont montré que le cabazitaxel affectait le système de reproduction chez les rats mâles et chez les chiens sans aucun effet fonctionnel sur la fertilité (voir rubrique 5.3). Toutefois, considérant l'activité pharmacologique des taxanes, le potentiel génotoxique par un mécanisme aneugène et l'effet de plusieurs composés de cette classe sur la fertilité dans les études animales, un effet sur la fertilité masculine ne peut être exclu chez l'homme.

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

Le cabazitaxel a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines car il peut provoquer de la fatigue et des vertiges. Les patients doivent être avisés de ne pas conduire ni d'utiliser des machines s'ils présentent ces effets indésirables pendant le traitement.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

La tolérance du cabazitaxel en association avec la prednisone ou la prednisolone a été évaluée dans 3 études randomisées, en ouvert, contrôlées (TROPIC, PROSELICA et CARD) chez un total de 1 092 patients ayant un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration qui ont été traités par cabazitaxel à 25 mg/m² une fois toutes les 3 semaines. Les patients ont reçu une médiane de 6 à 7 cycles de cabazitaxel.

Les incidences de l'analyse poolée des 3 études sont présentées ci-dessous et dans le tableau.

Les effets indésirables les plus fréquents, quel que soit le grade, étaient l'anémie (99,0 %), les leucopénies (93,0 %), les neutropénies (87,9 %), les thrombopénies (41,1 %), les diarrhées (42,1 %), la fatigue (25,0 %) et l'asthénie (15,4 %). Les effets indésirables les plus fréquents de grade ≥ 3 survenant chez au moins 5 % des patients étaient les neutropénies (73,1 %), les leucopénies (59,5 %), l'anémie (12,0 %), les neutropénies fébriles (8,0 %) et les diarrhées (4,7 %).

L'arrêt du traitement lié aux effets indésirables est survenu à des fréquences similaires dans les 3 études (18,3 % dans TROPIC, 19,5 % dans PROSELICA et 19,8 % dans CARD) chez les patients recevant du cabazitaxel. Les effets indésirables les plus fréquents ($> 1,0$ %) entraînant l'arrêt du cabazitaxel étaient l'hématurie, la fatigue et les neutropénies.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés dans le tableau 2 selon le système des classes de systèmes d'organe MedDRA et les catégories de fréquences. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité. L'intensité des effets indésirables est gradée selon le CTCAE 4.0 (grade $\geq 3 = G \geq 3$). Les fréquences sont basées sur tous les grades et définies comme : 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).

Tableau 2 : Effets indésirables et anomalies hématologiques rapportés avec le cabazitaxel en association avec la prednisone ou la prednisolone issus de l'analyse poolée (n = 1 092)

Classe de système d'organes	Effet indésirable	Tous grades n (%)			Grade ≥ 3 n (%)
		Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	
Infections et infestations	Infection/septicémie neutropénique*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Choc septique			10 (0,9)	10 (0,9)
	Septicémie		13 (1,2)		13 (1,2)

Classe de système d'organes	Effet indésirable	Tous grades n (%)			Grade ≥ 3 n (%)
		Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	
	Cellulite			8 (0,7)	3 (0,3)
	Infections urinaires		103 (9,4)		19 (1,7)
	Syndrome grippal		22 (2,0)		0
	Cystite		22 (2,0)		2 (0,2)
	Infection des voies respiratoires supérieures		23 (2,1)		0
	Zona		14 (1,3)		0
	Candidose		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie ^{a*}	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anémie ^a	1 073 (99,0)			130 (12,0)
	Leucopénie ^a	1 008 (93,0)			645 (59,5)
	Thrombopénie ^a	478 (44,1)			44 (4,1)
	Neutropénie fébrile		87 (8,0)		87 (8,0)
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité			7 (0,6)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	192 (17,6)			11 (1,0)
	Déshydratation		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hyperglycémie		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hypokaliémie			8 (0,7)	2 (0,2)
Affections psychiatriques	Insomnie		45 (4,1)		0
	Anxiété		13 (1,2)		0
	Etat confusionnel		12 (1,1)		2 (0,2)
Affections du système nerveux	Dysgueusie		64 (5,9)		0
	Trouble du goût		56 (5,1)		0
	Neuropathie périphérique		40 (3,7)		2 (0,2)
	Neuropathie périphérique sensorielle		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polyneuropathie			9 (0,8)	2 (0,2)
	Paresthésie		46 (4,2)		0
	Hypoesthésie		18 (1,6)		1 (< 0,1)
	Vertige		63 (5,8)		0
	Céphalées		56 (5,1)		1 (< 0,1)
	Léthargie		15 (1,4)		1 (< 0,1)

Classe de système d'organes	Effet indésirable	Tous grades n (%)			Grade ≥ 3 n (%)
		Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	
	Sciatique			9 (0,8)	1 (< 0,1)
Affections oculaires	Conjonctivite		11 (1,0)		0
	Larmoiement augmenté		22 (2,0)		0
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphène			7 (0,6)	0
	Vertige		15 (1,4)		1 (< 0,1)
Affections cardiaques*	Fibrillation auriculaire		14 (1,3)		5 (0,5)
	Tachycardie		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Affections vasculaires	Hypotension		38 (3,5)		5 (0,5)
	Thrombose veineuse profonde		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hypertension		29 (2,7)		12 (1,1)
	Hypotension orthostatique			6 (0,5)	1 (< 0,1)
	Bouffées de chaleur		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Rougeurs			9 (0,8)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée		97 (8,9)		9 (0,8)
	Toux		79 (7,2)		0
	Douleur oropharyngée		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Pneumonie		26 (2,4)		16 (1,5)
	Embolie pulmonaire		30 (2,7)		23 (2,1)
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	460 (42,1)			51 (4,7)
	Nausées	347 (31,8)			14 (1,3)
	Vomissements	207 (19,0)			14 (1,3)
	Constipation	202 (18,5)			8 (0,7)
	Douleur abdominale		105 (9,6)		15 (1,4)
	Dyspepsie		53 (4,9)		0
	Douleur abdominale haute		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Hémorroïdes		22 (2,0)		0
	Reflux gastro-œsophagien		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Hémorragie rectale		14 (1,3)		4 (0,4)
Sécheresse de la bouche		19 (1,7)		2 (0,2)	

Classe de système d'organes	Effet indésirable	Tous grades n (%)			Grade ≥ 3 n (%)
		Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	
	Distension abdominale		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	Stomatite		46 (4,2)		2 (0,2)
	Iléus*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Gastrite			10 (0,9)	0
	Colite*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Perforation gastro-intestinale			3 (0,3)	1 (< 0,1)
	Hémorragie gastro-intestinale			2 (0,2)	1 (< 0,1)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie		80 (7,3)		0
	Sécheresse de la peau		23 (2,1)		0
	Erythème			8 (0,7)	0
	Altération des ongles		18 (1,6)		0
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgie	166 (15,2)			24 (2,2)
	Arthralgie		88 (8,1)		9 (0,8)
	Douleur des extrémités		76 (7,0)		9 (0,8)
	Spasmes musculaires		51 (4,7)		0
	Myalgie		40 (3,7)		2 (0,2)
	Douleur thoracique musculo-squelettique		34 (3,1)		3 (0,3)
	Faiblesse musculaire		31 (2,8)		1 (0,2)
	Douleur au niveau du flanc		17 (1,6)		5 (0,5)
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale aiguë		21 (1,9)		14 (1,3)
	Insuffisance rénale			8 (0,7)	6 (0,5)
	Dysurie		52 (4,8)		0
	Colique rénale		14 (1,3)		2 (0,2)
	Hématurie	205 (18,8)			33 (3,0)
	Pollakiurie		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hydronéphrose		25 (2,3)		13 (1,2)
	Rétention urinaire		36 (3,3)		4 (0,4)
	Incontinence urinaire		22 (2,0)		0
	Obstruction urétrale			8 (0,7)	6 (0,5)
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur pelvienne		20 (1,8)		5 (0,5)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	333 (30,5)			42 (3,8)

Classe de système d'organes	Effet indésirable	Tous grades n (%)			Grade ≥ 3 n (%)
		Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	
	Asthénie	227 (20,8)			32 (2,9)
	Fièvre		90 (8,2)		5 (0,5)
	Œdème périphérique		96 (8,8)		2 (0,2)
	Inflammation des muqueuses		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Douleur		36 (3,3)		7 (0,6)
	Douleur thoracique		11 (1,0)		2 (0,2)
	Œdème			8 (0,7)	1 (< 0,1)
	Frissons		12 (1,1)		0
	Malaise		21 (1,9)		0
Investigations	Perte de poids		81 (7,4)		0
	Augmentation de l'aspartate aminotransférase		13 (1,2)		1 (< 0,1)
	Augmentation des transaminases			7 (0,6)	1 (< 0,1)

^a basé sur les valeurs du laboratoire

* voir rubrique détaillée ci-dessous

Description de certains effets indésirables

Neutropénies et événements cliniques associés

L'utilisation du G-CSF a montré qu'elle limitait l'incidence et la sévérité des neutropénies (voir rubriques 4.2 et 4.4).

L'incidence des neutropénies de grade ≥ 3 basée sur les données de laboratoire variait de 44,7 % à 76,7 % en fonction de l'utilisation du G-CSF, l'incidence la plus faible étant rapportée lorsque la prophylaxie par G-CSF était utilisée. De même, l'incidence des neutropénies fébriles de grade ≥ 3 variait entre 3,2 % et 8,6 %.

Des complications neutropéniques (incluant des neutropénies fébriles, des infections/septicémies neutropéniques et des colites neutropéniques) qui, dans certains cas, ont entraîné une issue fatale, ont été rapportées chez 4,0 % des patients lorsqu'une prophylaxie primaire par G-CSF était utilisée, et chez 12,8 % des patients dans le cas contraire.

Troubles cardiaques et arythmies

Dans l'analyse des données combinées, des événements cardiaques ont été rapportés chez 5,5 % des patients, parmi lesquels 1,1 % ont présenté des arythmies cardiaques de grade ≥ 3. L'incidence de la tachycardie dans le bras cabazitaxel était de 1,0 %, dont moins de 0,1 % étaient des tachycardies de grade ≥ 3. L'incidence de la fibrillation auriculaire était de 1,3 %. Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés pour 2 patients (0,2 %), dont un cas ayant entraîné une issue fatale. Une fibrillation ventriculaire fatale a été rapportée chez 1 patient (0,3 %), et un arrêt cardiaque chez 3 patients (0,5 %). Aucun de ces événements n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

Hématuries

Dans l'analyse des données combinées, la fréquence des hématuries, quels que soient leurs grades, était de 18,8 % à la dose de 25 mg/m² (voir rubrique 5.1). Lorsque cela était documenté, des facteurs de confusion tels que progression de la maladie, instrumentation, infection ou traitement par anticoagulant/AINS/acide acétylsalicylique ont été identifiés dans près de la moitié des cas.

Autres anomalies biologiques

Dans l'analyse des données combinées, l'incidence des anémies de grade ≥ 3 et des augmentations des ASAT, ALAT et bilirubine basées sur des examens biologiques étaient respectivement de 12,0 %, 1,3 %, 1,0 % et 0,5 %.

Affections gastro-intestinales

Des colites (comprenant des entérocolites et des entérocolites neutropéniques) et des gastrites ont été observées. Des hémorragies gastro-intestinales, des perforations gastro-intestinales et des iléus (obstructions intestinales) ont également été rapportés (voir rubrique 4.4).

Affections respiratoires

Des cas de pneumonies interstitielles/pneumopathies inflammatoires et de pneumopathies interstitielles diffuses, parfois fatals, ont été rapportés à une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) (voir rubrique 4.4).

Affections rénales et urinaires

Des cystites dues à un phénomène de rappel après radiothérapie, incluant des cystites hémorragiques, ont été peu fréquemment rapportées.

Population pédiatrique

Voir la rubrique 4.2

Autres populations particulières

Sujets âgés

Sur les 1 092 patients traités par cabazitaxel 25 mg/m² dans les études sur le cancer de la prostate, 755 patients étaient âgés de 65 ans et plus, incluant 238 patients de plus de 75 ans.

Les effets indésirables non hématologiques suivants ont été rapportés à une fréquence ≥ 5 % chez les patients de plus de 65 ans par rapport aux patients plus jeunes : fatigue (33,5 % *versus* 23,7 %), asthénie (23,7 % *versus* 14,2 %), constipation (20,4 % *versus* 14,2 %) et dyspnée (10,3 % *versus* 5,6 %), respectivement. La fréquence de la neutropénie (90,9 % *versus* 81,2 %) et de la thrombocytopénie (48,8 % *versus* 36,1 %) était également 5 % plus élevée chez les patients de 65 ans et plus par rapport aux patients plus jeunes. La neutropénie de grade ≥ 3 et la neutropénie fébrile ont été rapportées avec les taux de différence les plus élevés entre les deux groupes d'âge (respectivement 14 % et 4 % plus élevés chez les patients ≥ 65 ans par rapport aux patients < 65 ans) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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.notifierunefetindesirable.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'y a pas d'antidote connu au cabazitaxel. Les complications prévisibles liées au surdosage consisteraient en une exacerbation des effets indésirables, tels qu'une aplasie médullaire et des troubles gastro-intestinaux. En cas de surdosage, le patient doit être admis dans une unité spécialisée afin de surveiller étroitement ses fonctions vitales. Les patients doivent recevoir un traitement par G-CSF dès que possible après découverte du surdosage. D'autres mesures symptomatiques appropriées doivent être prises.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, taxanes, code ATC : L01CD04

Mécanisme d'action

Le cabazitaxel est un agent antinéoplasique qui agit en perturbant le réseau de microtubules dans les cellules. Le cabazitaxel se lie à la tubuline et favorise l'assemblage de la tubuline en microtubules, tout en inhibant leur dépolymérisation. Ceci conduit à la stabilisation des microtubules, ce qui entraîne l'inhibition de la mitose et l'interphase des fonctions cellulaires.

Effets pharmacodynamiques

Le cabazitaxel a fait preuve d'un large spectre d'activité antitumorale contre des tumeurs humaines au stade avancé greffées chez la souris. Le cabazitaxel est actif sur les tumeurs sensibles au docétaxel. En outre, le cabazitaxel a démontré une activité dans des modèles tumoraux insensibles à la chimiothérapie, y compris au docétaxel.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la tolérance du cabazitaxel, en association à la prednisone ou à la prednisolone, ont été évaluées dans une étude de phase III randomisée, ouverte, internationale, multicentrique (étude EFC6193), chez des patients avec un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, précédemment traités par un traitement à base de docétaxel.

La survie globale (SG) a été le critère principal d'efficacité de l'étude.

Les critères secondaires étaient la survie sans progression [SSP (définie comme le temps entre la randomisation et la progression tumorale), la progression de l'antigène prostatique spécifique (PSA), la progression de la douleur ou le décès quelle qu'en soit la cause, selon le premier événement survenu], le taux de réponse tumorale basé sur la réponse aux critères d'évaluation des tumeurs solides (RECIST), la progression du PSA (défini comme non-répondeurs si ≥ 25 % d'augmentation ou comme répondeurs si > 50 % du PSA), réponse du PSA (baisse des taux de PSA sériques d'au moins 50 %), progression de la douleur [évaluée en utilisant l'échelle d'intensité de la douleur présente (PPI) issue du

questionnaire McGill-Melzack et du score analgésique (AS)] et de la réponse à la douleur (définie comme une réduction de plus de 2 points à partir de la valeur initiale médiane du PPI sans augmentation concomitante de l'AS, ou une diminution de $\geq 50\%$ d'utilisation d'analgésique à partir de la valeur initiale moyenne de l'AS sans augmentation concomitante de la douleur).

Un total de 755 patients ont été randomisés pour recevoir soit cabazitaxel 25 mg/m² par voie intraveineuse, toutes les 3 semaines, pendant un maximum de 10 cycles avec de la prednisone ou de la prednisolone 10 mg par jour par voie orale (n = 378), soit mitoxantrone 12 mg/m² par voie intraveineuse, toutes les 3 semaines avec un maximum de 10 cycles avec de la prednisone ou de la prednisolone 10 mg par jour par voie orale (n = 377).

Dans cette étude ont été inclus des patients âgés de plus de 18 ans ayant un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration soit avec maladie mesurable selon les critères RECIST soit non mesurable avec une élévation du niveau de PSA ou apparition de nouvelles lésions et un état général (statut de performance) de 0 à 2 selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Les patients devaient avoir un taux de neutrophiles $> 1\,500/\text{mm}^3$, un taux de plaquettes $> 100\,000/\text{mm}^3$, un taux d'hémoglobine $> 10\text{ g/dl}$, une créatinine $< 1,5$ x la limite supérieure de la normale (LSN), une bilirubine totale < 1 x LSN, ASAT et ALAT $< 1,5$ x LSN.

Les patients avec des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive ou d'infarctus du myocarde dans les 6 derniers mois ou les patients avec des arythmies cardiaques non contrôlées, une angine de poitrine et/ou une hypertension, n'ont pas été inclus dans cette étude.

Les données démographiques, incluant l'âge, l'ethnie et l'état général selon le score ECOG (0 à 2) étaient équilibrés dans les bras de traitement. Dans le groupe cabazitaxel, la moyenne d'âge était 68 ans, écart (46-92) et la répartition ethnique était : 83,9 % de type caucasien, 6,9 % de type asiatique/oriental, 5,3 % de type noir et 4 % autres.

Le nombre de cycles médian était de 6 dans le groupe cabazitaxel et de 4 dans le groupe mitoxantrone. Le nombre de patients ayant complété le traitement à l'étude (10 cycles) était respectivement de 29,4 % dans le groupe cabazitaxel et 13,5 % dans le groupe comparateur.

La Survie Globale était significativement plus longue avec cabazitaxel comparée à mitoxantrone (15,1 mois *versus* 12,7 mois, respectivement), avec une réduction du risque de décès de 30 % comparée à la mitoxantrone (voir Tableau 3 et Figure 1).

Un sous-groupe de 59 patients a préalablement reçu une dose cumulative de docétaxel $< 225\text{ mg/m}^2$ (29 patients dans le bras cabazitaxel, 30 patients dans le bras mitoxantrone). Il n'y avait pas de différence significative de la survie globale dans ce groupe de patients (HR (IC à 95 %) 0,96 (0,49-1,86)).

Tableau 3 – Efficacité du cabazitaxel dans l'étude EFC6193 dans le traitement de patients ayant un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration

	cabazitaxel + prednisone n = 378	mitoxantrone + prednisone n = 377
Survie globale		
Nombre de patients décédés (%)	234 (61.9 %)	279 (74 %)
Survie médiane (mois) (IC à 95%)	15.1 (14.1–16.3)	12.7 (11.6–13.7)

Hazard Ratio (HR)¹ (IC à 95%)

0.70 (0.59–0.83)

Valeur de p

< 0.0001

¹HR estimé selon le modèle de Cox ; un hazard ratio inférieur à 1 est en faveur du cabazitaxel

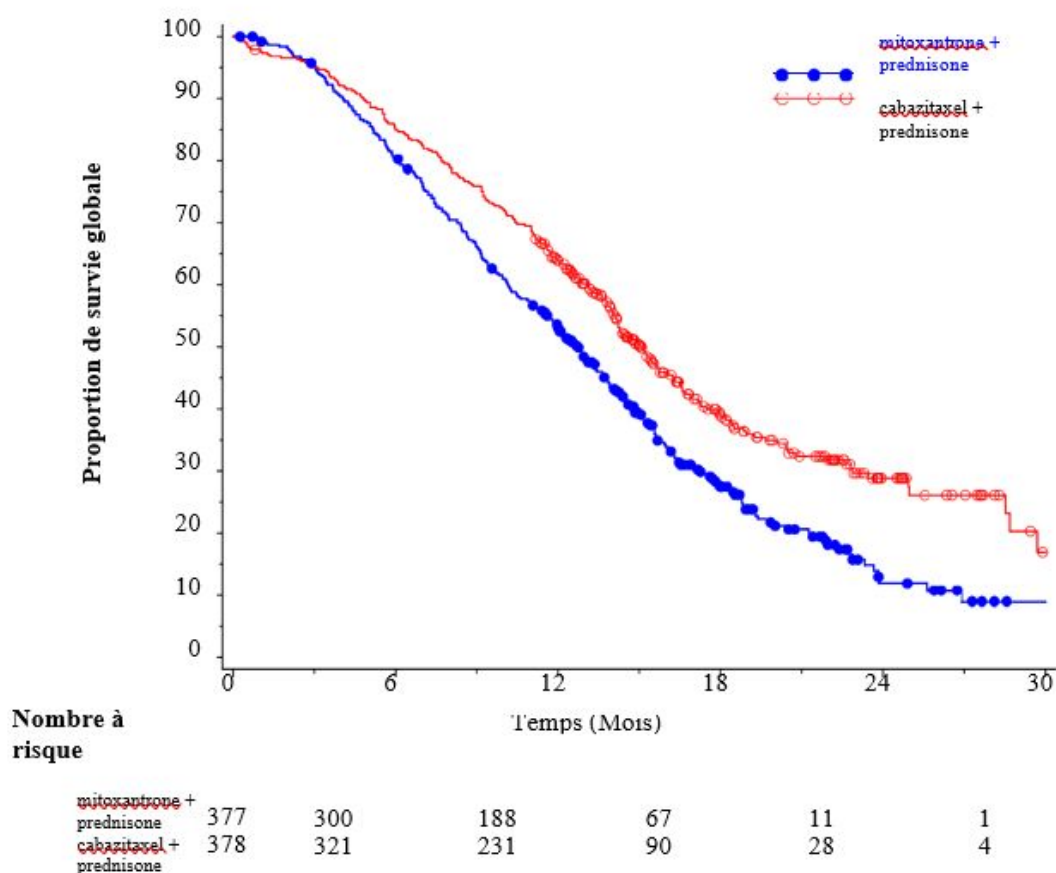


Figure 1 : Courbes de survie globale de Kaplan Meier (EFC6193)

Il y a eu une amélioration de la SSP dans le bras cabazitaxel comparé au bras mitoxantrone : respectivement 2,8 mois (2,4-3,0) versus 1,4 mois (1,4-1,7), HR (IC à 95 %) 0,74 (0,64-0,86), p < 0,0001.

Il y a eu un taux de réponse tumorale significativement plus élevé de 14,4 % (IC à 95 % : 9,6-19,3) chez les patients du bras cabazitaxel contre 4,4 % (IC à 95 % : 1,6-7,2) chez les patients du bras mitoxantrone, p = 0,0005.

Les critères secondaires PSA étaient positifs dans le bras cabazitaxel. Il y avait une progression médiane du PSA de 6,4 mois (IC à 95 % : 5,1-7,3) pour les patients du bras cabazitaxel, comparé aux 3,1 mois (IC à 95 % : 2,2-4,4) dans le bras mitoxantrone, HR 0,75 mois (IC à 95 % : 0,63-0,90), p = 0,0010. La réponse du PSA était de 39,2 % chez les patients du bras cabazitaxel (IC à 95 % : 33,9-44,5) versus 17,8 % des patients sous mitoxantrone (IC à 95 % : 13,7-22,0), p = 0,0002.

Il n'y a pas eu de différence statistique entre les deux bras de traitement concernant la progression de la douleur et la réponse à la douleur.

Dans une étude de phase III, de non-infériorité, multicentrique, internationale, randomisée, en ouvert (étude EFC11785), 1 200 patients avec un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, précédemment traités par un traitement à base de docétaxel, ont été randomisés pour recevoir du cabazitaxel soit à la dose de 25 mg/m² (n = 602), soit à la dose de 20 mg/m² (n = 598). La survie globale (SG) était le critère principal d'efficacité.

L'étude a atteint son objectif principal en démontrant la non-infériorité du cabazitaxel à la dose de 20 mg/m² comparée à la dose de 25 mg/m² (voir Tableau 4). Un pourcentage significativement plus élevé (p < 0,001) de patients a montré une réponse du PSA dans le groupe 25 mg/m² (42,9 %) par rapport au groupe 20 mg/m² (29,5 %). Un risque de progression du PSA significativement plus élevé a été observé chez les patients traités à la dose de 20 mg/m² par rapport à la dose de 25 mg/m² (HR 1,195 ; IC à 95 % : 1,025 à 1,393). Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative en ce qui concerne les autres critères secondaires (SSP, réponse tumorale et réponse à la douleur, progression de la tumeur et progression de la douleur et quatre sous-catégories du questionnaire FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate)).

Tableau 4 – Survie globale dans l'étude EFC11785 dans le bras cabazitaxel 25 mg/m² versus bras cabazitaxel 20 mg/m² (analyse en intention de traiter) – Critère principal d'efficacité

	CBZ20+PRED n = 598	CBZ25+PRED n = 602
Survie globale		
Nombre de décès, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
Survie médiane (IC à 95%) [mois]	13,4 (12,19-14,88)	14,5 (13,47-15,28)
Hazard Ratio ^a		
<i>versus</i> CBZ25+PRED	1,024	-
ICS unilatérale 98,89%	1,184	-
ICI unilatérale 95%	0,922	-

CBZ20 : Cabazitaxel 20 mg/m², CBZ25 : Cabazitaxel 25 mg/m², PRED :

Prednisone/Prednisolone, IC : intervalle de confiance, ICI : limite inférieure de l'intervalle de confiance, ICS : limite supérieure de l'intervalle de confiance

a Le Hazard Ratio (HR) est estimé à l'aide d'un modèle de régression de Cox, à risque proportionnel. Un HR < 1 indique un risque plus faible avec le cabazitaxel à la dose de 20 mg/m² par rapport à la dose de 25 mg/m².

Le profil de tolérance du cabazitaxel 25 mg/m² observé dans l'étude EFC11785 était qualitativement et quantitativement similaire à celui observé dans l'étude EFC6193. L'étude EFC11785 a mis en évidence un meilleur profil de tolérance avec le cabazitaxel à la dose de 20 mg/m².

Tableau 5 – Résumé des données de tolérance dans le bras cabazitaxel 25 mg/m² versus bras cabazitaxel 20 mg/m² dans l'étude EFC11785

	CBZ20+PRED n = 580	CBZ25+PRED n = 595
Nombres médian de cycles/ durée médiane de	6/18 semaines	7/21 semaines

traitement

		De 25 tot 20 mg/m ² : 128 (21,5%)
Nombre de patients avec réduction de dose n (%)	De 20 tot 15 mg/m ² : 58 (10,0%)	De 20 tot 15 mg/m ² : 19 (3,2%)
	De 15 tot 12 mg/m ² : 9 (1,6%)	De 15 tot 12 mg/m ² : 1 (0,2%)

Effets indésirables de tous grades^a (%)

Diarrhées	30,7	39,8
Nausées	24,5	32,1
Fatigue	24,7	27,1
Hématurie	14,1	20,8
Asthénie	15,3	19,7
Diminution de l'appétit	13,1	18,5
Vomissements	14,5	18,2
Constipation	17,6	18,0
Dorsalgie	11,0	13,9
Neutropénie clinique	3,1	10,9
Infection urinaire	6,9	10,8
Neuropathie périphérique sensorielle	6,6	10,6
Dysgueusie	7,1	10,6

Effets indésirables de grade ≥ 3 ^b (%)

Neutropénie clinique	2,4	9,6
Neutropénie fébrile	2,1	9,2

Anomalies hématologiques^c (%)

Neutropénie de grade ≥ 3	41,8	73,3
Anémie de grade ≥ 3	9,9	13,7
Thrombopénie de grade ≥ 3	2,6	4,2

CBZ20 : Cabazitaxel 20 mg/m², CBZ25 : Cabazitaxel 25 mg/m², PRED : Prednisone/Prednisolone

^a Effets indésirables de tous grades avec une incidence supérieure à 10 %

^b Effets indésirables de grade ≥ 3 avec une incidence supérieure à 5 %

^c Basés sur des valeurs de laboratoire

Dans une étude de phase IV prospective, internationale, randomisée, avec un contrôle actif, en ouvert (LPS14201/étude CARD), 255 patients atteints d'un cancer de la prostate

métastatique résistant à la castration (mCRPC) précédemment traités, quel que soit l'ordre, par un traitement à base de docétaxel et un agent ciblant les récepteurs aux androgènes (ARTA) (abiratérone ou enzalutamide, avec progression de la maladie dans les 12 mois qui ont suivi l'instauration du traitement), ont été randomisés pour recevoir soit cabazitaxel 25 mg/m² toutes les 3 semaines plus prednisone/prednisolone 10 mg une fois par jour (n = 129) ou ARTA (abiratérone 1 000 mg une fois par jour plus prednisone/prednisolone 5 mg deux fois par jour ou enzalutamide 160 mg une fois par jour) (n = 126). La survie sans progression radiographique (SSPr) telle que définie par le PCWG2 (Prostate Cancer Working Group-2) était le critère d'évaluation principal.

Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la survie globale, la survie sans progression, la réponse du PSA et la réponse tumorale.

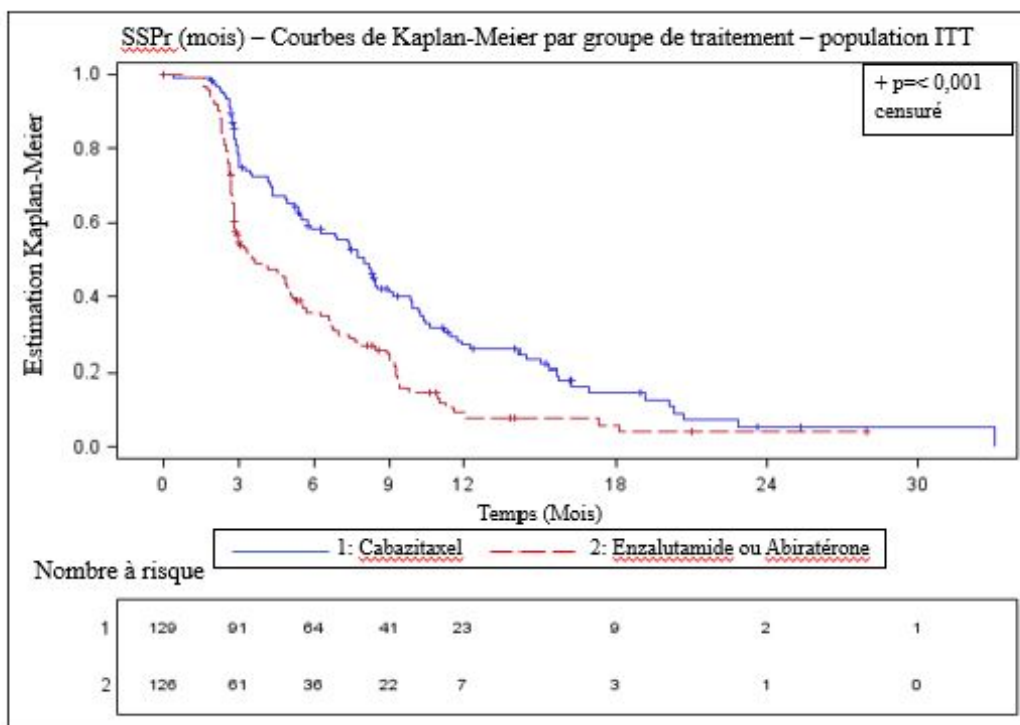
Les caractéristiques démographiques et de la pathologie étaient équilibrées entre les bras de traitement. A l'inclusion, l'âge médian global était de 70 ans, 95 % des patients avaient un score de performance ECOG entre 0 et 1 et le score de Gleason médian de 8. Soixante et un pour cent (61 %) des patients avaient reçu pour traitement antérieur un ARTA après le docétaxel.

L'étude a atteint son critère d'évaluation principal : la SSPr était significativement plus longue avec le cabazitaxel par rapport à l'ARTA (8,0 mois *versus* 3,7, respectivement), avec une réduction du risque de progression radiographique de 46 % par rapport à l'ARTA (voir Tableau 1 et Figure 1).

Tableau 1 : Efficacité du cabazitaxel dans le cadre de l'étude CARD pour le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (analyse en intention de traiter) – Survie sans progression radiographique (SSPr)

	Cabazitaxel + prednisone/prednisolone + G-CSF n = 129	ARTA : abiratérone + prednisone/prednisolone ou enzalutamide n = 126
Nombre d'événements à la date limite (%)	95 (73,6 %)	101 (80,2 %)
SSPr médiane (mois) (IC à 95 %)	8,0 (5,7 à 9,2)	3,7 (2,8 à 5,1)
Hazard Ratio (HR) (IC à 95 %)		0,54 (0,40 à 0,73)
Valeur de p ¹		< 0,0001

¹ Test du log-rank stratifié, seuil de signification = 0,05



Les marques indiquent des données censurées.

Figure 1 : critère principal : Graphe Kaplan-Meier de la SSP radiographique (population en ITT)

Les analyses planifiées en sous-groupes pour la SSPr basées sur les facteurs de stratification à la randomisation ont donné un hazard ratio de 0,61 (IC à 95 % : 0,39 à 0,96) chez les patients qui avaient reçu un ARTA avant le docétaxel et un hazard ratio de 0,48 (IC à 95 % : 0,32 à 0,70) chez les patients qui avaient reçu un ARTA après le docétaxel.

Le cabazitaxel était statistiquement supérieur aux comparateurs ARTA pour chaque critère secondaire clé protégé par alpha, y compris la survie globale (13,6 mois pour le bras cabazitaxel *versus* 11,0 mois pour le bras ARTA, HR 0,64, IC à 95 % : 0,46 à 0,89 ; $p = 0,008$), la survie sans progression (4,4 mois pour le bras cabazitaxel *versus* 2,7 mois pour le bras ARTA, HR 0,52 ; IC à 95 % : 0,40 à 0,68), la réponse confirmée du PSA (36,3 % pour le bras cabazitaxel *versus* 14,3 % pour le bras ARTA, $p = 0,0003$) et la meilleure réponse tumorale (36,5 % pour le bras cabazitaxel *versus* 11,5 % pour le bras ARTA, $p = 0,004$).

Le profil de sécurité du cabazitaxel 25 mg/m² observé dans l'étude CARD était globalement cohérent avec celui observé dans les études TROPIC et PROSELICA (voir rubrique 4.8). L'incidence des effets indésirables de grade ≥ 3 était de 53,2 % pour le bras cabazitaxel *versus* 46,0 % pour le bras ARTA. L'incidence des effets indésirables graves de grade ≥ 3 était de 31,7 % pour le bras cabazitaxel *versus* 37,1 % pour le bras ARTA. L'incidence des patients ayant arrêté définitivement le traitement à l'étude en raison d'effets indésirables était de 19,8 % pour le bras cabazitaxel *versus* 8,1 % pour le bras ARTA. L'incidence des patients ayant présenté un effet indésirable ayant entraîné une issue fatale était de 5,6 % pour le bras cabazitaxel *versus* 10,5 % pour le bras ARTA.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant du

cabazitaxel dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication du cancer de la prostate (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Le cabazitaxel a été évalué dans une étude ouverte, multicentrique de phase I/II conduite chez 39 patients pédiatriques (âgés de 4 à 18 ans pour la phase I et de 3 à 16 ans pour la phase II). La phase II n'a pas démontré l'efficacité du cabazitaxel administré en monothérapie dans la population pédiatrique présentant des gliomes infiltrants du tronc cérébral (GITC) récidivants ou réfractaires et des gliomes de haut grade (GHG) traités à la dose de 30 mg/m².

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Une analyse de la pharmacocinétique de population a été réalisée chez 170 patients incluant des patients avec des tumeurs solides avancées (n = 69), un cancer du sein métastatique (n = 34) et un cancer de la prostate métastatique (n = 67). Ces patients ont reçu du cabazitaxel à des doses de 10 à 30 mg/m² une fois par semaine ou toutes les 3 semaines.

Absorption

Après une administration intraveineuse d'une heure de cabazitaxel à 25 mg/m² chez des patients avec un cancer de la prostate métastatique (n = 67), la C_{max} était de 226 ng/ml (coefficient de variation (CV) : 107 %) et était atteinte à la fin d'une perfusion de 1 heure (T_{max}). L'AUC moyenne (aire sous la courbe) était de 991 ng.h/ml (CV : 34 %). Aucun écart majeur proportionnel à la dose n'a été observé de 10 à 30 mg/m² chez des patients avec des tumeurs solides avancées (n = 126).

Distribution

Le volume de distribution (VSS) était de 4 870 L (2 640 L/m² pour un patient avec une surface corporelle médiane de 1,84 m²) à l'état d'équilibre.

In vitro, la liaison du cabazitaxel aux protéines sériques humaines était de 89-92 % et n'était pas saturable jusqu'à 50 000 ng/ml, ce qui couvre les concentrations maximales observées dans les études cliniques. Le cabazitaxel est principalement lié à l'albumine sérique humaine (82,0 %) et aux lipoprotéines (87,9 % pour les HDL, 69,8 % pour les LDL et 55,8 % pour les VLDL). Le rapport des concentrations in vitro sang-plasma dans le sang humain varie entre 0,90 et 0,99, indiquant que le cabazitaxel était distribué de façon égale entre le sang et le plasma.

Biotransformation

Le cabazitaxel est largement métabolisé dans le foie (> 95 %), principalement par l'isoenzyme CYP3A (80 à 90 %). Le cabazitaxel est le principal composé circulant dans le plasma humain. Sept métabolites ont été détectés dans le plasma (incluant 3 métabolites actifs issus de l'O-déméthylation), le principal représentant 5 % de l'exposition de la molécule mère administrée. Environ 20 métabolites du cabazitaxel sont excrétés dans les urines et les fèces humaines.

A partir des études in vitro, le risque potentiel d'inhibition par le cabazitaxel à des concentrations cliniquement pertinentes est possible vis-à-vis des produits médicamenteux qui sont principalement des substrats du CYP3A. Cependant, une étude clinique a démontré que le cabazitaxel (25 mg/m², administré en perfusion unique d'une heure) ne modifie pas les taux plasmatiques de midazolam, un substrat-test du CYP3A. Par conséquent, aux doses thérapeutiques, la co-administration de substrats du CYP3A et de cabazitaxel ne devrait pas avoir d'impact clinique.

Il n'y a pas de risque potentiel d'inhibition des produits médicamenteux qui sont des substrats d'autres enzymes du CYP (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 et 2D6) de même qu'il n'y a pas de risque potentiel d'induction par le cabazitaxel sur des produits médicamenteux

substrats du CYP1A, CYP2C9 et CYP3A. Le cabazitaxel n'a pas inhibé in vitro la principale voie de biotransformation de la warfarine en 7-hydroxywarfarine, qui est médiée par le CYP2C9. Par conséquent, aucune interaction pharmacocinétique du cabazitaxel sur la warfarine n'est attendue in vivo.

In vitro, le cabazitaxel n'a pas inhibé les protéines multidrogues résistantes (MRP) : MRP1 et MRP2 ou le transporteur de cations organiques (OCT1). Le cabazitaxel a inhibé le transport assuré par la glycoprotéine P (PgP) (digoxine, vinblastine), par les protéines résistantes au cancer du sein (BCRP) (méthotrexate) et par le polypeptide transporteur d'anions organiques OATP1B3 (CCK8) à des concentrations au moins 15 fois supérieures à ce qui est observé en clinique, tandis qu'il inhibe le transport par OATP1B1 (estradiol-17 β -glucuronide) à des concentrations seulement 5 fois supérieures à ce qui est observé en clinique. Par conséquent, le risque d'interaction avec les substrats des MRP, de l'OCT1, de la PgP, de la BCRP et de l'OATP1B3 est peu probable in vivo à la dose de 25 mg/m². Le risque d'interaction avec le transporteur OATP1B1 existe notamment pendant la durée de la perfusion (1 heure) et jusqu'à 20 minutes après la fin de la perfusion (voir rubrique 4.5).

Élimination

Après 1 heure de perfusion intraveineuse de [14C]-cabazitaxel à 25 mg/m², environ 80 % de la dose administrée était éliminée en moins de 2 semaines. Le cabazitaxel est principalement éliminé dans les fèces en nombreux métabolites (76 % de la dose), tandis que l'excrétion rénale du cabazitaxel et de ses métabolites représente moins de 4 % de la dose (2,3 % sous forme de produit inchangé dans les urines).

Le cabazitaxel avait une forte clairance plasmatique de 48,5 L/h (26,4 L/h/m² pour un patient avec une surface corporelle moyenne de 1,84 m²) et une longue demi-vie terminale de 95 heures.

Populations particulières

Patients âgés

Dans les analyses pharmacocinétiques de population chez 70 patients de 65 ans et plus (57 patients de 65 à 75 ans et 13 patients de plus de 75 ans), aucun effet d'âge sur les paramètres pharmacocinétiques du cabazitaxel n'a été observé.

Patients pédiatriques

La tolérance et l'efficacité du cabazitaxel n'ont pas été encore établies chez les enfants et chez les adolescents de moins de 18 ans.

Insuffisants hépatiques

Le cabazitaxel est éliminé principalement par métabolisation hépatique.

Une étude spécifique chez 43 patients ayant un cancer et une insuffisance hépatique a montré l'absence d'influence de l'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1 à \leq 1,5 x LSN ou ASAT > 1,5 x LSN) ou modérée (bilirubine totale > 1,5 à \leq 3,0 x LSN) sur la pharmacocinétique du cabazitaxel. La dose maximale tolérée (DMT) du cabazitaxel était respectivement de 20 et 15 mg/m².

Chez 3 patients ayant une insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale > 3 x LSN), une baisse de 39 % de la clairance a été observée comparativement aux patients ayant une insuffisance hépatique légère, montrant l'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du cabazitaxel. La DMT du cabazitaxel chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'a pas été établie.

Sur la base des données de tolérance et de sécurité, la dose du cabazitaxel doit être réduite chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (voir rubriques 4.2 et 4.4). Le cabazitaxel est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisants rénaux

Le cabazitaxel est à peine excrété par les reins (2,3 % de la dose). Une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez 170 patients, dont 14 patients inclus avec une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min) et 59 patients avec une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 50 et 80 ml/min), a montré qu'une insuffisance rénale légère à modérée n'avait pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique du cabazitaxel. Cela a été confirmé par une étude pharmacocinétique comparative chez des patients atteints d'une tumeur solide avec une fonction rénale normale (8 patients), une insuffisance rénale modérée (8 patients) et sévère (9 patients), qui ont reçu plusieurs cycles de cabazitaxel en perfusion jusqu'à 25 mg/m².

5.3 Données de sécurité préclinique

Les réactions indésirables non observées dans les études cliniques, mais vues chez le chien après l'administration d'une dose unique, durant 5 jours consécutifs et à un rythme hebdomadaire à des niveaux d'exposition plus faibles que les niveaux d'exposition cliniques et pouvant être pertinents en clinique, étaient des nécroses artériolaires/périartériolaires dans le foie, des hyperplasies de la voie biliaire et/ou des nécroses hépatocellulaires (voir rubrique 4.2).

Les réactions indésirables non observées dans les études cliniques, mais vues chez le rat lors d'études de toxicité à doses répétées, à des niveaux d'exposition plus élevés que les niveaux d'exposition cliniques et pouvant être pertinents en clinique, étaient des troubles oculaires caractérisés par un gonflement/une dégénérescence de la fibre optique sous-capsulaire. Ces effets étaient partiellement réversibles après 8 semaines.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec le cabazitaxel.

Le cabazitaxel n'a pas induit de mutations dans le test de mutation reverse bactérienne (Ames). Il n'était pas clastogénique dans les tests *in vitro* dans les lymphocytes humains (pas d'induction d'aberration chromosomique structurale, mais il augmentait le nombre de cellules polyploïdes) et a induit une augmentation des micronoyaux dans les tests *in vivo* chez les rats. Ces résultats de génotoxicité (par un mécanisme aneugène) sont inhérents à l'activité pharmacologique de la molécule (inhibition de la dépolymérisation de la tubuline).

Le cabazitaxel n'a eu pas d'incidence sur les performances d'accouplement ou la fertilité des rats mâles traités. Cependant, dans les études de toxicologie en administration répétée, une dégénérescence de la vésicule séminale et une atrophie du tubule séminifère dans les testicules ont été observées chez le rat et une dégénérescence testiculaire (nécrose minime des cellules épithéliales uniques dans l'épididyme) a été observée chez les chiens. Les expositions chez les animaux étaient similaires ou plus faibles à celles vues chez les humains recevant des doses cliniquement pertinentes de cabazitaxel.

Le cabazitaxel a induit une toxicité embryofœtale chez le rat femelle traité par voie intraveineuse une fois par jour du 6^{ème} au 17^{ème} jour gestationnel, liée à une toxicité maternelle et consistant en morts fœtales et diminution du poids moyen fœtal associée à un retard dans l'ossification du squelette. Les expositions chez l'animal étaient plus basses que celles vues chez les humains recevant des doses cliniquement pertinentes de cabazitaxel. Le cabazitaxel traverse la barrière placentaire chez le rat.

Chez les rats, le cabazitaxel et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel à une quantité pouvant aller jusqu'à 1,5 % de la dose administrée sur 24 heures.

Evaluation du risque environnemental

Les résultats des études d'évaluation du risque environnemental ont indiqué que l'utilisation du cabazitaxel n'aura pas de risque significatif sur l'environnement aquatique (voir rubrique 6.6 pour l'élimination du médicament non utilisé).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polysorbate 80 (E433)
Ethanol anhydre (E1510)
Acide citrique (E330)

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.

Les poches de perfusion en PVC ou les sets de perfusion en polyuréthane ne doivent pas être utilisées pour la préparation et l'administration de la solution pour perfusion.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

4 ans.

Après ouverture du flacon

La stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 28 jours à 2°C-8°C ou 28 jours en dessous 25°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas normalement dépasser 24 heures à 2°C-8°C.

Une fois ajouté à la poche de perfusion

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée dans les poches de perfusion exemptes de PVC pendant 14 jours à 2°C-8°C et pendant 48 heures à 25°C (incluant l'heure d'administration de la perfusion). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas normalement dépasser 24 heures à 2°C-8°C, sauf en cas de dilution réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après ouverture et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre transparent avec bouchon en caoutchouc halobutyle, joint en aluminium et capsule en plastique de type flip-off contenant 3 ml de solution à diluer. Des boîtes d'un et de dix flacons sont disponibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le cabazitaxel doit être préparé et manipulé seulement par un personnel formé à la manipulation des agents cytotoxiques. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler le médicament. Comme tous les autres agents antinéoplasiques, des précautions doivent être prises pendant la manipulation et la préparation de la solution de cabazitaxel, prenant en compte l'utilisation des dispositifs adaptés, des équipements de protection personnelle (comme des gants), et des procédures de préparation. En cas de contact cutané lors de chacune des étapes de préparation de cabazitaxel, laver immédiatement et soigneusement la peau avec de l'eau et du savon. En cas de contact avec une muqueuse, laver immédiatement et soigneusement à grande eau la muqueuse contaminée.

Préparation de la solution de perfusion prête à l'emploi

NE PAS utiliser d'autres médicaments cabazitaxel constitués de 2 flacons (solution à diluer et solvant) avec Cabazitaxel Viatris 20 mg/ml, solution à diluer pour solution pour perfusion, qui contient uniquement 1 flacon de 3 ml (60 mg/3 ml).

Cabazitaxel Viatris 20 mg/ml, solution à diluer pour solution pour perfusion, NE requiert PAS de dilution préalable avec un solvant et est prêt à être ajouté à la solution de perfusion.

Etape 1

Si les flacons sont conservés au réfrigérateur, placer le nombre requis de flacons de cabazitaxel, solution à diluer pour solution pour perfusion, à 20-25°C pendant 5 minutes avant utilisation.

Plus d'un flacon de Cabazitaxel Viatris 20 mg/ml, solution à diluer pour solution pour perfusion, peut être nécessaire pour obtenir la dose requise pour le patient. Prélever de façon aseptique le volume requis de cabazitaxel, solution à diluer pour solution pour perfusion, avec une seringue calibrée munie d'une aiguille 21G. A titre d'exemple, une dose de 45 mg de cabazitaxel nécessiterait 2,25 ml de Cabazitaxel Viatris 20 mg/ml, solution à diluer pour solution pour perfusion.

Ne pas utiliser tout le contenu du flacon complètement sans contrôle du volume car un surremplissage est possible.

Chaque ml du médicament contient 20 mg de cabazitaxel.

Etape 2

Le volume requis de cabazitaxel, solution à diluer pour solution pour perfusion, doit être injecté dans une poche stérile pour perfusion exempte de PVC contenant soit une solution de glucose à 5 %, soit une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La concentration de la solution à perfuser doit être comprise entre 0,10 mg/ml et 0,26 mg/ml

Etape 3

Retirer la seringue et mélanger le contenu de la poche ou du flacon de perfusion par rotation manuelle.

Etape 4

Comme tous les médicaments administrés par voie parentérale, la solution pour perfusion obtenue doit être contrôlée visuellement avant utilisation. Comme la solution pour perfusion est hypersaturée, elle peut parfois cristalliser avec le temps. Dans ce cas, la solution ne doit pas être utilisée et doit être détruite.

La solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Toutefois, la durée de conservation peut être plus longue sous certaines conditions précisées dans la rubrique 6.3.

Un filtre en ligne de pores de 0,22 micromètre de diamètre (communément appelé 0,2 micromètre) est recommandé lors de l'administration.

N'utilisez pas des poches de perfusion en PVC ni de sets de perfusion contenant du polyuréthane pour la préparation et l'administration du cabazitaxel.

Le cabazitaxel ne doit pas être mélangé avec des médicaments autres que ceux mentionnés.

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

Viatrix GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE : BE599297
LU : 2022080189
– 0934722 : 1*1 flacon

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

Date de première autorisation : 12/05/2022
Date de renouvellement de l'autorisation : 25/04/2025

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte: 03/2024
Date d'approbation: 04/2025