ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cabazitaxel Accord 20 mg/mL solution à diluer pour solution pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un mL de solution à diluer contient 20 mg de cabazitaxel.
Un flacon de 3 mL de solution à diluer contient 60 mg de cabazitaxel.

Excipient à effet notoire :
Le produit fini contient 395 mg/mL d'éthanol anhydre, c'est-à-dire que chaque flacon de 3 mL contient 1 185 mg d'éthanol anhydre.

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 incolore à jaune pâle ou jaune marron.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cabazitaxel Accord 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 du cabazitaxel doit être réservée aux unités spécialisées dans l'administration de cytotoxiques et doit être administré sous 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 injectés par voie intraveineuse suivants afin de diminuer le risque et la sévérité de l'hypersensibilité :

- antihistaminique (dexchlorphéniramine 5 mg ou diphénhydramine 25 mg ou équivalent),
- corticostéroïde (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 pour effets indésirables chez des patients traités avec 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 >1500 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 >1500 cellules/mm^3, puis réduire la dose de cabazitaxel de 25 mg/m^2 à 20 mg/m^2.
Diarrhée de grade ≥3 ou diarrhées persistantes 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/m^2, une réduction supplémentaire de la dose à 15 mg/m² ou un arrêt de cabazitaxel doit être envisagé(e). Les données chez les patients à une dose inférieure à 20 mg/m² sont limitées.

Prise concomitante de médicaments
La prise 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).

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 ≤ 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/m^2. 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 présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale >1,5 à ≤ 3,0 x LSN), la Dose Maximale Tolérée (DMT) était de 15 mg/m^2. Si le traitement est envisagé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, la dose de cabazitaxel ne doit pas excéder 15 mg/m^2. Cependant, les données d'efficacité disponibles à cette dose sont limitées.
Cabazitaxel Accord 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 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 les rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

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
Cabazitaxel Accord doit être administré par voie intraveineuse.
Pour les instructions de préparation et d'administration du médicament, voir la rubrique 6.6.
Les poches de perfusion en PVC et les sets de perfusion en polyuréthane ne doivent pas être utilisées.
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 listés en rubrique 6.1.
- Nombre de neutrophiles inférieur à 1500/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 seconde perfusion. Les réactions d'hypersensibilité peuvent survenir dans les quelques minutes suivant l'initiation de la perfusion de cabazitaxel, ainsi 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/érythèmes généralisés, hypotension et bronchospasmes. Les réactions d'hypersensibilité sévères nécessitent un arrêt immédiat du cabazitaxel et un traitement approprié. Les patients avec une réaction d'hypersensibilité doivent arrêter le traitement par cabazitaxel (voir rubrique 4.3).

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

Risque de neutropénies
Les patients traités par cabazitaxel peuvent recevoir une prophylaxie par G-CSF, conformément aux guidelines 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 des neutropénies (neutropénies fébriles, neutropénies prolongées ou infections neutropéniques).
Une prophylaxie primaire avec G-CSF doit être considérée chez les patients ayant des facteurs de risque clinique importants (âge > 65 ans, mauvais état général, épisodes précédents de neutropénie fébrile, champ d'irradiation antérieur extensif, mauvais état nutritionnel, ou d'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 de la numération formule sanguine hebdomadaire est essentiel pendant le cycle 1 et ensuite avant chaque cycle de traitement, afin d'ajuster la dose si besoin.
La dose doit être réduite en cas de neutropénie fébrile, ou neutropénie prolongée malgré un traitement approprié (voir rubrique 4.2).
Le traitement ne devra être repris chez ces patients seulement quand les neutrophiles seront $\geq 1500/mm^3$ (voir rubrique 4.3).

Affections gastro-intestinales
Des symptômes tels que des douleurs et une 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 traitement par cabazitaxel peut alors être repoussé ou arrêté si nécessaire.

Risque de nausée, vomissement, diarrhée et déshydratation
Si des patients ont eu des antécédents de diarrhées après une administration de cabazitaxel, ils doivent être traités par des médicaments anti-diarrhéiques 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 peuvent être nécessaires pour des diarrhées de grade ≥3 (voir rubrique 4.2). Si des patients ont eu des antécédents de nausées et vomissements, ils doivent être traités avec 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 rapportées chez des patients traités par cabazitaxel (voir rubrique 4.8). Une attention est requise 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'anti-agrégants plaquettaires ou d'anti-coagulants, 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 informer leur médecin avant de poursuivre le traitement si les 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 de la neuropathie avant chaque traitement. Le traitement doit être retardé jusqu'à amélioration des symptômes. La dose de cabazitaxel doit être réduite de 25 mg/m^2 à 20 mg/m^2 devant 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. 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 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 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'arythmie cardiaque
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 Cabazitaxel Accord 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).

Excipients
Ce médicament contient 1 185 mg d'alcool (éthanol) dans chaque flacon, équivalent à 395 mg/mL. La quantité contenue dans chaque flacon de ce médicament est équivalente à 30 mL de bière ou 12 mL de vin.
La quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'avoir un effet chez les adultes et les adolescents, et est peu susceptible d'avoir un effet notable chez les enfants.
Chez les jeunes enfants, certains effets peuvent survenir comme par exemple la somnolence. L'alcool contenu dans ce médicament peut modifier les effets d'autres médicaments. Parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments.
Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.
Si vous êtes dépendant de l'alcool, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.
Une dose de 60 mg de ce médicament administrée à un adulte pesant 70 kg donnerait lieu à une exposition de 17 mg d'éthanol par kg, susceptible d'entraîner une augmentation du taux d'alcoolémie d'environ 2,8 mg/mL. À titre de comparaison, pour un adulte buvant un verre de vin ou 500 mL de bière, l'alcoolémie sera probablement d'environ 50 mg/100 mL.

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).

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, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycine, 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'aprepitant, 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 atténués chez des patients immunodéprimés par des agents de chimiothérapie peut entrainer des infections sévères ou fatales. La vaccination avec des vaccins vivants doit être évitée chez les patients recevant du cabazitaxel. Les vaccins tués ou inactifs 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
Des 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 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, l'effet sur la fertilité masculine ne peut être exclu chez l'homme.

Les hommes traités par cabazitaxel sont invités à demander des conseils sur la conservation du sperme avant le traitement.

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 ou 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 prednisone ou prednisolone a été évaluée dans 3 études randomisées, en ouvert, contrôlées (TROPIC, PROSELICA et CARD) chez un total de 1092 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 cabazitaxel. Les effets indésirables les plus fréquents (> 1.0%) entrainant 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 ≥3 = G≥3). Les fréquences sont basées sur tous les grades et définies comme : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à <1/10); peu fréquent (≥1/1000 à <1/100); rare (≥1/10000 à <1/1000); très rare (<1/10000); inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Tableau 2: Les effets indésirables rapportés et anomalies hématologiques avec cabazitaxel en association avec prednisone ou prednisolone de l'analyse poolée (n = 1092)

Classe de système d'organes	Effets indésirables	Tous grades n (%)			Grade≥3 n (%)
		Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	
Infections et infestations	Infection neutropénique/ état septique		48 (4,4)		42 (3,8)
	Choc septique			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Cellulite			8 (0,7)	3 (0,3)
	Infections du tractus urinaire		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
	Herpès 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]	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leucopénie[a]	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombopénie[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 psychiatrique	Insomnie		45 (4,1)		0
	Anxiété		13 (1,2)		0
	État 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)
	Sciatique			9 (0,8)	1 (<0,1)
Affections	Conjonctivite		11 (1,0)		0

Classe de système d'organes	Effets indésirables	Tous grades n (%)			Grade≥3 n (%)
		Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	
oculaires	Larmoiement augmenté		22 (2,0)		0
Affections des oreilles 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)
	Bouffée de chaleur		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Rougeur			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)
	Nausée	347 (31,8)			14 (1,3)
	Vomissement	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)
	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

Classe de système d'organes	Effets indésirables	Tous grades n (%)			Grade≥3 n (%)
		Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	
	Érythème			8 (0,7)	0
	Altération des ongles		18 (1,6)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur dorsale	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 aigue		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 reproducteurs 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)
	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)

Classe de système d'organes	Effets indésirables	Tous grades n (%)			Grade≥3 n (%)
		Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	
	Augmentation des transaminases			7 (0,6)	1 (<0,1)

[a] basé sur les valeurs du laboratoire

* voir rubriques détaillées ci-dessous

Description de certains effets indésirables

Neutropénies, et évènements 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 de 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%.

Les complications neutropéniques (incluant des neutropénies fébriles, des infections neutropéniques/état septique, et des neutropénies coliques) qui, dans certains cas, ont entrainé 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, les évènements cardiaques, étaient rapportés chez 5,5% des patients dont 1,1% ont présentés des arythmies cardiaques de grade ≥ 3. L'incidence de la tachycardie dans le bras cabazitaxel était de 1,0%, dont moins de 0,1% était 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 a été d'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 relié par les investigateurs.

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 poolée, l'incidence des anémies de grade ≥3, des augmentations des ASAT, ALAT, et bilirubine basées sur des examens biologiques étaient respectivement de 12,0%, 1,3%, 1% 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 avec une fréquence inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

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 1092 patients traités par cabazitaxel à la dose de 25 mg/m^2 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 étaient rapportés avec un taux ≥5%, chez des patients de plus de 65 ans, comparés 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%).
.
La neutropénie (90,9% *versus* 81,2%) et la thrombocytopénie (48,8% *versus* 36.1%) étaient également 5% plus élevés chez les patients de 65 ans ou plus par rapport aux patients plus jeunes. La neutropénie de grade ≥3 et la neutropénie fébrile étaient rapportées avec la plus grande différence de taux entre les deux groupes d'âge (respectivement 14% et 4% plus élevée chez les patients ≥ 65 ans comparé 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 le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Il n'y a pas d'antidote 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, ATC code : 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 avancée 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 le docétaxel.

Efficacité et sécurité clinique
L'efficacité et la tolérance du cabazitaxel en association à la prednisone ou 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 l'évènement d'origine], 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 au moins de 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 baseline médiane du PPI sans augmentation concomitante de l'AS, ou une diminution de ≥50% d'utilisation d'analgésique à partir de la baseline moyenne de l'AS sans augmentation concomitante de la douleur).

Un total de 755 patients ont été randomisés pour recevoir soit du cabazitaxel 25 mg/m^2 par voie intraveineuse, toutes les 3 semaines, pendant un maximum de 10 cycles avec de la prednisone ou prednisolone 10 mg par jour par voie orale (n=378), soit mitoxantrone 12 mg/m^2 par voie intraveineuse, toutes les 3 semaines avec un maximum de 10 cycles avec de la prednisone ou 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/mm^3, un taux de plaquettes >100 000/mm^3, un taux d'hémoglobine >10 g/dl, une créatinine <1,5 x LSN, une bilirubine totale <1 x la -Limite Supérieure de la Normale (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, ethnie et état général selon l'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 % Caucasien, 6,9 % Asiatique/Oriental, 5,3 % 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 29,4 % dans le groupe cabazitaxel et 13,5 % dans le groupe comparateur.

La Survie Globale était significativement plus longue avec le 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 mg / m² (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 (95 % CI) 0,96 (0,49-1,86)).

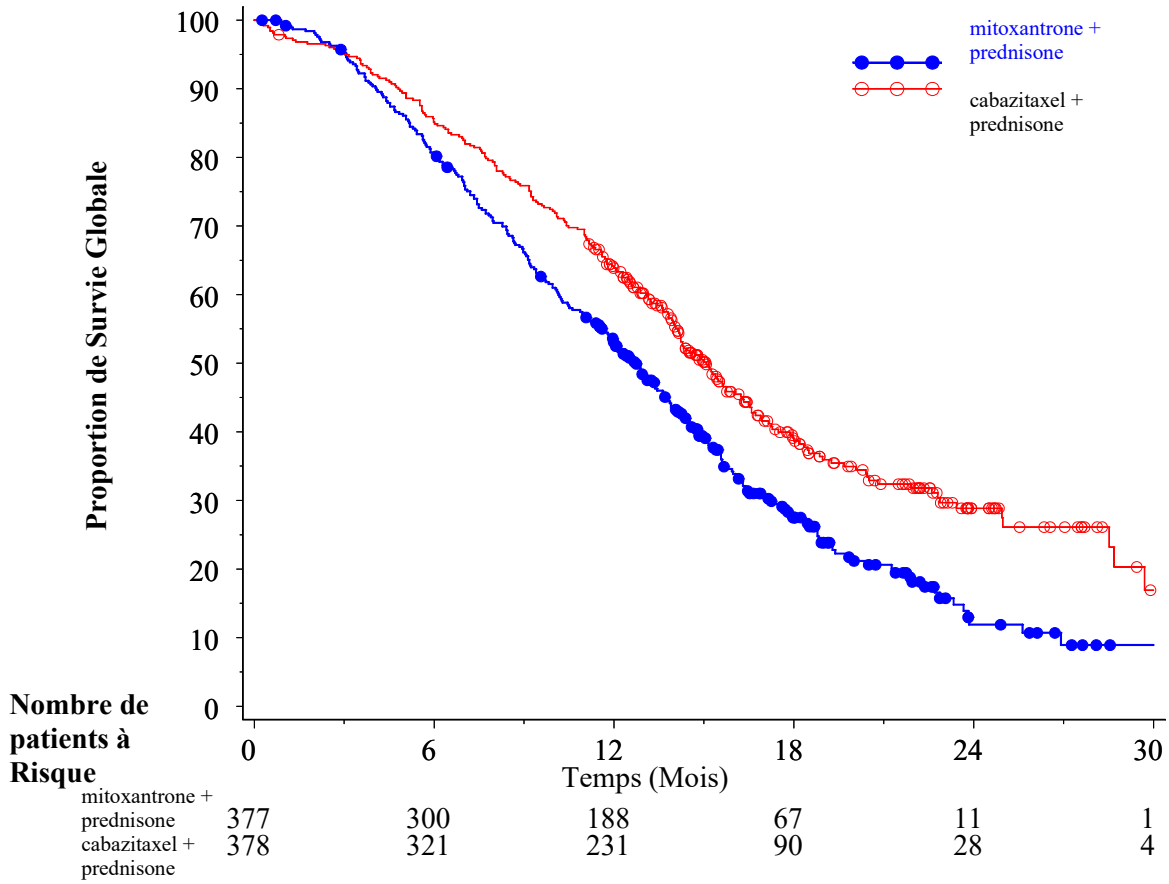
Tableau 3 – Efficacité du cabazitaxel dans l'étude EFC6193 dans le traitement des patients ayant un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration

	Cabazitaxel + prednisone N=378	**mitoxantrone + prednisone n=377**

Survie Globale			
Nombre de patient décédés (%)	234 (61,9%)		279 (74%)
Survie médiane (mois) (95% CI)	15,1 (14,1-16,3)		12,7 (11,6-13,7)
Hazard Ratio (HR)[1] (95% CI)		0,70 (0,59-0,83)	
Valeur de p		<0,0001	

[1]HR 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 (95% IC) 0,74 (0,64 - 0,86), p<0,0001.

Il y a eu un taux de réponse tumorale significativement plus élevé de 14,4% (95%IC : 9,6 – 19,3) chez les patients dans le bras cabazitaxel comparé au 4,4% (95% IC : 1,6 – 7,2) chez les patients dans le 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 (95% IC : 5,1 – 7,3) pour les patients dans le bras cabazitaxel, comparé aux 3.1 mois (95% IC : 2,2 – 4,4) dans le bras mitoxantrone, HR 0.75 mois (95% IC : 0,63 – 0,90), p=0,0010. La Réponse du PSA était de 39,2% chez les patients dans le bras cabazitaxel (95% IC : 33,9 – 44,5) versus 17,8% des patients sous mitoxantrone (95% IC : 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), 1200 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/m^2 (n = 602) soit à la dose de 20 mg/m^2 (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/m^2 comparée à la dose de 25 mg/m^2 (voir tableau 4). Un pourcentage significativement plus élevé (p<0,001) de patients a montré une réponse du PSA dans le groupe 25 mg/m^2 (42,9 %) par rapport au groupe 20 mg/m^2 (29,5 %). Un risque de progression du PSA significativement plus élevé a été observé chez les patients traités à la dose de 20 mg/m^2 par rapport à la dose de 25 mg/m^2 (HR 1,195 ; IC 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/m^2 *versu*s bras cabazitaxel 20 mg/m^2 (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 95 %) (mois)	13,4 (12,19 à 14,88)	14,5 (13,47 à 15,28)
Hazard Ratio[a]		
versus CBZ25 + PRED	1,024	-
ICS unilatérale 98,89 %	1,184	-
ICI unilatérale 95 %	0,922	-

CBZ20 = Cabazitaxel 20 mg/m^2, CBZ25 = Cabazitaxel 25 mg/m^2, 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 est estimé à l'aide d'un modèle de régression de Cox, à risque proportionnel. Un hazard ratio < 1 indique un risque plus faible avec le cabazitaxel à la dose de 20 mg/m^2 par rapport à la dose de 25 mg/m^2.

Le profil de tolérance du cabazitaxel 25 mg/m² 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**
Nombre médian de cycles / durée médiane de traitement	6 / 18 semaines	7 / 21 semaines
Nombre de patients avec réduction de dose n (%)	De 20 à 15 mg/m^2 : 58 (10,0%) De 15 à 12 mg/m^2 : 9 (1,6%)	De 25 à 20 mg/m^2 : 128 (21,5%) De 20 à 15 mg/m^2 : 19 (3,2%) De 15 à 12 mg/m^2 : 1 (0,2%)
Effets indésirables 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
Douleur dorsale	11,0	13,9
Neutropénie clinique	3,1	10,9
Infection du tractus urinaire	6,9	10,8
Neuropathie sensitive périphérique	6,6	10,6
Dysgeusie	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/m^2, CBZ25 = Cabazitaxel 25 mg/m^2, PRED = Prednisone/Prednisolone

a Effets indésirables tous grades confondus 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, multinationale, randomisée, avec un contrôle actif, en ouvert, (LPS14201/étude CARD), 255 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) précédemment traités, quel que soit l'ordre, par un traitement à base de docétaxel et des agents ciblant les récepteurs androgéniques (ARTA) (abiratérone or enzalutamide, avec une progression dans les 12 mois suivant l'initiation du traitement), ont été randomisés pour recevoir soit cabazitaxel 25 mg/m^2 toutes les 3 semaines plus prednisone/prednisolone 10 mg par jour (n=129) ou ARTA (abiratérone 1000 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) définie par le Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2) était le critère principal d'évaluation. Les critères secondaires incluaient 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 2 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 était de 8. Soixante et un pour cent (61%) des patients avaient reçu l'ARTA après le docétaxel.

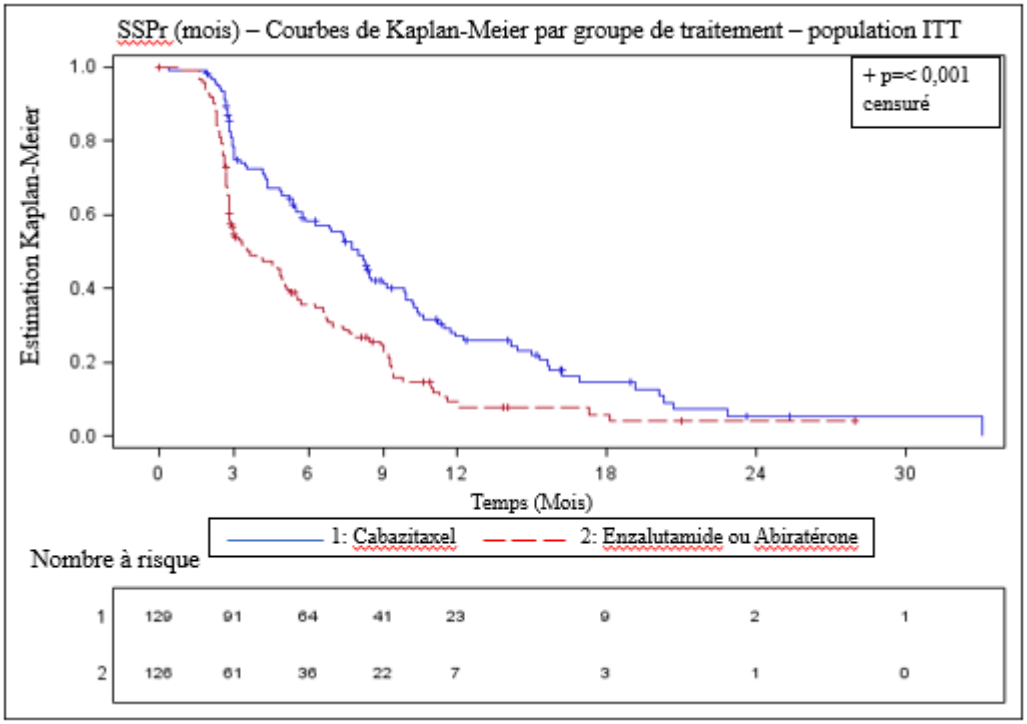
L'étude a atteint le critère principal d'évaluation : la SSPr était significativement plus longue avec cabazitaxel comparée à l'ARTA (8,0 mois versus 3,7 respectivement), avec une réduction du risque de progression radiographique de 46% comparée à l'ARTA (voir tableau 6 et figure 2).

Tableau 6 - Efficacité de cabazitaxel dans l'étude CARD dans le traitement des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration (analyse en intention de traiter) – Survie sans progression radiographique (SSPr)

	cabazitaxel + prednisone/prednisolone + G-CSF n=129	ART: Abiratérone + prednisone/prednisolone or Enzalutamide n=126
Nombre d'évènements à la date limite (%)	95 (73,6%)	101 (80,2%)
SSPr (mois) (95% IC)	8.0 (5,7 to 9,2)	3.7 (2,8 to 5,1)
Hazard Ratio (HR) (95% IC)	0,54 (0,40 to 0,73)	
Valeur p[1]	< 0,0001	

[1]test log-rank stratifié, seuil de significativité = 0,05

Figure 2 – Critère principal - Graphe Kaplan-Meier de la SSP radiographique (population ITT)



Les marques indiquent les données censurées.

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

Cabazitaxel était statistiquement supérieur aux comparateurs ARTA pour chaque critère secondaire clé protégé par alpha, incluant 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 to 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 to 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 tolérance de Cabazitaxel 25 mg/m^2 observé dans l'étude CARD était globalement cohérent avec celui observé dans les études TROPIC et PROSELICA (voir rubrique 4.8). L'incidence d'effets indésirables de grade ≥ 3 était 53,2% dans le bras Cabazitaxel arm *versus* 46,0% dans le bras ARTA. L'incidence d'effets indésirables graves de grade ≥ 3 était 31,7% dans le bras Cabazitaxel *versus* 37,1% dans le bras ARTA. L'incidence de patients ayant arrêté définitivement le traitement à l'étude en raison d'effets indésirables était 19,8% dans le bras Cabazitaxel *versus* 8,1% dans le bras

ARTA. L'incidence de patients ayant un effet indésirable fatal était 5,6% dans le bras Cabazitaxel *versus* 10,5% dans le bras ARTA.

Population pédiatrique
L'Agence européenne des médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats des études du cabazitaxel dans tous les sous-ensembles 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 25mg/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 atteint 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%). Pas de déviation majeure proportionnelle à la dose n'a été observée de 10 à 30 mg/m² chez des patients avec des tumeurs solides avancées (n=126).

Distribution
Le volume de distribution (V_{SS}) était de 4870 l (2640 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 HDL, 69,8% pour LDL, et 55,8% pour 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 la o-déméthylation), avec le principal représentant 5% de l'exposition de la molécule mère administrée. Environ 20 métabolites du cabazitaxel sont excrétés dans les urines et fèces humaines.

A partir des *études in vitro,* le risque potentiel d'inhibition avec 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 cabazitaxel (25 mg/m^2, 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). Cabazitaxel inhibe le transport assuré par la P-glycoprotéine (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-17β-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 BRCP 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 (^{14}C)-cabazitaxel à 25mg/m², environ 80% de la dose administrée étaient 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% comme 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 demi-vie longue de 95 heures.

Populations particulières
Patients âgés
Dans les analyses pharmacocinétiques de population chez 70 patients de 65 ans et plus (57 de 65 à 75 ans et 13 patients de plus de 75 ans), aucun effet 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 l'enfant 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 ≤ 1,5 x LSN ou ASAT > 1,5 x LSN) ou modérée (bilirubine totale > 1,5 à ≤ 3.0 x LSN) sur la pharmacocinétique du cabazitaxel. La Dose Maximale Tolérée (DMT) du cabazitaxel était respectivement 20 et 15 mg/m^2. 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. Basée sur la tolérance et les données de sécurité, la dose du cabazitaxel doit être réduite chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (voir rubriques 4.2, 4.4). Cabazitaxel Accord 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'a 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/m^2.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des réactions indésirables observées dans les études cliniques mais vues chez le chien après l'administration d'une dose unique, durant 5 jours consécutifs, et un rythme hebdomadaire à des niveaux d'exposition plus faible que les niveaux d'exposition clinique 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).

Des 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 clinique et pouvant être pertinents en clinique, étaient des troubles oculaires caractérisés par un gonflement/dégénération 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.
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 structurale chromosomique 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 pas d'incidence sur les performances d'accouplement ou la fertilité des rats males traités. Cependant, dans les études de toxicité à doses-répétées, une dégénération de la vésicule séminale et une atrophie du tubule séminifère dans les testicules ont été observés chez le rat et une dégénération 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 que 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 depuis le 6ème jour gestationnel au 17ème, liée à une toxicité maternelle et consistant à des morts fœtales et une 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 passe 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.

Évaluation 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 élimination des médicaments non utilisés).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polysorbate 80
Acide citrique
Éthanol anhydre

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
3 ans.

Après ouverture
Chaque flacon est destiné à un usage unique et doit être utilisé immédiatement après ouverture. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Après la dilution finale dans la poche de perfusion
La stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion a été démontrée pendant 8 heures à température ambiante (15°C – 30°C) incluant l'heure d'administration de la perfusion et pendant 48 heures au réfrigérateur incluant l'heure d'administration de la perfusion.
D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation 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 aucune précaution particulière pour ce qui est de la température de conservation. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

3 mL de solution à diluer, en flacon en verre tubulaire transparent (type I) de 6 mL fermé par un bouchon gris en caoutchouc de silicone (type I) avec film en téflon à la surface du bouchon et scellé par une capsule en aluminium recouverte d'une sur-capsule violette de type flip-off.

Chaque boîte contient un flacon à usage unique.

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 produit. Comme tous les autres agents anti-néoplasiques, 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 pour l'administration intraveineuse

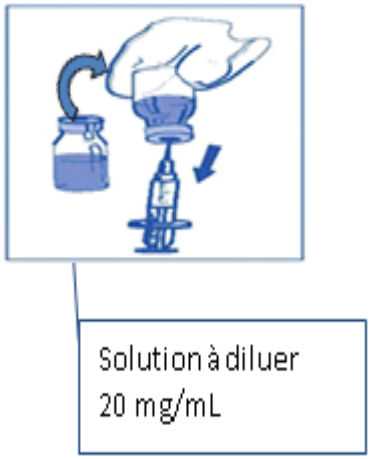
NE PAS utiliser avec d'autres médicaments à base de cabazitaxel ayant une concentration différente de cabazitaxel. Cabazitaxel Accord contient 20 mg/mL de cabazitaxel (au moins 3 mL de volume nominal).
Chaque flacon est à usage unique et doit être utilisé immédiatement. Éliminer toute solution non utilisée. Il peut être nécessaire d'utiliser plusieurs flacons de Cabazitaxel Accord pour administrer la dose prescrite.

La procédure de dilution de la solution pour perfusion doit être réalisée de manière aseptique.

Préparation de la solution de perfusion

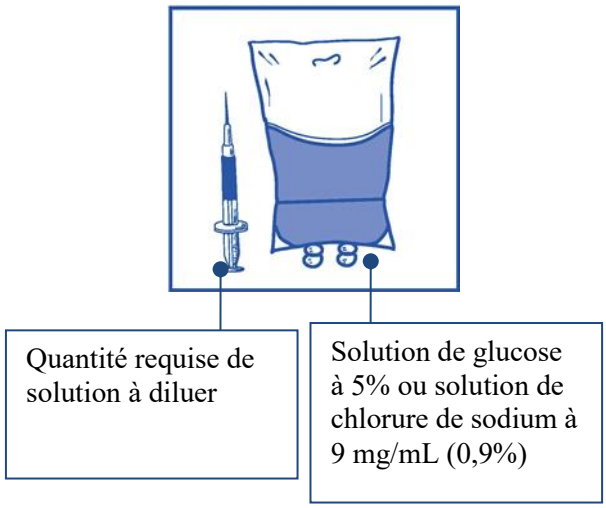
Etape 1

Prélevez de façon aseptique le volume requis de Cabazitaxel Accord (contenant 20 mg/mL de cabazitaxel), avec une seringue graduée munie d'une aiguille. A titre d'exemple, une dose de 45 mg de cabazitaxel nécessiterait 2,25 mL de Cabazitaxel Accord.



Etape 2

Injectez le contenu de la seringue 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

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

La solution de perfusion est limpide et incolore.

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 de 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 MARCHE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta,
Barcelone, 08039, Espagne

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/20/1448/001

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

Date de première autorisation: 28 août 2020
Date de dernier renouvellement: 06 juin 2025

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
Barcelone, 08040
Espagne

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malte

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomierska 50, Pabianice
95-200
Pologne

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Grèce

La notice imprimée du médicament doit faire état du nom et de l'adresse du fabricant responsable de la libération des lots concernés.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

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

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

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

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

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

Un PGR actualisé doit être soumis :
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;

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

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cabazitaxel Accord 20 mg/mL solution à diluer pour solution pour perfusion
cabazitaxel

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

Chaque mL contient 20 mg de cabazitaxel
Chaque flacon de 3 mL contient 60 mg de cabazitaxel

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient :
Polysorbate 80
Acide citrique
Ethanol

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour solution pour perfusion
60 mg/3 mL
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Exclusivement pour usage unique
Voie intraveineuse après dilution
Lire la notice avant utilisation

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

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

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

CYTOTOXIQUE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Lire la notice pour la durée de conservation de la solution diluée

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta,
Barcelone, 08039, Espagne

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

EU/1/20/1448/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Cabazitaxel Accord 20 mg/mL solution à diluer stérile
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

60 mg/3 mL

6. AUTRE

CYTOTOXIQUE

B. NOTICE

Notice : information du patient

Cabazitaxel Accord 20 mg/mL solution à diluer pour solution pour perfusion
cabazitaxel

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, interrogez votre médecin ou votre pharmacien ou votre infirmière.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Cabazitaxel Accord et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Cabazitaxel Accord ne vous soit administré ?
3. Comment utiliser Cabazitaxel Accord ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Cabazitaxel Accord ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Cabazitaxel Accord et dans quel cas est-il utilisé ?

Le nom de votre médicament est Cabazitaxel Accord. Sa dénomination commune est cabazitaxel. Il appartient à la famille des médicaments anticancéreux appelés « taxanes ».

Cabazitaxel Accord est utilisé pour traiter le cancer de la prostate qui a progressé après avoir eu une autre chimiothérapie. Il fonctionne en stoppant la croissance et la multiplication des cellules.

Vous prendrez aussi un autre médicament qui fait partie de votre traitement. Il s'agit d'un corticostéroïde (prednisone ou prednisolone) par voie orale tous les jours. Demandez à votre médecin qu'il vous donne des informations concernant cet autre médicament.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Cabazitaxel Accord ne vous soit administré ?

N'utilisez pas Cabazitaxel Accord

- si vous êtes allergique (hypersensible) au cabazitaxel, aux autres taxanes, ou au polysorbate 80 ou à l'un des autres excipients contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6),
- si le nombre de vos globules blancs est trop bas (taux de neutrophiles inférieur ou égal à 1500 / mm^3),
- si vous avez une anomalie fonctionnelle sévère du foie,
- si vous avez récemment reçu ou vous êtes sur le point de recevoir un vaccin contre la fièvre jaune.

Vous ne devez pas prendre du Cabazitaxel Accord si l'un de ces cas ci-dessus s'applique à vous. Si vous n'êtes pas sûr(e), parlez-en à votre médecin avant de prendre Cabazitaxel Accord.

Avertissements et précautions

Avant chaque traitement par Cabazitaxel Accord, vous aurez des examens sanguins pour vérifier que vous avez suffisamment de cellules sanguines et une fonction du foie et des reins suffisante pour recevoir Cabazitaxel Accord.

Prévenez immédiatement votre médecin si :

- Vous avez de la fièvre. Pendant le traitement avec Cabazitaxel Accord, il est probable que votre taux de globules blancs diminue. Votre médecin suivra votre bilan sanguin et sera attentif à l'apparition de signes révélant une infection. Il/elle pourra ainsi vous prescrire des traitements pour maintenir votre taux de globules blancs. Les personnes ayant des taux de globules blancs bas peuvent développer des infections mettant en jeu le pronostic vital. Le premier signe précurseur d'infection étant la fièvre, si vous présentez ce signe, avertissez votre médecin immédiatement.

- Vous avez déjà eu des allergies. Des réactions allergiques sévères peuvent apparaître pendant le traitement avec Cabazitaxel Accord.

- Vous avez des diarrhées sévères ou persistantes, vous avez envie de vomir (nausées) ou vous vomissez. Ces évènements peuvent provoquer une déshydratation sévère. Votre médecin pourra vous prescrire un traitement.

- Vous avez une sensation d'engourdissement, de picotement, de brûlure ou de diminution de la sensation dans vos mains ou pieds.

- Vous avez des problèmes de saignement de l'intestin ou vous avez un changement de la couleur de vos selles ou des douleurs d'estomac. Si le saignement ou la douleur est sévère, votre médecin arrêtera le traitement par Cabazitaxel Accord. Car Cabazitaxel Accord peut augmenter le risque de saignement ou de développer des trous dans la paroi intestinale.

- Vous avez des problèmes rénaux.

- Vous avez un jaunissement de la peau et des yeux, un assombrissement de l'urine, des nausées sévères (sensation d'être malade) ou vomissements, qui peuvent être les signes et symptômes de problèmes de foie.

- Vous observez une augmentation ou diminution significative du volume urinaire quotidien.

- Vous avez du sang dans les urines.

Si vous présentez l'une de ces situations cliniques, appelez votre médecin immédiatement. Votre médecin pourra réduire la dose de Cabazitaxel Accord ou arrêter le traitement.

Autres médicaments et Cabazitaxel Accord

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. En effet d'autres médicaments peuvent affecter l'action de Cabazitaxel Accord, de même que Cabazitaxel Accord peut modifier l'action de ces médicaments. Ces médicaments incluent les suivants :

- kétoconazole, rifampicine (pour les infections) ;
- carbamazépine, phénobarbital ou phénytoïne (pour les crises d'épilepsie) ;
- millepertuis *(Hypericum perforatum)* (remède à base de plante pour la dépression et d'autres situations) ;
- statines (telles que simvastatine, lovastatine, atorvastatine, rosuvastatine ou pravastatine) (pour réduire le cholestérol dans le sang) ;
- valsartan (contre l'hypertension) ;
- répaglinide (contre le diabète).

Si vous devez vous faire vacciner durant votre traitement par Cabazitaxel Accord, parlez-en à votre médecin.

Grossesse, allaitement et fertilité

Cabazitaxel Accord n’est pas indiqué pour une utilisation chez les femmes.

Utilisez un préservatif pendant vos rapports sexuels si votre partenaire est ou peut devenir enceinte. Cabazitaxel Accord peut être présent dans votre sperme et pourrait affecter le fœtus. Il est déconseillé de concevoir un enfant pendant et jusqu’à 4 mois après le traitement et de prendre conseil pour la conservation du sperme avant le traitement car Cabazitaxel Accord peut altérer la fertilité masculine.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pourrez vous sentir fatigué ou avoir des vertiges en prenant ce médicament. Ne conduisez pas ou n’utilisez pas de machines avant de vous sentir mieux.

Cabazitaxel Accord contient de l’éthanol (alcool)

Ce médicament contient 1 185 mg d’alcool (éthanol) dans chaque flacon, équivalent à 395 mg/mL. La quantité contenue dans chaque flacon de ce médicament est équivalente à 30 mL de bière ou 12 mL de vin.
La quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'avoir un effet chez les adultes et les adolescents, et est peu susceptible d'avoir un effet notable chez les enfants.
Chez les jeunes enfants, certains effets peuvent survenir comme par exemple la somnolence. L'alcool contenu dans ce médicament peut modifier les effets d'autres médicaments. Parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments.
Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.
Si vous êtes dépendant de l'alcool, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

3. Comment utiliser Cabazitaxel Accord ?

Instructions d’utilisation

Des médicaments antiallergiques vous seront donnés avant votre traitement par Cabazitaxel Accord afin de réduire les risques de réactions allergiques.

- Cabazitaxel Accord vous sera administré par un médecin ou une infirmière.
- Cabazitaxel Accord doit être préparé (dilué) avant d’être administré. Les informations pratiques pour la préparation et l’administration de Cabazitaxel Accord destinées aux médecins, infirmières et pharmaciens sont fournies dans cette notice.
- Cabazitaxel Accord vous sera administré par injection (perfusion) dans une de vos veines (voie intraveineuse). La perfusion durera environ 1 heure pendant laquelle vous serez à l’hôpital.
- Dans le cadre de votre traitement, vous prendrez également un médicament corticoïde (prednisone ou prednisolone) par voie orale chaque jour.

Combien et à quelle fréquence

- La dose habituelle dépend de votre surface corporelle. Votre médecin calculera votre surface corporelle en mètres carrés (m^2) et déterminera la dose qu’il vous convient de vous administrer.
- Habituellement vous recevrez une perfusion toutes les trois semaines.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien hospitalier ou à votre infirmière.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Votre médecin vous en parlera et vous expliquera les risques et bénéfices potentiels de votre traitement.

Consulter un médecin immédiatement si vous notez un de ces effets indésirables :

- Fièvre (température élevée). Cet effet est fréquent (pouvant survenir chez 1 personne sur 10 au maximum).

- Perte importante de liquide corporel (déshydratation). Cet effet est fréquent (pouvant survenir chez 1 personne sur 10 au maximum) et peut arriver si vous avez une diarrhée importante ou persistante, ou de la fièvre, ou si vous êtes malade (vomissement).

- Des douleurs sévères de l'estomac, ou des douleurs de l'estomac persistantes. Ceci peut arriver si vous avez un trou dans l'estomac, l'œsophage ou l'intestin (perforation digestive). Ceci peut entraîner la mort.

Si vous ressentez un de ces effets, prévenez immédiatement votre médecin.

Autres effets indésirables :

Très fréquent (pouvant survenir chez plus d'1 personne sur 10) :
- diminution du nombre de globules rouges (anémie) ou de globules blancs (qui jouent un rôle important contre les infections)
- diminution du nombre de plaquettes, (qui entraine un risque élevé de saignement)
- perte de l'appétit (anorexie)
- troubles de la digestion, troubles gastriques incluant nausées, vomissements, diarrhée ou constipation
- douleur dorsale
- sang dans les urines
- sensation de fatigue, faiblesse ou manque d'énergie

Fréquent (pouvant survenir chez 1 personne sur 10 au maximum) :
- altération du goût
- respiration courte
- toux
- douleur abdominale
- perte temporaire des cheveux (dans la plupart des cas, les cheveux repousseront normalement à l'arrêt du traitement)
- douleur des articulations
- infection urinaire
- manque de globules blancs associé à de la fièvre et une infection
- sensation d'engourdissement, de picotement, de brûlure ou la perte de sensibilité des mains et des pieds
- étourdissements
- maux de tête
- diminution ou augmentation de la tension artérielle
- impression de lourdeur dans l'estomac, brûlure d'estomac ou éructation
- douleur gastrique

- hémorroïdes
- spasme musculaire
- miction douloureuse ou fréquente
- incontinence urinaire
- maladie rénale ou problèmes aux reins
- plaie buccale ou sur les lèvres
- infections ou risque d'infections
- taux de sucre élevé dans le sang
- insomnie
- confusion mentale
- sensation d'anxiété
- sensation anormale ou perte de sensation ou douleur dans les bras et les jambes
- trouble de l'équilibre
- rythme cardiaque rapide ou irrégulier
- caillot de sang dans la jambe ou le poumon
- sensation de rougissement de la peau
- douleur dans la bouche ou la gorge
- saignement rectal
- inconfort, douleurs, ou faiblesse musculaires
- gonflement des pieds ou des jambes
- frissons
- altération des ongles (changement de la couleur des ongles ; ongles qui pourraient se détacher).

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :
- taux de potassium bas dans le sang
- bourdonnement dans les oreilles
- sensation de chaleur dans la peau
- rougeur de la peau
- inflammation de la vessie, qui peut se produire lorsque votre vessie a été précédemment exposée à la radiothérapie (cystite due à un phénomène de rappel après radiothérapie).

Fréquence inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles) :
- pneumopathie interstitielle diffuse (inflammation des poumons entraînant une toux et des difficultés respiratoires).

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Cabazitaxel Accord ?

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

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

Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière pour ce qui est de la température de conservation.
À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Après l'ouverture
Chaque flacon est destiné à un usage unique et doit être utilisé immédiatement après ouverture. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Après la dilution finale dans la poche/le flacon de perfusion
La stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion a été démontrée pendant 8 heures à température ambiante (15 °C – 30 °C) incluant l'heure d'administration de la perfusion et pendant 48 heures au réfrigérateur (incluant l'heure d'administration de la perfusion).

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation 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.

Élimination
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Cabazitaxel Accord

Le principe actif est le cabazitaxel. Un mL de solution à diluer contient 20 mg de cabazitaxel. Chaque flacon de 3 mL de solution à diluer contient 60 mg de cabazitaxel.

Les autres composants sont le polysorbate 80, l'acide citrique et l'éthanol anhydre (voir rubrique 2 « Cabazitaxel Accord contient de l'alcool »).

Qu'est-ce-que Cabazitaxel Accord et contenu de l'emballage extérieur

Cabazitaxel Accord est une solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile).
La solution à diluer est une solution limpide incolore à jaune pâle ou jaune marron.

Elle se présente dans un flacon à usage unique en verre transparent de 6 mL contenant un volume nominal de 3 mL de solution à diluer.
Présentation : Chaque boîte contient un flacon à usage unique.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Accord Healthcare S.L.U
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª planta, Barcelona,
08039 Barcelone, Espagne

Fabricant

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
Barcelone, 08040, Espagne

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000

Malte

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Lutomierska 50, Pabianice, 95-200
Pologne

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Grèce

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé.

GUIDE DE PRÉPARATION, ADMINISTRATION ET MANIPULATION DE CABAZITAXEL ACCORD 20 mg/mL SOLUTION A DILUER POUR SOLUTION POUR PERFUSION A USAGE DES PROFESSIONNELS DE SANTE

Ces informations complètent les rubriques 3 et 5 pour l'utilisateur.
Il est important que vous lisiez la totalité de cette procédure avant la préparation de la solution pour perfusion.

Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux utilisés pour les dilutions.

Durée de conservation et précautions spéciales de conservation

Pour les boites de Cabazitaxel Accord 20 mg/mL solution à diluer pour solution pour perfusion
Pas de précautions particulières de conservation.
À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Après ouverture
Chaque flacon est à usage unique et doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Après la dilution finale dans le flacon/poche pour perfusion
La stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion a été démontrée pendant 8 heures à température ambiante (15 °C – 30 °C) incluant l'heure d'administration de la perfusion et pendant 48 heures au réfrigérateur (incluant l'heure d'administration de la perfusion).

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation 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.

Précautions pour la préparation et l'administration

Comme tous les autres agents anti-néoplasiques, des précautions doivent être prises pendant la manipulation et la préparation de solutions de Cabazitaxel Accord, prenant en compte 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 Accord, lavez immédiatement et soigneusement la peau avec de l'eau et du savon. En cas de contact avec une muqueuse, lavez immédiatement et soigneusement à grande eau la muqueuse contaminée.

Cabazitaxel Accord doit être préparé et administré uniquement par un personnel formé et habilité à la manipulation d'agents cytotoxiques. Aucune personne enceinte ne devra manipuler ce médicament.

Étapes de préparation

NE PAS utiliser ce médicament avec d'autres médicaments à base de cabazitaxel ayant une concentration différente de cabazitaxel. Cabazitaxel Accord contient 20 mg/mL de cabazitaxel (au moins 3 mL de volume nominal).

Chaque flacon est à usage unique et doit être utilisé immédiatement. Éliminer toute solution non utilisée. Il peut être nécessaire d'utiliser plusieurs flacons de Cabazitaxel Accord pour administrer la dose prescrite.
La procédure de dilution de la solution pour perfusion doit être réalisée de manière aseptique.

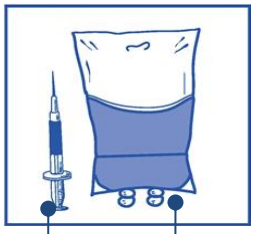
Etape 1

Prélevez de façon aseptique le volume requis de Cabazitaxel Accord (contenant 20 mg/mL de cabazitaxel), avec une seringue graduée munie d'une aiguille. A titre d'exemple, une dose de 45 mg de cabazitaxel nécessiterait 2,25 mL de Cabazitaxel Accord.

Solution à diluer
20 mg/mL

Etape 2

Injectez le contenu de la seringue 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.



Quantité requise de solution à diluer

Solution de glucose à 5% ou solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%)

Etape 3

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

La solution de perfusion est limpide et incolore
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 sera éliminée.

La solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Voir ci-dessus pour les informations relatives à la **durée de conservation** et aux **précautions spéciales de conservation.**

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

Méthode d'administration

Cabazitaxel Accord est administré en perfusion pendant une heure.
Un filtre en ligne de pores de 0,22 micromètre de diamètre (également appelé 0,2 micromètre) est recommandé lors de l'administration.
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 de perfusion.