

Cabazitaxel For Injection

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}CABAZITAXEL POUR INJECTION

Solution concentrée à 40 mg/mL (60 mg/1,5 mL) – Exige deux dilutions avant l'administration

10 mg/mL après la dilution initiale

Norme du fabricant

Antinéoplasique

Marcan Pharmaceuticals Inc.,
2, chemin Gurdwara, Suite 112
Ottawa, ON K2E 1A2
Canada

Date de préparation
le 11 août 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 224011

Table des matières

| | |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 10 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 19 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 21 |
| SURDOSAGE..... | 28 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 28 |
| STABILITÉ ET CONSERVATION | 31 |
| INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 32 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 33 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 35 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 35 |
| ESSAIS CLINIQUES | 36 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 43 |
| TOXICOLOGIE | 45 |
| RÉFÉRENCES | 48 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR | 49 |

Pr CABAZITAXEL POUR INJECTION**Norme du fabricant****PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ****RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

| Voie d'administration | Forme posologique et teneur | Ingrédients non médicinaux cliniquement importants |
|------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Perfusion intraveineuse | Solution concentrée dosée à 40 mg/mL | Polysorbate 80 |
| | Diluant | Éthanol à 13 % (p/p) dans de l'eau pour injection |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'emploi du CABAZITAXEL POUR INJECTION (cabazitaxel) en association avec la prednisone ou la prednisolone est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (réfractaire à l'hormonothérapie) et déjà traité par un schéma à base de docétaxel.

Le CABAZITAXEL POUR INJECTION ne doit être administré que par un professionnel de la santé ayant la compétence et l'expérience nécessaires pour employer des antinéoplasiques (voir les sections POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION).

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Selon les constatations faites lors des essais cliniques, l'innocuité du produit serait différente chez les personnes âgées; on trouvera des renseignements dans les sections pertinentes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Populations particulières; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

Enfants (< 18 ans) :

L'utilisation du CABAZITAXEL POUR INJECTION n'est pas indiquée dans la population pédiatrique. L'innocuité et l'efficacité du cabazitaxel n'ont pas été établies chez l'enfant (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de CABAZITAXEL POUR INJECTION est contre-indiqué :

- chez les patients ayant des antécédents de grave réaction d'hypersensibilité au cabazitaxel ou à d'autres médicaments contenant du polysorbate 80, ou à tout ingrédient de la préparation ou toute composante du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT;
- chez les patients dont le nombre de polynucléaires neutrophiles est $\leq 1500/\text{mm}^3$;
- chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave [bilirubine totale $> 3 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN)];
- en cas d'administration concomitante du vaccin contre la fièvre jaune (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

- Le CABAZITAXEL POUR INJECTION ne doit être administré que par un professionnel de la santé ayant la compétence et l'expérience nécessaires pour employer des antinéoplasiques (voir la section INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).
- En cas d'hypersensibilité sévère, l'administration d'une prémédication est recommandée avant le traitement (voir la rubrique Système immunitaire, ci-dessous, et la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Mort/numération des polynucléaires neutrophiles (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Hémorragie digestive et perforation gastro-intestinale (GI), y compris d'issue fatale, en particulier chez les patients le plus à risque de développer des complications gastro-intestinales (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Généralités

Conduite d'un véhicule ou exécution d'autres tâches dangereuses

On n'a mené aucune étude relativement aux effets du médicament sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines. Cela dit, si l'on en juge par son profil d'innocuité, le CABAZITAXEL POUR INJECTION pourrait influencer modérément sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines, car il peut causer de la fatigue et des étourdissements. On devrait donc conseiller aux patients de ne pas conduire ni utiliser de machines s'ils ressentent ces effets indésirables.

Système cardiovasculaire

Des preuves précliniques indiquent que le cabazitaxel pourrait augmenter l'intervalle QT (voir les sections PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie de l'innocuité cardiovasculaire). On a réalisé un essai ouvert afin d'étudier plus en profondeur les effets du cabazitaxel sur l'intervalle QT. On n'a détecté aucun changement important dans l'intervalle QT moyen (> 20 ms) par rapport aux

valeurs de départ, selon la méthode de correction Fridericia. Cependant, on ne peut exclure une légère augmentation de l'intervalle QTc moyen (< 10 ms) en raison des limites de conception de l'étude.

Des cas d'arythmie cardiaque ont été rapportés chez des patients traités par le cabazitaxel, le plus fréquemment une tachycardie et une fibrillation auriculaire. Au cours de l'essai clinique randomisé TROPIC, quatre cas de décès liés à des événements cardiaques ont été signalés, cependant, l'investigateur a estimé qu'aucun d'entre eux n'était lié à la prise de cabazitaxel (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, 1. Étude EFC6193 [étude TROPIC], Troubles cardiaques et arythmies). Durant l'étude randomisée PROSELICA, un décès par arrêt cardiaque est survenu dans le groupe cabazitaxel à 25 mg/m².

Appareil digestif

Symptômes digestifs

Les patients qui ont la diarrhée après l'administration de CABAZITAXEL POUR INJECTION doivent être traités par des antidiarrhéiques d'emploi courant. On doit prendre les mesures nécessaires pour réhydrater le patient afin d'éviter les complications, telles que la déshydratation et le déséquilibre électrolytique. Une diarrhée de classe ≥ 3 peut nécessiter un report du traitement ou une diminution de la dose (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Durant l'essai randomisé, on a signalé un décès attribuable à un déséquilibre électrolytique (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, 1. Étude EFC6193 [étude TROPIC], Troubles digestifs).

En cas de nausées ou de vomissements, on peut recourir aux antiémétiques d'emploi courant.

Des cas d'hémorragie digestive, de perforation gastro-intestinale (GI), d'iléus et de colite, y compris d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients traités par le cabazitaxel. La prudence est recommandée chez les patients le plus à risque de développer des complications gastro-intestinales : les patients présentant une neutropénie, les personnes âgées, les patients utilisant des AINS, un traitement antiplaquettaire ou des anticoagulants en concomitance et les patients ayant des antécédents de radiothérapie du bassin ou de maladies gastro-intestinales comme des ulcérations et des saignements digestifs.

Les symptômes tels que des douleurs abdominales et une sensibilité, de la fièvre, une constipation persistante et une diarrhée avec ou sans neutropénie peuvent être des manifestations précoces de toxicité gastro-intestinale grave et devraient être évalués et traités rapidement. Un report du traitement ou un arrêt du traitement par le CABAZITAXEL POUR INJECTION peut s'avérer nécessaire.

Système sanguin

Dépression médullaire

Une dépression médullaire se manifestant par une neutropénie, une anémie, une thrombocytopénie ou une pancytopénie peut survenir (voir les sections Anémie et Neutropénie ci-dessous pour obtenir d'autres renseignements).

Anémie

Des anémies ont été observées chez les patients recevant du cabazitaxel. Le taux d'hémoglobine et l'hématocrite doivent être contrôlés avant le traitement par le cabazitaxel ainsi que lorsque les patients présentent des signes ou symptômes d'anémie ou de perte de sang (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire). Une attention particulière est recommandée chez les patients ayant une hémoglobine <10 g/dl et des mesures appropriées devront être prises telles qu'indiquées sur le plan clinique.

Neutropénie

Au cours de l'essai clinique randomisé TROPIC, cinq patients sont décédés des suites d'événements indésirables infectieux (septicémie ou choc septique). Ils étaient tous atteints de neutropénie de grade quatre et un souffrait de neutropénie fébrile. Le décès d'un autre patient fut imputé à la neutropénie sans infection documentée (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, 1. Étude EFC6193 [étude TROPIC], Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques).

Dans le cadre de l'essai randomisé PROSELICA, 125 patients (21,0 %) du groupe cabazitaxel à 25 mg/m² et 37 patients (6,4 %) du groupe cabazitaxel à 20 mg/m² ont subi au moins une manifestation indésirable en cours de traitement telle qu'une neutropénie fébrile, une infection neutropénique, une septicémie neutropénique ou une neutropénie de grade 4. Le nombre de cycles pendant lesquels tous les cas de neutropénie fébrile, d'infection neutropénique, de septicémie neutropénique et de neutropénie de grade 4 ont été signalés était plus élevé dans le groupe cabazitaxel à 25 mg/m² que dans le groupe cabazitaxel à 20 mg/m², que les patients aient reçu un G-CSF ou non, et il était plus faible chez les sujets qui ont reçu un traitement prophylactique par un G-CSF que chez ceux qui n'ont pas utilisé de G-CSF.

La neutropénie est l'effet indésirable le plus souvent lié à l'emploi de cabazitaxel (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Une surveillance continue du patient est requise dès le premier cycle et pendant toute la période du traitement. On doit absolument obtenir un hémogramme une fois par semaine pendant le premier cycle, puis avant chaque cycle de traitement et au besoin par la suite, de sorte à pouvoir ajuster la dose, le cas échéant (voir la section Surveillance et épreuves de laboratoire). En cas de neutropénie fébrile, ou d'une neutropénie qui se prolonge malgré un traitement adéquat, il convient de diminuer la dose (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On ne doit pas répéter le traitement tant que le nombre de polynucléaires neutrophiles n'est pas remonté à > 1500/mm³ (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Afin de réduire le risque de complications neutropéniques (neutropénie fébrile ou prolongée, ou infection neutropénique) ou de prendre ces dernières en charge, on peut prescrire aux patients recevant du CABAZITAXEL POUR INJECTION un facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) à titre prophylactique, conformément aux recommandations de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) et/ou de l'établissement traitant. Au besoin, on peut également prescrire des antibiotiques. On a montré que le G-CSF réduisait l'incidence et la gravité de la neutropénie. Il faut envisager d'instaurer une prophylaxie primaire par un G-CSF chez les patients qui présentent des facteurs cliniques associés à un risque élevé (âge > 65 ans, faible indice fonctionnel, antécédents d'épisodes de neutropénie fébrile, vastes champs de traitement lors des radiothérapies antérieures, état nutritionnel médiocre ou maladie concomitante grave) qui les prédisposent à un risque accru de complications associées à une neutropénie prolongée.

Fonction hépatique

Le cabazitaxel est métabolisé en grande partie dans le foie. L'emploi de CABAZITAXEL POUR INJECTION est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (bilirubine totale $> 3 \times$ la LSN). La dose doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1 et $\leq 1,5 \times$ la LSN, ou AST $> 1,5 \times$ la LSN) ou modérée (bilirubine totale $> 1,5$ et $\leq 3,0 \times$ la LSN) (voir les sections POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques). La prudence et une surveillance attentive de l'innocuité s'imposent si l'on doit administrer du CABAZITAXEL POUR INJECTION à des patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

Système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité :

La perfusion de CABAZITAXEL POUR INJECTION doit être précédée d'une prémédication chez tous les patients (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

On doit surveiller attentivement la survenue de réactions d'hypersensibilité chez les patients, surtout lors de la première et de la deuxième perfusion. Des réactions d'hypersensibilité peuvent se produire au cours des minutes suivant le début de la perfusion de CABAZITAXEL POUR INJECTION, et il faut prévoir le nécessaire pour traiter une hypotension ou un bronchospasme. De graves réactions peuvent se produire, notamment une éruption cutanée ou un érythème généralisé, de l'hypotension et un bronchospasme. La survenue de réactions graves exige l'arrêt immédiat de la perfusion et la mise en route d'un traitement approprié. Le traitement par le CABAZITAXEL POUR INJECTION ne doit pas être repris chez le patient qui a des antécédents de graves réactions d'hypersensibilité à ce produit (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Fonction neurologique

Des cas de neuropathie périphérique, de neuropathie sensitive périphérique (p. ex., paresthésie, dysesthésie) et de neuropathie motrice périphérique ont été observés chez des patients traités par le cabazitaxel (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Fonction rénale

Troubles rénaux

On a fait état de problèmes rénaux liés à une septicémie, à une déshydratation grave causée par une diarrhée, à des vomissements et à une uropathie obstructive. Une insuffisance rénale ayant connu une issue fatale dans 4 cas a été signalée au cours de l'essai clinique randomisé TROPIC; et 1 cas d'insuffisance rénale fatale a été observé dans le groupe cabazitaxel à 20 mg/m² de l'essai PROSELICA (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques). Devant pareils problèmes, on doit faire le nécessaire pour déterminer la cause et mettre en place un traitement énergique.

Au cours du traitement par le CABAZITAXEL POUR INJECTION, la fonction rénale doit être

surveillée. La créatinine sérique doit être mesurée au début du traitement et à chaque hémogramme. Le traitement par le CABAZITAXEL POUR INJECTION devrait être interrompu en cas d'insuffisance rénale \geq grade 3 (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).

Troubles urinaires

Des cas de cystite due au phénomène de réaction de rappel après radiothérapie ont été rapportés en association avec le traitement par le cabazitaxel chez des patients qui avaient précédemment reçu une radiothérapie du bassin et un traitement à base de docétaxel (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit). Il faut prendre les mesures appropriées. Il peut être nécessaire d'interrompre ou d'abandonner le traitement par le CABAZITAXEL POUR INJECTION.

Fonction reproductive

En raison de l'exposition possible au médicament présent dans le sperme, les hommes dont la partenaire est en âge de procréer doivent recourir à une méthode de contraception fiable tout au long du traitement et pendant les six mois suivant la dernière dose de CABAZITAXEL POUR INJECTION. On conseille aux hommes qui reçoivent un traitement par le CABAZITAXEL POUR INJECTION de se renseigner sur la conservation du sperme préalable au traitement.

Appareil respiratoire

On a rapporté des cas de pneumonie ou de pneumonite interstitielle, de maladie pulmonaire interstitielle et de syndrome de détresse respiratoire aiguë dont l'issue pourrait être fatale (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit). En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes pulmonaires, il convient de surveiller de près les patients, de procéder sans tarder à une évaluation complète et d'instaurer un traitement approprié. L'interruption du traitement par le CABAZITAXEL POUR INJECTION est recommandée jusqu'à ce que le diagnostic soit posé. L'usage précoce de modalités de soins de soutien peut aider à améliorer la situation. Il convient d'évaluer soigneusement les bienfaits associés à la reprise du traitement par le CABAZITAXEL POUR INJECTION.

Populations particulières

Personnes âgées (\geq 65 ans) :

Il se peut que les personnes âgées soient plus vulnérables à certains effets indésirables, dont la neutropénie et la neutropénie fébrile (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Populations particulières). Cela dit, on ne recommande pas d'ajustement posologique particulier lors de l'utilisation du CABAZITAXEL POUR INJECTION chez un patient âgé (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières).

Femmes enceintes :

On ne connaît pas les effets du cabazitaxel sur la fertilité chez l'être humain. Cependant, lors des études menées chez l'animal, le cabazitaxel a eu des effets sur l'appareil reproducteur des rats et des chiens mâles (voir la section TOXICOLOGIE).

Il n'existe aucune donnée sur l'emploi du cabazitaxel chez la femme enceinte. Le cabazitaxel traverse la barrière placentaire. Dans des études non cliniques menées chez des rats et des lapins, le cabazitaxel était embryotoxique, fœtotoxique et abortif à des taux d'exposition considérablement inférieurs à ceux attendus à la dose humaine recommandée (voir la section TOXICOLOGIE). L'emploi de CABAZITAXEL POUR INJECTION n'est donc pas recommandé pendant la grossesse.

Femmes qui allaitent :

Les données pharmacocinétiques obtenues chez les animaux montrent que le cabazitaxel et ses métabolites passent dans le lait maternel (voir la section TOXICOLOGIE). On ne doit pas administrer du CABAZITAXEL POUR INJECTION aux femmes qui allaitent.

Enfants (< 18 ans) :

Peu de données portent sur l'utilisation de cabazitaxel chez les patients pédiatriques. L'innocuité et l'efficacité du cabazitaxel n'ont pas été établies chez l'enfant (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

Insuffisance hépatique :

Le cabazitaxel est métabolisé en grande partie dans le foie. L'emploi de CABAZITAXEL POUR INJECTION est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (bilirubine totale $\geq 3 \times$ la LSN) (voir la section CONTRE-INDICATIONS). D'après les données d'innocuité et de tolérabilité, il convient de réduire les doses de CABAZITAXEL POUR INJECTION chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (voir les sections MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières). La prudence et une surveillance attentive de l'innocuité s'imposent si l'on doit administrer du CABAZITAXEL POUR INJECTION à des patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

L'insuffisance hépatique augmente le risque de complications graves et pouvant menacer le pronostic vital chez les patients traités au moyen d'autres médicaments appartenant à la même classe que le CABAZITAXEL POUR INJECTION.

Insuffisance rénale :

Il n'est pas obligatoire d'ajuster la dose en cas d'insuffisance rénale ne nécessitant pas d'hémodialyse. On ne dispose que de peu de données au sujet des patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal ($CL_{CR} < 15$ mL/min/1,73 m²); aussi, en raison de leur maladie, doit-on traiter ces patients avec prudence et les surveiller de près pendant le traitement (voir les sections POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

Surveillance et épreuves de laboratoire

On doit absolument obtenir un hémogramme (incluant la formule sanguine et la numération thrombocytaire) une fois par semaine pendant le premier cycle, puis avant chaque cycle subséquent et au besoin, de sorte à pouvoir ajuster la dose, le cas échéant (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin).

Au cours du traitement par le CABAZITAXEL POUR INJECTION, la fonction rénale doit être surveillée. La créatinine sérique doit être mesurée au début du traitement et à chaque hémogramme. Le traitement par le CABAZITAXEL POUR INJECTION devrait être interrompu en cas d'insuffisance rénale \geq grade 3 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).

Les paramètres de la fonction hépatique (y compris l'AST, l'ALT et la bilirubine totale) doivent être mesurés avant l'instauration du traitement et avant chaque cycle d'administration de CABAZITAXEL POUR INJECTION (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables de grade \geq 3 observés chez \geq 5 % des patients dans le groupe cabazitaxel à 25 mg/m² lors de l'étude de phase III TROPIC menée chez 371 patients ont été la neutropénie, la leucopénie, l'anémie, la neutropénie fébrile, la diarrhée, la fatigue et l'asthénie. Les effets indésirables ayant le plus souvent motivé l'arrêt du traitement ont été la neutropénie et l'insuffisance rénale (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, et EFFETS INDÉSIRABLES, 1. Étude EFC6193 [étude TROPIC]).

Dans le cadre de l'étude de phase III PROSELICA, les effets indésirables de grade \geq 3 observés \geq 5 % plus souvent chez les patients du groupe cabazitaxel à 25 mg/m² que chez ceux du groupe cabazitaxel à 20 mg/m² ont été la leucopénie, la neutropénie et la neutropénie fébrile. Les effets indésirables ayant le plus souvent motivé l'arrêt du traitement ont été la neutropénie / l'infection neutropénique / la septicémie neutropénique, la fatigue et l'hématurie dans le groupe cabazitaxel à 25 mg/m², et la fatigue et la neutropénie / l'infection neutropénique / la septicémie neutropénique dans le groupe cabazitaxel à 20 mg/m² (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, 2. Étude EFC11785 [étude PROSELICA]).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables du médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

1. Étude EFC6193 (étude TROPIC)

On a évalué l'innocuité du cabazitaxel en association avec la prednisone ou la prednisolone chez 371 sujets atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (réfractaire à l'hormonothérapie) dans le cadre d'un essai comparatif ouvert de phase III (TROPIC), avec randomisation. Ces patients ont reçu, après randomisation, soit du cabazitaxel à 25 mg/m², soit de la mitoxantrone à 12 mg/m². Les patients ont été traités par le cabazitaxel ou de la mitoxantrone, à raison d'une durée médiane de 6 cycles dans le premier cas et de 4 dans le second.

Les effets indésirables de grade 1 à 4 très fréquents ($\geq 10\%$) ont été l'anémie, la leucopénie, la neutropénie, la thrombocytopénie, la diarrhée, la fatigue, les nausées, les vomissements, la constipation, l'asthénie, les douleurs abdominales, l'hématurie, les dorsalgies, l'anorexie, la neuropathie périphérique (y compris la neuropathie périphérique sensitive et motrice), la pyrexie, la dyspnée, la dysgueusie, la toux, les arthralgies et l'alopecie (voir le Tableau 1).

Les effets indésirables de grade 3 et 4 observés chez $\geq 5\%$ des patients ayant reçu du cabazitaxel ont été la neutropénie, la leucopénie, l'anémie, la neutropénie fébrile, la diarrhée, la fatigue et l'asthénie (voir le Tableau 1).

On a dû mettre fin au traitement en raison d'effets indésirables chez 68 patients (18,3 %) du groupe cabazitaxel et 31 patients (8,4 %) du groupe mitoxanthrone. Dans le groupe cabazitaxel, les effets indésirables ayant le plus souvent motivé l'arrêt du traitement ont été la neutropénie et l'insuffisance rénale.

Des décès dus à des causes autres que l'évolution de la maladie dans les 30 jours suivant l'administration de la dernière dose de médicament à l'étude ont été rapportés chez 18 (4,9 %) patients traités par le cabazitaxel et 3 ($< 1\%$) patients traités par la mitoxanthrone. Les effets indésirables mortels les plus fréquents chez les patients traités par le cabazitaxel ont été provoqués par des infections ($n=5$). La majorité (4 patients sur 5) des effets indésirables mortels liés à une infection dans l'essai clinique randomisé sont survenus après une seule dose de cabazitaxel.

On trouvera dans le Tableau 1 l'incidence de tous les effets indésirables et de toutes les anomalies hématologiques observés à une fréquence plus élevée (au moins 2 % plus forte) chez les patients traités par le cabazitaxel à raison de 25 mg/m² toutes les 3 semaines en association avec de la prednisone à 10 mg par jour (ou de la prednisolone) que chez les patients traités par de la mitoxanthrone à raison de 12 mg/m² toutes les 3 semaines en association avec de la prednisone à 10 mg par jour (ou de la prednisolone) [étude TROPIC]. Au sein de chaque catégorie organique du MedDRA, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence.

Tableau 1 – Incidence des effets indésirables et des anomalies hématologiques signalés chez les patients traités par le cabazitaxel en association avec de la prednisone (ou de la prednisolone) et chez les patients traités par de la mitoxanthrone en association avec de la prednisone (ou de la prednisolone) (incidence au moins 2 % plus élevée dans le groupe cabazitaxel que dans le groupe mitoxanthrone) [étude TROPIC]

| Organe ou système / Terme privilégié | Cabazitaxel à raison de 25 mg/m ² toutes les 3 semaines en association avec de la prednisone à raison de 10 mg par jour (ou de la prednisolone) | | Mitoxanthrone à raison de 12 mg/m ² toutes les 3 semaines en association avec de la prednisone à 10 mg par jour (ou de la prednisolone) | |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| | n = 371 | | n = 371 | |
| | Tous grades confondus n (%) | Grades 3 ou 4 n (%) | Tous grades confondus n (%) | Grades 3 ou 4 n (%) |
| Troubles hématologiques et lymphatiques | | | | |
| Neutropénie ^a | 347 (93,5 %) | 303 (81,7 %) | 325 (87,6 %) | 215 (58,0 %) |
| Anémie ^a | 361 (97,3 %) | 39 (10,5 %) | 302 (81,4 %) | 18 (4,9 %) |
| Leucopénie ^a | 355 (95,7 %) | 253 (68,2 %) | 343 (92,5 %) | 157 (42,3 %) |
| Thrombocytopénie ^a | 176 (47,4 %) | 15 (4 %) | 160 (43,1 %) | 6 (1,6 %) |
| Neutropénie fébrile | --- | 28 (7,5 %) | --- | 5 (1,3 %) |
| Troubles digestifs | | | | |
| Diarrhée | 173 (46,6 %) | 23 (6,2 %) | 39 (10,5 %) | 1 (0,3 %) |
| Nausées | 127 (34,2 %) | 7 (1,9 %) | 85 (22,9 %) | 1 (0,3 %) |
| Vomissements | 84 (22,6 %) | 7 (1,9 %) | 38 (10,2 %) | 0 |
| Constipation | 76 (20,5 %) | 4 (1,1 %) | 57 (15,4 %) | 2 (0,5 %) |
| Douleurs abdominales | 43 (11,6 %) | 7 (1,9 %) | 13 (3,5 %) | 0 |
| Dyspepsie | 25 (6,7 %) | 0 | 6 (1,6 %) | 0 |
| Douleurs abdominales hautes | 20 (5,4 %) | 0 | 5 (1,3 %) | 0 |
| Hémorroïdes | 14 (3,8 %) | 0 | 3 (0,8 %) | 0 |
| Reflux gastro-œsophagien | 12 (3,2 %) | 0 | 3 (0,8 %) | 0 |
| Troubles généraux et problèmes au point de perfusion | | | | |
| Fatigue | 136 (36,7 %) | 18 (4,9 %) | 102 (27,5 %) | 11 (3,0 %) |
| Asthénie | 76 (20,5 %) | 17 (4,6 %) | 46 (12,4 %) | 9 (2,4 %) |
| Pyrexie | 45 (12,1 %) | 4 (1,1 %) | 23 (6,2 %) | 1 (0,3 %) |
| Inflammation des muqueuses | 22 (5,9 %) | 1 (0,3 %) | 10 (2,7 %) | 1 (0,3 %) |
| Infections et infestations | | | | |
| Infection urinaire | 27 (7,3 %) | 4 (1,1 %) | 11 (3,0 %) | 3 (0,8 %) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | | |
| Anorexie | 59 (15,9 %) | 3 (0,8 %) | 39 (10,5 %) | 3 (0,8 %) |
| Déshydratation | 18 (4,9 %) | 8 (2,2 %) | 10 (2,7 %) | 3 (0,8 %) |
| Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs | | | | |
| Dorsalgies | 60 (16,2 %) | 14 (3,8 %) | 45 (12,1 %) | 11 (3,0 %) |
| Arthralgies | 39 (10,5 %) | 4 (1,1 %) | 31 (8,4 %) | 4 (1,1 %) |

Cabazitaxel For Injection

| Organe ou système / Terme privilégié | Cabazitaxel à raison de 25 mg/m ² toutes les 3 semaines en association avec de la prednisone à raison de 10 mg par jour (ou de la prednisolone) <i>n</i> = 371 | | Mitoxanthrone à raison de 12 mg/m ² toutes les 3 semaines en association avec de la prednisone à 10 mg par jour (ou de la prednisolone) <i>n</i> = 371 | |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| | Tous grades confondus n (%) | Grades 3 ou 4 n (%) | Tous grades confondus n (%) | Grades 3 ou 4 n (%) |
| Spasmes musculaires | 27 (7,3 %) | 0 | 10 (2,7 %) | 0 |
| Troubles du système nerveux | | | | |
| Dysgueusie | 41 (11,1 %) | 0 | 15 (4,0 %) | 0 |
| Neuropathie périphérique | 30 (8,1 %) | 2 (0,5 %) | 4 (1,1 %) | 1 (0,3 %) |
| Étourdissements | 30 (8,1 %) | 0 | 21 (5,7 %) | 2 (0,5 %) |
| Céphalées | 28 (7,5 %) | 0 | 19 (5,1 %) | 0 |
| Neuropathie sensitive périphérique | 20 (5,4 %) | 1 (0,3 %) | 5 (1,3 %) | 0 |
| Troubles rénaux et urinaires | | | | |
| Hématurie | 62 (16,7 %) | 7 (1,9 %) | 14 (3,8 %) | 2 (0,5 %) |
| Dysurie | 25 (6,7 %) | 0 | 5 (1,3 %) | 0 |
| Incontinence urinaire | 9 (2,4 %) | 0 | 1 (0,3 %) | 0 |
| Insuffisance rénale aiguë | 8 (2,2 %) | 6 (1,6 %) | 0 | 0 |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | | | |
| Dyspnée | 44 (11,9 %) | 5 (1,3 %) | 17 (4,6 %) | 3 (0,8 %) |
| Toux | 40 (10,8 %) | 0 | 22 (5,9 %) | 0 |
| Troubles de la peau et du tissu sous-cutané | | | | |
| Alopécie | 37 (10,0 %) | 0 | 18 (4,9 %) | 0 |
| Troubles vasculaires | | | | |
| Hypotension | 20 (5,4 %) | 2 (0,5 %) | 9 (2,4 %) | 1 (0,3 %) |

a Selon les valeurs de laboratoire

Troubles cardiaques et arythmies

Les troubles cardiaques, tous grades confondus, ont été plus fréquents chez les patients ayant reçu du cabazitaxel, incluant 6 patients (1,6 %) ayant présenté des arythmies cardiaques de grade ≥ 3 . Dans le groupe cabazitaxel, la fréquence de la tachycardie a été de 1,6 %, mais aucun cas n'a été de grade ≥ 3 , et la fréquence de la fibrillation auriculaire a été de 1,1 %. Les cas d'insuffisance cardiaque ont été plus fréquents dans le groupe cabazitaxel, cette manifestation ayant été signalée chez 2 patients (0,5 %). Un patient du groupe cabazitaxel est mort d'une insuffisance cardiaque. Une fibrillation ventriculaire s'est soldée par la mort chez un patient (0,3 %), et 2 patients ont succombé à un arrêt cardiaque (0,5 %). Aucun de ces cas n'a été considéré par l'investigateur comme étant lié au traitement.

Troubles digestifs

L'incidence de la diarrhée de grade ≥ 3 s'est établie à 6,2 %. Aucune diarrhée de grade 4 n'a été signalée, et aucun cas de mortalité n'a été relevé. Un cas de diarrhée de grade 2 a été associé à un déséquilibre électrolytique fatal.

Troubles généraux et conditions du site d'administration

On a noté, dans les deux groupes, des cas d'œdème périphérique suivant une incidence de 9,2 % (tous grades); l'incidence de l'œdème de grade ≥ 3 s'est établie à 0,5 % dans le groupe cabazitaxel et à 0,3 % dans le groupe mitoxanthrone.

On a noté une incidence de douleur de tout grade de 5,4 % et de 4,9 % et une incidence de douleur de grade ≥ 3 de 1,1 % et 1,9 % dans le groupe cabazitaxel et le groupe mitoxanthrone, respectivement.

Investigations

On a noté une incidence de baisse de poids de tout grade de 8,6 % et 7,5 % et une incidence de baisse de poids de grade ≥ 3 de 0 % et 0,3 % dans les groupes cabazitaxel et mitoxanthrone, respectivement.

Troubles du système nerveux

Une neuropathie périphérique de grade 3-4 a été signalée chez 0,5 % des patients.

Troubles rénaux et du système urinaire

On a noté une incidence d'insuffisance rénale de tout grade de 2,2 % et une incidence d'insuffisance rénale de grade ≥ 3 de 1,6 % dans le groupe cabazitaxel. Quatre cas s'étant soldés par une issue fatale ont été signalés au cours de l'essai clinique randomisé.

Hématurie : La fréquence de l'hématurie de grade ≥ 3 s'est établie à 1,9 %. Aucun cas de mortalité n'a été relevé chez les patients traités par le cabazitaxel.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Neutropénie et troubles cliniques associés :

Selon les valeurs de laboratoire, l'incidence de la neutropénie de grade ≥ 3 s'est établie à 81,7 %. Quant à l'incidence de la neutropénie clinique et de la neutropénie fébrile de grade ≥ 3 , elle a été respectivement de 21,3 % et de 7,5 %. La neutropénie a été l'effet indésirable ayant le plus souvent motivé l'arrêt du traitement (2,4 %). Les complications neutropéniques, à savoir les infections neutropéniques (0,5 %), la septicémie neutropénique (0,8 %) et le choc septique (1,1 %), se sont, dans certains cas, soldées par la mort (1 cas de neutropénie, 1 cas de neutropénie fébrile et 2 cas d'infection neutropénique).

Toujours selon les valeurs de laboratoire, la neutropénie de grade ≥ 3 a été décelée pour la première fois au cours des deux premiers cycles de traitement chez la plupart des patients.

On a montré que le recours au G-CSF permettait de contenir l'incidence et la gravité de la neutropénie (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Anémie

Selon les anomalies biologiques, la fréquence de l'anémie de grade ≥ 3 a été de 10,6 % (54,2 % des patients présentaient une anémie, tous grades confondus, au départ). Un cas mortel a été signalé dans le contexte d'une association de neutropénie et de thrombocytopénie.

Anomalies de la fonction hépatique

Durant l'étude clinique, la fréquence de la hausse de l'AST, de l'ALT et de la bilirubine de grade ≥ 3 , selon les valeurs de laboratoire, s'est élevée respectivement à 0,7 %, 0,9 % et 0,6 %. Une hausse des valeurs de laboratoire de grade 4 a été relevée chez un patient pour l'AST et chez un autre pour l'ALT.

Populations particulières

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Des 371 patients traités par le cabazitaxel dans l'étude sur le cancer de la prostate, 240 avaient 65 ans ou plus et 70 d'entre eux étaient âgés de plus de 75 ans. Les effets indésirables ci-après, signalés à une fréquence ≥ 5 % plus forte chez les patients de 65 ans ou plus, se comparent aux effets observés chez les patients plus jeunes : fatigue (40,4 % vs 29,8 %), neutropénie (24,2 % vs 17,6 %), asthénie (23,8 % vs 14,5 %), pyrexie (14,6 % vs 7,6 %), étourdissements (10,0 % vs 4,6 %), infection urinaire (9,6 % vs 3,1 %) et déshydratation (6,7 % vs 1,5 %).

On a noté une incidence plus élevée des effets indésirables de classe ≥ 3 ci-après chez les patients de 65 ans ou plus par rapport aux patients plus jeunes : neutropénie selon les valeurs de laboratoire (86,3 % vs 73,3 %), neutropénie clinique (23,8 % vs 16,8 %), neutropénie fébrile (8,3 % vs 6,1 %), troubles cardiaques (2,9 % vs 0 %) et infections et infestations (13,3 % vs 4,6 %) (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières).

Durant l'essai clinique randomisé, 3 des 131 patients âgés de moins de 65 ans (2 %) et 15 des 240 patients âgés de 65 ans ou plus (6 %) ont succombé à des causes autres que l'évolution de la maladie au cours des 30 jours qui ont suivi leur dernière dose de cabazitaxel.

2. Étude EFC 11785 (étude PROSELICA)

L'étude EFC11785 était une étude de noninfériorité de phase III, multicentrique et multinationale, menée en mode ouvert, avec randomisation, auprès de patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, qui avaient déjà suivi un traitement à base de docétaxel. Ces patients ont reçu, après randomisation, du cabazitaxel à 25 mg/m² ($n = 602$) ou à 20 mg/m² ($n = 598$) en association avec de la prednisone ou de la prednisolone.

Dans l'étude EFC11785, la dose de 20 mg/m² de cabazitaxel a été associée à un meilleur profil d'innocuité que la dose de 25 mg/m². Le profil d'innocuité de la dose de 25 mg/m² observé dans cette étude était quant à lui comparable à celui observé dans le cadre de l'étude EFC6193 (étude TROPIC), que ce soit le plan qualitatif ou quantitatif.

Le nombre médian de cycles de traitement était de 6 dans le groupe cabazitaxel à 20 mg/m² (durée médiane de 18 semaines) et de 7 dans le groupe cabazitaxel à 25 mg/m² (durée médiane de 21 semaines). Dans le groupe cabazitaxel à 25 mg/m², la dose administrée a été réduite de 25 à

20 mg/m² chez 128 patients (21,5 %), de 20 à 15 mg/m² chez 19 patients (3,2 %) et de 15 à 12 mg/m² chez 1 patient (0,2 %). Dans le groupe cabazitaxel à 20 mg/m², la dose administrée est passée de 20 à 15 mg/m² chez 58 patients (10,0 %) et de 15 à 12 mg/m² chez 9 patients (1,6 %).

Les taux d'abandon du traitement motivé par des effets indésirables s'est établi à 16 % dans le groupe cabazitaxel à 20 mg/m² et à 20 % dans le groupe cabazitaxel à 25 mg/m². Les effets indésirables ayant le plus souvent motivé l'arrêt du traitement ont été la neutropénie / l'infection neutropénique / la septicémie neutropénique, la fatigue et l'hématurie dans le groupe cabazitaxel à 25 mg/m², et la fatigue et la neutropénie / l'infection neutropénique / la septicémie neutropénique dans le groupe cabazitaxel à 20 mg/m².

Les effets indésirables de grades 1 à 4 survenus ≥ 5 % plus souvent dans le groupe cabazitaxel à 25 mg/m² que dans le groupe cabazitaxel à 20 mg/m² ont été les suivants : leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, neutropénie fébrile, diminution de l'appétit, diarrhée, nausées, hématurie et asthénie.

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 observés ≥ 5 % plus souvent dans le groupe cabazitaxel à 25 mg/m² que dans le groupe cabazitaxel à 20 mg/m² ont été la leucopénie, la neutropénie et la neutropénie fébrile.

On a signalé le décès de 22 patients (3,8 %) du groupe cabazitaxel à 20 mg/m² et de 32 patients (5,4 %) du groupe cabazitaxel à 25 mg/m² au cours des 30 jours ayant suivi l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude. Des cas de décès attribuables à des manifestations indésirables ont été rapportés dans les 30 jours ayant suivi l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude chez 3,2 % des patients qui ont reçu la dose de 25 mg/m² et chez 2,1 % des patients qui ont reçu la dose de 20 mg/m². Les effets indésirables qui se sont le plus souvent révélés fatals chez les patients sous cabazitaxel étaient liés à des infections, et ils ont été plus fréquents dans le groupe cabazitaxel à 25 mg/m² (n = 15) que dans le groupe cabazitaxel à 20 mg/m² (n = 8). Les autres effets indésirables qui ont eu une issue fatale au cours des 30 jours ayant suivi l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude chez les patients traités par cabazitaxel étaient les suivants : hémorragie cérébrale, insuffisance respiratoire, iléus paralytique, diarrhée, œdème pulmonaire aigu, coagulation intravasculaire disséminée, insuffisance rénale, mort subite, arrêt cardiaque, accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique et syndrome cardio-rénal.

Tableau 2 – Incidence des effets indésirables* observés chez ≥ 5 % des patients ayant reçu du cabazitaxel à raison de 20 ou 25 mg/m² en association avec de la prednisone durant l'étude PROSELICA

| Principales classes – Organes ou système Terme privilégié | Cabazitaxel à 20 mg/m ² toutes les 3 semaines en association avec la prednisone à raison de 10 mg par jour n = 580 | | Cabazitaxel à 25 mg/m ² toutes les 3 semaines en association avec la prednisone à raison de 10 mg par jour n = 595 | |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| | Grades 1 à 4 n (%) | Grade 3 ou 4 n (%) | Grades 1 à 4 n (%) | Grade 3 ou 4 n (%) |
| Troubles hématologiques et lymphatiques | | | | |
| Neutropénie fébrile | 12 (2 %) | 12 (2 %) | 55 (9 %) | 55 (9 %) |
| Neutropénie [†] | 18 (3 %) | 14 (2 %) | 65 (11 %) | 57 (10 %) |

Cabazitaxel For Injection

| Principales classes – Organes ou système Terme privilégié | Cabazitaxel à 20 mg/m ² toutes les 3 semaines en association avec la prednisone à raison de 10 mg par jour <i>n</i> = 580 | | Cabazitaxel à 25 mg/m ² toutes les 3 semaines en association avec la prednisone à raison de 10 mg par jour <i>n</i> = 595 | |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| | Grades 1 à 4 <i>n</i> (%) | Grade 3 ou 4 <i>n</i> (%) | Grades 1 à 4 <i>n</i> (%) | Grade 3 ou 4 <i>n</i> (%) |
| Infections et infestations | | | | |
| Infection urinaire [‡] | 43 (7 %) | 12 (2 %) | 66 (11 %) | 14 (2 %) |
| Infection neutropénique [§] | 15 (3 %) | 13 (2 %) | 42 (7 %) | 36 (6 %) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | | |
| Diminution de l'appétit | 76 (13 %) | 4 (0,7 %) | 110 (19 %) | 7 (1 %) |
| Troubles du système nerveux | | | | |
| Dysgueusie | 41 (7 %) | 0 | 63 (11 %) | 0 |
| Neuropathie sensitive périphérique | 38 (7 %) | 0 | 63 (11 %) | 4 (0,7 %) |
| Étourdissements | 24 (4 %) | 0 | 32 (5 %) | 0 |
| Céphalées | 29 (5 %) | 1 (0,2 %) | 24 (4 %) | 1 (0,2 %) |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | | | |
| Dyspnée | 30 (5 %) | 5 (0,9 %) | 46 (8 %) | 4 (0,7 %) |
| Toux | 34 (6 %) | 0 | 35 (6 %) | 0 |
| Troubles digestifs | | | | |
| Diarrhée | 178 (31 %) | 8 (1 %) | 237 (40 %) | 24 (4 %) |
| Nausées | 142 (25 %) | 4 (0,7 %) | 191 (32 %) | 7 (1 %) |
| Vomissements | 84 (15 %) | 7 (1,2 %) | 108 (18 %) | 8 (1 %) |
| Constipation | 102 (18 %) | 2 (0,3 %) | 107 (18 %) | 4 (0,7 %) |
| Douleurs abdominales | 34 (6 %) | 3 (0,5 %) | 52 (9 %) | 7 (1 %) |
| Stomatite | 27 (5 %) | 0 | 30 (5 %) | 2 (0,3 %) |
| Troubles de la peau et du tissu sous-cutané | | | | |
| Alopécie | 15 (3 %) | 0 | 36 (6,1 %) | 0 |
| Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs | | | | |
| Dorsalgies | 64 (11 %) | 5 (0,9 %) | 83 (14 %) | 7 (1 %) |
| Douleurs osseuses | 46 (8 %) | 10 (2 %) | 50 (8 %) | 13 (2 %) |
| Arthralgie | 49 (8 %) | 3 (0,5 %) | 41 (7 %) | 5 (0,8 %) |
| Douleurs aux extrémités | 30 (5 %) | 1 (0,2 %) | 41 (7 %) | 3 (0,5 %) |
| Troubles rénaux et urinaires | | | | |
| Hématurie | 82 (14 %) | 11 (2 %) | 124 (21 %) | 25 (4 %) |
| Dysurie | 31 (5 %) | 2 (0,3 %) | 24 (4 %) | 0 |
| Troubles généraux et problèmes au point de perfusion | | | | |
| Fatigue | 143 (25 %) | 15 (3 %) | 161 (27 %) | 22 (4 %) |

| Principales classes – Organes ou système Terme privilégié | Cabazitaxel à 20 mg/m ² toutes les 3 semaines en association avec la prednisone à raison de 10 mg par jour <i>n</i> = 580 | | Cabazitaxel à 25 mg/m ² toutes les 3 semaines en association avec la prednisone à raison de 10 mg par jour <i>n</i> = 595 | |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| | Grades 1 à 4 <i>n</i> (%) | Grade 3 ou 4 <i>n</i> (%) | Grades 1 à 4 <i>n</i> (%) | Grade 3 ou 4 <i>n</i> (%) |
| Asthénie | 89 (15 %) | 11 (2 %) | 117 (20 %) | 12 (2 %) |
| Œdème périphérique | 39 (7 %) | 1 (0,2 %) | 53 (9 %) | 1 (0,2 %) |
| Pyrexie | 27 (5 %) | 1 (0,2 %) | 38 (6 %) | 1 (0,2 %) |
| Investigations | | | | |
| Perte de poids | 24 (4 %) | 1 (0,2 %) | 44 (7 %) | 0 |
| Lésion, intoxication et complications liées aux interventions | | | | |
| Technique d'utilisation du médicament inappropriée | 2 (0,3 %) | 0 | 32 (5 %) | 0 |

* Grade établi selon la version 4.03 des CTCAE du NCI

† D'après les manifestations indésirables signalées

‡ Englobe les infections urinaires causées par un staphylocoque, les infections urinaires bactériennes, les infections urinaires fongiques et la septicémie urinaire

§ Englobe la septicémie neutropénique

Tableau 3– Incidence des anomalies dans les résultats hématologiques chez les patients ayant reçu du cabazitaxel à raison de 20 ou 25 mg/m² en association avec de la prednisone dans le cadre de l'étude PROSELICA

| Anomalies dans les résultats | Cabazitaxel à raison de 20 mg/m ² toutes les 3 semaines en association avec la prednisone à raison de 10 mg par jour <i>n</i> = 577 | | Cabazitaxel à raison de 25 mg/m ² toutes les 3 semaines en association avec la prednisone à raison de 10 mg par jour <i>n</i> = 590 | |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| | Grades 1 à 4 <i>n</i> (%) | Grade 3 ou 4 <i>n</i> (%) | Grades 1 à 4 <i>n</i> (%) | Grade 3 ou 4 <i>n</i> (%) |
| Neutropénie | 384 (67 %) | 241 (42 %) | 522 (89 %) | 432 (73 %) |
| Anémie | 576 (99,8 %) | 57 (10 %) | 588 (99,7 %) | 81 (14 %) |
| Leucopénie | 461 (80 %) | 167 (29 %) | 560 (95 %) | 351 (60 %) |
| Thrombocytopénie | 202 (35 %) | 15 (3 %) | 251 (43 %) | 25 (4 %) |

En tout, 420 des 595 patients traités par le cabazitaxel à 25 mg/m² durant l'étude EFC11785 sur le traitement du cancer de la prostate étaient âgés de 65 ans ou plus. Les effets indésirables (tous grades confondus) ayant été signalés à une fréquence au moins 5 % plus élevée chez les patients de 65 ans ou plus que chez les patients plus jeunes étaient la diarrhée (42,9 % vs 32,6 %), la fatigue (30,2 % vs 19,4 %), l'asthénie (22,4 % vs 13,1 %), la constipation (20,2 % vs 12,6 %), la neutropénie clinique (12,9 % vs 6,3 %), la neutropénie fébrile (11,2 % vs 4,6 %) et la dyspnée (9,5 % vs 3,4 %).

Sur les 580 patients traités par le cabazitaxel à 20 mg/m², ils étaient 402 à avoir 65 ans ou plus. Les effets indésirables (tous grades confondus) ayant été signalés à une fréquence au moins 5 % plus élevée chez les patients de 65 ans ou plus que chez les patients plus jeunes étaient la diarrhée (34,3 % vs 22,5 %), la fatigue (27,6 % vs 18,0 %), la diminution de l'appétit (15,4 % vs 7,9 %), les dorsalgies (12,9 % vs 6,7 %) et la dysgueusie (8,7 % vs 3,4 %).

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Troubles du système digestif : Des cas de colite, d'entérocolite, de gastrite et d'entérocolite neutropénique ont été observés. Des cas d'hémorragie digestive, de perforation gastro-intestinale, d'iléus et d'occlusion intestinale ont également été signalés.

Troubles de l'appareil respiratoire : On a rapporté des cas de pneumonie ou de pneumonite interstitielle, de maladie pulmonaire interstitielle et de syndrome de détresse respiratoire aiguë, y compris des cas dont l'issue était fatale (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire).

Troubles rénaux et urinaires : Cas de cystite due au phénomène de rappel après radiothérapie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).

Troubles vasculaires : Des cas d'événements thromboemboliques veineux, notamment d'embolie pulmonaire, ont été signalés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le cabazitaxel est métabolisé en grande partie dans le foie (≥ 95 %), principalement par l'isoenzyme CYP3A4 (80 à 90 %). Par conséquent, les médicaments concomitants qui sont de puissants inducteurs ou inhibiteurs de la CYP3A devraient être évités et la prudence est de mise chez les patients prenant des médicaments connus pour être métabolisés principalement par la CYP3A de façon concomitante (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Aperçu

Des études *in vitro* ont montré que le cabazitaxel est principalement métabolisé par l'entremise de la CYP3A. Le métabolisme du CABAZITAXEL POUR INJECTION est modifié par l'administration concomitante de composés qui sont connus comme étant de puissants inhibiteurs de la CYP3A (p. ex., le kétoconazole, l'itraconazole, la clarithromycine, l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir et le voriconazole) ou de puissants inducteurs de la CYP3A (p. ex., la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne).

La coadministration avec de puissants inhibiteurs de la CYP3A doit être évitée car ceux-ci peuvent augmenter l'exposition au cabazitaxel (voir la section Interactions médicament- médicament ci-dessous).

La coadministration avec de puissants inducteurs de la CYP3A doit être évitée, car ceux-ci peuvent diminuer l'exposition au cabazitaxel.

Selon une étude clinique sur les interactions médicamenteuses, le cabazitaxel (25 mg/m² administré par perfusion unique d'une heure) ne modifie pas les concentrations plasmatiques du midazolam, un substrat d'investigation de la CYP3A. Par conséquent, les doses thérapeutiques de CABAZITAXEL POUR INJECTION administrées en concomitance avec les substrats de la CYP3A ne devraient pas avoir d'effets cliniques sur les patients.

Toutefois, il n'y a pas de risque d'inhibition en présence de médicaments qui sont des substrats d'autres isoenzymes CYP (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 et 2D6) ni de risque d'induction, par le CABAZITAXEL POUR INJECTION, de médicaments qui sont des substrats des isoenzymes CYP1A, CYP2C9 et CYP3A.

Le cabazitaxel n'a pas inhibé, *in vitro*, les protéines de résistance multiple aux médicaments 1 et 2 (MRP1 et MRP2) ou le transporteur de cations organiques (OCT1). Le cabazitaxel a inhibé le transport de la glycoprotéine P (gpP) (digoxine, vinblastine), de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) (méthotrexate) et des polypeptides transportant les anions organiques (OATP1B3) (CCK8) à des concentrations au moins 15 fois plus élevées que celles qu'on a observées en clinique tandis qu'il a inhibé le transport des OATP1B1 (estradiol-17β-glucuronide) à des concentrations seulement cinq fois supérieures à celle observée en clinique.

Aussi les interactions *in vivo* avec les substrats des MRP, d'OCT1, de la gpP, du BCRP et du transporteur OATP1B3 sont improbables à une dose de 25 mg/m². L'étude *in vitro* a démontré que le risque d'interaction avec les substrats des OATP1B1 (p. ex. statines, valsartan, répaglinide) est possible *in vivo* à une dose de 25 mg/m². Le risque d'interaction avec le transporteur OATP1B1 pourrait être limité à la durée de la perfusion (1 heure) et jusqu'à 20 minutes après la fin de la perfusion. Toutefois, ceci n'a pas été confirmé par une étude sur les interactions médicamenteuses *in vivo*.

Interactions médicament-médicament

Administrée à raison de 10 mg par jour, la prednisone / prednisolone n'a pas modifié le comportement pharmacocinétique du cabazitaxel.

L'administration répétée de kétoconazole (400 mg une fois par jour), un puissant inhibiteur de la CYP3A, a entraîné une diminution de 20 % de la clairance du cabazitaxel, correspondant à une augmentation de 25 % de l'ASC. L'administration concomitante d'aprépitant, un inhibiteur modéré de la CYP3A, n'a eu aucun effet sur la clairance du cabazitaxel ou l'exposition à cette substance.

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

Le cabazitaxel n'a pas inhibé *in vitro* la principale voie de biotransformation de la warfarine en 7-hydroxywarfarine, processus qui est assuré par la CYP2C9. On ne s'attend donc pas à ce que le cabazitaxel modifie le comportement pharmacocinétique de la warfarine *in vivo*.

Vaccination

L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués à des patients qui présentent un déficit immunitaire dû à la chimiothérapie peut provoquer des infections graves ou mortelles. Il faut éviter

d'administrer un vaccin vivant atténué aux patients qui reçoivent du cabazitaxel. Les vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés, mais la réponse à ces vaccins peut être diminuée.

Interactions médicament-aliment

On n'a pas déterminé les interactions du médicament avec les aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

On n'a pas déterminé les interactions du médicament avec les herbes médicinales.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

On n'a pas déterminé les interactions du médicament avec les résultats des épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- L'usage du CABAZITAXEL POUR INJECTION doit être réservé aux services spécialisés dans l'administration d'agents cytotoxiques, et ce médicament ne doit être administré que par un professionnel de la santé ayant la compétence et l'expérience requises pour employer des antinéoplasiques (voir la rubrique Administration, ci-dessous, et la section INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION).
- La perfusion devrait être précédée d'une prémédication.

On devrait administrer au patient les médicaments ci-dessous par voie intraveineuse avant chaque perfusion de CABAZITAXEL POUR INJECTION dans le but de réduire l'incidence et la gravité des réactions d'hypersensibilité :

- antihistaminique (diphenhydramine à 25 mg ou l'équivalent);
- corticostéroïde (dexaméthasone à 8 mg ou l'équivalent); et
- antagoniste H₂ (ranitidine ou l'équivalent) (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Une prophylaxie antiémétique par voie orale ou intraveineuse est recommandée, au besoin.

- Des modifications posologiques peuvent s'imposer en présence de neutropénie, de neutropénie fébrile, de diarrhée ou de neuropathie périphérique (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique).
- Afin de réduire le risque de complications neutropéniques (neutropénie fébrile ou prolongée, ou infection neutropénique) ou de prendre ces dernières en charge, on peut prescrire aux patients traités par le CABAZITAXEL POUR INJECTION un G-CSF à titre prophylactique,

conformément aux recommandations de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) ou de l'établissement traitant (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin).

- Au besoin, on peut également prescrire des antibiotiques.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie recommandée

La posologie recommandée de CABAZITAXEL POUR INJECTION est de 20 mg/m², dose administrée en perfusion intraveineuse de 1 heure, toutes les 3 semaines, en association avec de la prednisonne (ou de la prednisolone) par voie orale à raison de 10 mg par jour tout au long du traitement par le CABAZITAXEL POUR INJECTION (voir la section ESSAIS CLINIQUES, Étude EFC11785 [étude PROSELICA]).

La dose de 25 mg/m² peut être utilisée chez certains patients; cette décision est laissée à la discrétion du médecin traitant (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES et ESSAIS CLINIQUES, Étude EFC6193 [étude TROPIC]).

Ajustements posologiques

On doit ajuster la posologie du médicament en présence des effets indésirables ci-après.

Tableau 4 – Ajustements posologiques recommandés en cas d'effet indésirable de CABAZITAXEL POUR INJECTION

| Effet indésirable | Ajustement posologique |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neutropénie de grade ≥ 3 prolongée (plus de 1 semaine), malgré un traitement approprié, notamment par le G-CSF | Retarder le traitement jusqu'à ce que le nombre de polynucléaires neutrophiles soit $> 1\,500$ cellules/mm ³ , puis réduire la dose de CABAZITAXEL POUR INJECTION d'un palier. |
| Neutropénie fébrile ou infection neutropénique | Retarder le traitement jusqu'à ce qu'il y ait amélioration ou disparition du problème, et jusqu'à ce que le nombre de polynucléaires neutrophiles soit > 1500 cellules/mm ³ , puis réduire la dose de CABAZITAXEL POUR INJECTION d'un palier. |
| Diarrhée de grade ≥ 3 ou diarrhée persistante malgré un traitement adéquat et une rééquilibration hydroélectrolytique | Retarder le traitement jusqu'à ce qu'il y ait amélioration ou disparition du problème, puis réduire la dose de CABAZITAXEL POUR INJECTION d'un palier. |
| Neuropathie périphérique de grade > 2 | Retarder le traitement jusqu'à ce qu'il y ait amélioration, puis envisager une réduction de la dose d'un palier. |

Les patients qui reçoivent 20 mg/m² de CABAZITAXEL POUR INJECTION et chez lesquels une réduction de la dose s'impose devront réduire leur dose à 15 mg/m² (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Les patients qui reçoivent 25 mg/m² de CABAZITAXEL POUR INJECTION et chez lesquels une réduction de la dose s'impose devront réduire leur dose à 20 mg/m². Une deuxième réduction de la dose à 15 mg/m² peut être envisagée (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Populations particulières

Enfants (< 18 ans) : Peu de données portent sur l'utilisation du cabazitaxel chez les patients pédiatriques. L'innocuité et l'efficacité du cabazitaxel chez l'enfant n'ont pas été établies (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : On ne recommande pas d'ajustement posologique particulier lors de l'utilisation de CABAZITAXEL POUR INJECTION chez un patient âgé (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Populations particulières, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

Insuffisance hépatique

Le cabazitaxel subit un métabolisme étendu dans le foie.

- Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1 et ≤ 1,5 × la limite supérieure de la normale (LSN) ou AST > 1,5 × la LSN), il convient de réduire la dose de CABAZITAXEL POUR INJECTION à 20 mg/m². La prudence et une surveillance attentive de l'innocuité s'imposent si l'on doit administrer du CABAZITAXEL POUR INJECTION à des patients atteints d'insuffisance hépatique légère.
- Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale > 1,5 et ≤ 3,0 × la LSN), la dose maximale tolérée était de 15 mg/m². Si on envisage d'administrer le médicament à des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, la dose de cabazitaxel ne doit pas dépasser 15 mg/m². Cependant, on ne dispose que d'une quantité limitée de données à ce sujet et on ne connaît pas l'efficacité du cabazitaxel à cette dose. Il convient de traiter les patients avec prudence et de les surveiller attentivement pendant le traitement.
- L'emploi de CABAZITAXEL POUR INJECTION est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (bilirubine totale > 3 × la LSN) (voir les sections CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

Insuffisance rénale

Le cabazitaxel est excrété en très faible quantité par le rein. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en cas d'insuffisance rénale ne nécessitant pas d'hémodialyse. On ne dispose que de peu de données au sujet des patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal (CL_{CR} < 15 mL/min/1,73 m²); aussi, en raison de leur maladie, doit-on traiter ces patients avec prudence et les surveiller de près pendant le traitement (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

Utilisation concomitante de médicaments

L'utilisation concomitante de médicaments qui sont des inducteurs de la CYP3A ou des inhibiteurs puissants de la CYP3A doit être évitée (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Administration

- Une fois diluée (voir le procédé de dilution en deux étapes décrit ci-après), la solution de CABAZITAXEL POUR INJECTION, à la température ambiante, doit être administrée par perfusion intraveineuse de 1 heure.
- Administrer le produit à l'aide d'un filtre intégré avec pores de 0,22 micromètre de diamètre nominal (également appelé 0,2 micromètre).
- Ne pas préparer ni administrer la solution pour perfusion à l'aide de contenants en PVC ni de dispositif à perfusion en polyuréthane.

On doit utiliser la solution pour perfusion de CABAZITAXEL POUR INJECTION dès qu'elle est prête. Cependant, elle peut se conserver un certain temps dans des conditions particulières, décrites à la section STABILITÉ ET CONSERVATION.

- Se reporter également à la section INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.

Dilution (procédé en deux étapes)

Lisez attentivement la TOTALITÉ de cette section avant d'effectuer les étapes de mélange et de dilution. Le CABAZITAXEL POUR INJECTION requiert DEUX dilutions avant administration. Suivez les instructions de préparation décrites ci-dessous.

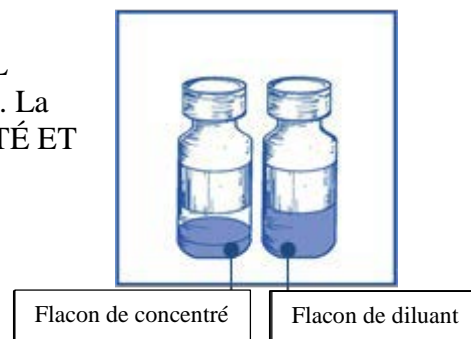
Remarque : Le flacon de solution concentré de CABAZITAXEL POUR INJECTION à 60 mg/1,5 ml (volume de remplissage : 73,2 mg de cabazitaxel/1,83 ml) et le flacon de diluant (volume de remplissage : 5,67 ml) contiennent tous les deux un trop-plein destiné à compenser la perte de liquide survenant lors de la préparation. Ce trop-plein permet d'obtenir une solution contenant 10 mg/ml de CABAZITAXEL POUR INJECTION après la dilution initiale de la solution concentrée avec la TOTALITÉ du contenu du flacon de diluant fourni (voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

Préparer la solution pour perfusion selon le procédé en deux étapes décrit ci-après et en observant les règles de l'asepsie.

1^{re} étape : Dilution initiale de la solution concentrée de CABAZITAXEL POUR INJECTION à 60 mg/1,5 mL au moyen du diluant fourni

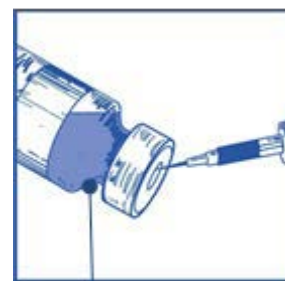
Étape 1.1

Inspectez visuellement le flacon de concentré de CABAZITAXEL POUR INJECTION à 60 mg/1,5 mL et le flacon de diluant fourni. La solution concentrée devrait être limpide (voir la section STABILITÉ ET CONSERVATION).



Étape 1.2

En utilisant une seringue munie d'une aiguille, prélevez de façon aseptique la TOTALITÉ du contenu du flacon de diluant fourni en retournant partiellement le flacon.

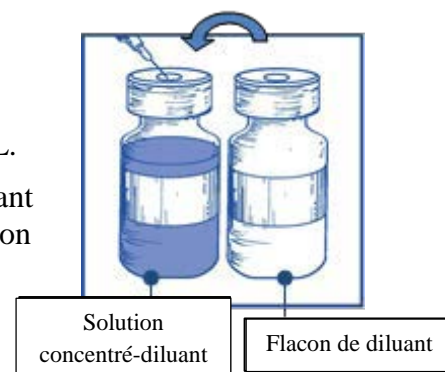


Étape 1.3

Injectez la TOTALITÉ du contenu de la seringue dans le flacon de concentré de CABAZITAXEL POUR INJECTION à 60 mg/1,5 mL.

Afin de limiter autant que possible la formation de mousse en injectant le diluant, dirigez l'aiguille sur la paroi interne du flacon de la solution concentrée et injectez lentement.

Une fois reconstituée, la solution obtenue contient 10 mg/ml de CABAZITAXEL POUR INJECTION.



Étape 1.4

Retirez la seringue et l'aiguille et mélangez manuellement et délicatement en retournant le flacon plusieurs fois pendant au moins 45 secondes, soit jusqu'à l'obtention d'une solution limpide et homogène. Ne pas agiter.



Étape 1.5

Laisser reposer cette solution pendant quelques minutes (environ 5 minutes) pour que la mousse se dissipe, et s'assurer que la solution est limpide et homogène. Il est normal que la mousse persiste après cette étape. Il n'est pas nécessaire d'attendre que la mousse soit entièrement disparue pour continuer la préparation.



Cette solution concentré-diluant contient 10 mg/mL de CABAZITAXEL POUR INJECTION (au moins 6 mL de volume injectable). Elle doit être soumise immédiatement (dans l'heure) à la deuxième étape du procédé de dilution.

La solution demeure stable pendant 1 heure à la température ambiante (15 °C à 30 °C) (voir la section STABILITÉ ET CONSERVATION).

On peut avoir besoin de plus d'un flacon de la solution préalablement diluée pour administrer la dose prescrite.

Jeter toute portion inutilisée.

2^e étape : Préparation de la solution pour perfusion

Étape 2.1

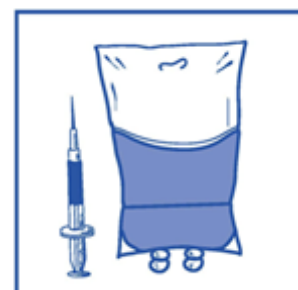
Prélevez de façon aseptique le volume requis de la solution CABAZITAXEL POUR INJECTION préalablement diluée (10 mg/mL de CABAZITAXEL POUR INJECTION), avec une seringue graduée munie d'une aiguille. Comme la mousse peut persister sur la paroi interne du flacon de cette solution à la suite de la préparation décrite à l'étape 1, il est préférable de placer l'aiguille de la seringue au milieu de la solution lors du prélèvement.



A titre d'exemple, une dose de 45 mg de CABAZITAXEL POUR INJECTION nécessiterait 4,5 ml de la solution préalablement diluée préparée selon les modalités de l'étape 1. On peut avoir besoin de plus d'un flacon de la solution préalablement diluée pour administrer la dose prescrite.

Étape 2.2

Injectez dans un contenant stérile exempt de PVC renfermant une solution de dextrose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 %. La concentration de la solution pour perfusion doit se situer entre 0,10 mg/mL et 0,26 mg/mL.



Étape 2.3

Retirer la seringue et l'aiguille, puis mélanger le liquide pour perfusion en faisant tourner délicatement le sac ou le flacon de perfusion.



Étape 2.4

Comme dans le cas de tout produit administré par voie parentérale, il faut inspecter visuellement la solution avant la perfusion pour y déceler la présence de particules ou un changement de couleur. Jeter toute solution qui n'est pas limpide ou qui contient des particules.



Après la dilution finale dans le sac ou le flacon de perfusion, la solution peut être conservée jusqu'à 8 heures à la température ambiante (la perfusion de 1 heure doit être prise en compte dans ce délai). On a démontré que les propriétés chimiques et physiques de la solution pour perfusion réfrigérée demeuraient stables pendant 48 heures (la perfusion de 1 heure doit être prise en compte et effectuée à température ambiante) (voir la section STABILITÉ ET CONSERVATION).

Jeter toute portion inutilisée.

Tableau 5 – Procédé de dilution en deux étapes

| Étape | Taille du flacon | Volume de diluant à ajouter au flacon | Volume disponible approximatif | Concentration nominale par mL |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1^{ère} étape Dilution initiale | Solution concentrée CABAZITAXEL POUR INJECTION à 60 mg/1,5 mL | TOUT le contenu du flacon de diluant fourni | Au moins 6 mL de volume injectable | 10 mg/mL de cabazitaxel |
| 2^e étape Préparation de la solution pour perfusion | Solution préalablement diluée 10 mg/mL de cabazitaxel (au moins 6 mL de volume injectable) | Solution de dextrose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 % pour perfusion | Fonction de la dose | La concentration de la solution pour perfusion doit se situer entre 0,10 mg/mL et 0,26 mg/mL. |

Incompatibilité / Compatibilité

- On doit toujours diluer la solution concentrée de CABAZITAXEL POUR INJECTION à 60 mg/1,5 mL avec TOUT le contenu du flacon de diluant fourni avant de l'ajouter à la solution pour perfusion.
- Le CABAZITAXEL POUR INJECTION ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.
- Le CABAZITAXEL POUR INJECTION contient du polysorbate 80, substance qui augmente la vitesse d'extraction du phtalate de di(2-éthylhexyle) (DEHP) contenu dans le polychlorure de vinyle (PVC). Par conséquent, on ne doit pas préparer ni administrer le médicament à l'aide de contenants en PVC ni de dispositif à perfusion en polyuréthane.

SURDOSAGE

Signes et symptômes

Une surdose entraînerait vraisemblablement une exacerbation des effets indésirables, notamment de la dépression médullaire (se manifestant par une neutropénie, une anémie, une thrombocytopenie ou une pancytopenie) et des troubles digestifs.

Prise en charge

Il n'existe pas d'antidote connu au CABAZITAXEL POUR INJECTION. En cas de surdosage, on doit admettre le patient dans une unité spécialisée et le surveiller étroitement. On doit administrer un G-CSF à des fins thérapeutiques le plus rapidement possible après la survenue du surdosage. Au besoin, on pourra avoir recours à d'autres mesures pour soulager les symptômes

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le CABAZITAXEL POUR INJECTION appartient à la classe des taxanes. Il est fabriqué par semi-synthèse à partir d'un précurseur provenant des aiguilles d'if.

Le CABAZITAXEL POUR INJECTION est un antinéoplasique qui agit en désorganisant le réseau de microtubules au sein des cellules.

En se fixant à la tubuline, le CABAZITAXEL POUR INJECTION favorise la formation de microtubules à partir de cette dernière, tout en inhibant leur dépolymérisation. Cette action conduit à la stabilisation des microtubules qui, à son tour, a pour effet d'inhiber les fonctions cellulaires de la mitose et de l'interphase.

Pharmacodynamie

Le CABAZITAXEL POUR INJECTION a fait montre d'une activité antitumorale à large spectre contre des tumeurs humaines à un stade avancé greffées à des souris, y compris des glioblastomes intracrâniens humains.

Le CABAZITAXEL POUR INJECTION agit sur des tumeurs sensibles au docétaxel. En outre, le cabazitaxel s'est montré actif dans des modèles tumoraux résistants à la chimiothérapie, y compris au docétaxel.

Pharmacocinétique

On s'est livré à une analyse pharmacocinétique populationnelle chez 170 patients, y compris des sujets porteurs de tumeurs solides à un stade avancé ($n = 69$) ou atteints d'un cancer du sein métastatique ($n = 34$) ou d'un cancer de la prostate métastatique ($n = 67$). Ces patients ont reçu du cabazitaxel à raison de 10 à 30 mg/m² 1 fois toutes les semaines ou toutes les 3 semaines.

Tableau 6 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques du cabazitaxel chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique

| Posologie | C _{max} | t _{1/2} (h) | ASC | Clairance | Volume de distribution |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Administration i.v., en 1 heure, de cabazitaxel à raison de 25 mg/m ² | 226 ng/mL (CV : 107 %) | 95 heures | 991 ng.h/mL (CV : 34 %) | 48,5 L/h (26,4 L/h/m ² chez un patient dont la surface corporelle médiane est de 1,84 m ²) | 4870 L (2640 L/m ² chez un patient dont la surface corporelle médiane est de 1,84 m ²) à l'état d'équilibre |

Absorption :

Après l'administration intraveineuse, en 1 heure, de cabazitaxel à raison de 25 mg/m² à des patients souffrant d'un cancer de la prostate métastatique ($n = 67$), la C_{max} moyenne s'est établie à 226 ng/mL (coefficient de variation [CV] : 107 %) et a été atteinte au terme de la perfusion de 1 heure (T_{max}). L'ASC moyenne a été de 991 ng.h/mL (CV : 34 %).

On n'a pas noté d'écart important de la proportionnalité par rapport à la dose dans l'éventail allant de 10 à 30 mg/m² chez les porteurs de tumeurs solides à un stade avancé ($n = 126$).

Distribution :

Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) s'est établi à 4870 L (2640 L/m² chez un patient dont la surface corporelle médiane est de 1,84 m²).

In vitro, le cabazitaxel s'est lié aux protéines sériques humaines dans une proportion de 89 à 92 %, et cette liaison n'était pas saturable jusqu'à 50 000 ng/mL, ce qui englobe la concentration maximale obtenue lors des essais cliniques. Le cabazitaxel se lie principalement à l'albumine sérique (82,1 %) et aux lipoprotéines humaines (87,9 % pour les HDL, 69,8 % pour les LDL et 55,8 % pour les VLDL). Les ratios de concentration sang-plasma mesurés *in vitro* dans le sang humain ont varié de 0,90 à 0,99, ce qui indique que le cabazitaxel s'est distribué également dans le sang et le plasma.

Métabolisme :

Le cabazitaxel est métabolisé en grande partie dans le foie ($\geq 95\%$), principalement par l'isoenzyme CYP3A4 (80 à 90 %). Le cabazitaxel est le principal composé en circulation dans le plasma humain. On a décelé sept métabolites dans le plasma (dont trois métabolites actifs issus de la O-déméthylation), le principal représentant 5 % de l'exposition à la molécule mère. Quelque 20 métabolites du cabazitaxel sont excrétés dans l'urine et les fèces humaines.

Selon les études *in vitro*, le cabazitaxel peut, à des concentrations cliniquement utiles, inhiber des médicaments qui sont principalement des substrats de l'isoenzyme CYP3A. Le cabazitaxel n'inhibe pas les autres enzymes CYP. De plus, le cabazitaxel n'a pas induit les isoenzymes CYP (CYP1A, CYP2C et CYP3A) *in vitro*.

Excrétion

Après une perfusion intraveineuse de 1 heure de [¹⁴C]-cabazitaxel à raison de 25 mg/m², environ 80 % de la dose a été éliminée en 2 semaines. Le cabazitaxel est principalement éliminé dans les fèces sous forme de nombreux métabolites (76 % de la dose); l'excrétion rénale du cabazitaxel et de ses métabolites représente moins de 3,7 % de la dose (2,3 % sous forme de médicament inchangé dans l'urine).

Après une perfusion intraveineuse d'une heure, les concentrations plasmatiques de cabazitaxel peuvent être décrites par un modèle pharmacocinétique à trois compartiments caractérisés par des phases initiale rapide et intermédiaire avec des demi-vies de 4 minutes et 2 heures respectivement et par une longue phase terminale avec une demi-vie de 95 heures.

Le cabazitaxel a été l'objet d'une clairance plasmatique élevée, soit 48,5 L/h (26,4 L/h/m² pour un patient dont la surface corporelle médiane est de 1,84 m²).

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : Peu de données portent sur l'utilisation du cabazitaxel chez les patients pédiatriques. Le cabazitaxel a été évalué dans le cadre d'un essai multicentrique ouvert de phase I/II mené chez 39 patients pédiatriques au total (d'âge compris entre 4 et 18 ans pour le volet de phase I de l'étude, et entre 3 et 16 ans pour le volet de phase II de l'étude). Le volet de phase II n'a pas démontré l'efficacité du cabazitaxel en monothérapie chez les enfants atteints d'un gliome pontique intrinsèque diffus (DIPG) récurrent ou réfractaire ou d'un gliome de haut grade (HGG).

Personnes âgées : Dans l'étude pharmacocinétique populationnelle, aucune différence significative n'a été observée dans les paramètres pharmacocinétiques du cabazitaxel entre les patients âgés de 65 ans et moins (n=100) et les patients plus âgés (n=70; 57 patients âgés entre 65 et 75 ans et 13 patients âgés de plus de 75 ans) (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières).

Insuffisance hépatique : Le cabazitaxel est principalement éliminé par métabolisme hépatique.

Une étude menée auprès de 43 patients cancéreux atteints d'insuffisance hépatique n'a pas montré

d'influence de l'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1 et $\leq 1,5 \times$ la LSN ou AST $> 1,5 \times$ la LSN) ni modérée (bilirubine totale $> 1,5$ et $\leq 3,0 \times$ la LSN) sur les propriétés pharmacocinétiques du cabazitaxel. Les doses maximales tolérées de cabazitaxel étaient de 20 et de 15 mg/m², respectivement.

Chez 3 patients atteints d'insuffisance hépatique grave (bilirubine totale $> 3 \times$ la LSN), on a observé une diminution de 39 % de la clairance comparativement aux patients atteints d'insuffisance hépatique légère, ce qui indique que l'insuffisance hépatique grave a une certaine incidence sur les paramètres pharmacocinétiques du cabazitaxel. La dose maximale tolérée de cabazitaxel chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave n'a pas été établie.

D'après les données d'innocuité et de tolérabilité, il convient de réduire la dose de cabazitaxel chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. L'emploi du cabazitaxel est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières).

Insuffisance rénale : Le cabazitaxel est excrété en très faible quantité par le rein (2,3 % de la dose). L'analyse pharmacocinétique populationnelle réalisée chez 170 patients, dont 14 étaient atteints d'insuffisance rénale modérée ($30 \text{ mL/min} \leq \text{CL}_{\text{CR}} < 50 \text{ mL/min}$) et 59, d'insuffisance rénale légère ($50 \text{ mL/min} \leq \text{CL}_{\text{CR}} \leq 80 \text{ mL/min}$), a montré que l'insuffisance rénale légère ou modérée n'avait pas d'effet appréciable sur les paramètres pharmacocinétiques du cabazitaxel. Cette observation a été confirmée par une étude de pharmacocinétique comparative menée auprès de patients présentant une tumeur cancéreuse ainsi qu'une fonction rénale normale (8 patients; $\text{CL}_{\text{CR}} > 80 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$), une insuffisance rénale modérée (8 patients; $30 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2 \leq \text{CL}_{\text{CR}} < 50 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$) ou une insuffisance rénale grave (9 patients; $\text{CL}_{\text{CR}} < 30 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$), et qui avaient reçu plusieurs cycles de cabazitaxel au moyen de perfusions intraveineuses uniques d'au plus 25 mg/m² (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières). On ne dispose que de peu de données au sujet des patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal ($\text{CL}_{\text{CR}} < 15 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$); par conséquent, il convient de traiter ces patients avec prudence et de les surveiller attentivement pendant le traitement par le CABAZITAXEL POUR INJECTION.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Avant la dilution

Conserver les flacons intacts à la température ambiante (15 °C à 30 °C). Ne pas les conserver au réfrigérateur.

Après les dilutions

Les modalités de conservation de la solution après la première dilution (1^{re} étape) et de la solution pour perfusion (2^e étape) sont décrites ci-après.

1^{re} étape : Stabilité de la solution dans le flacon après la première dilution :

La solution concentré-diluant (10 mg/mL) obtenue après la première dilution – soit celle de la solution concentrée CABAZITAXEL POUR INJECTION à 60 mg/1,5 mL avec le diluant – doit être utilisée immédiatement. La solution demeure stable pendant 1 heure à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

Jeter toute portion inutilisée.

2^e étape : Stabilité de la solution dans le sac ou le flacon de perfusion :

Après la dilution finale dans le sac ou le flacon de perfusion (dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 %), la solution peut être conservée jusqu'à 8 heures à la température ambiante (15 °C à 30 °C) (la perfusion de 1 heure doit être prise en compte dans ce délai).

On a démontré que les propriétés chimiques et physiques de la solution pour perfusion réfrigérée (2 °C à 8 °C) demeuraient stables pendant 48 heures (la perfusion de 1 heure doit être prise en compte dans ce délai et doit être effectuée à température ambiante).

Jeter toute portion inutilisée.

La solution pour perfusion étant sursaturée, elle peut cristalliser avec le temps. Le cas échéant, on ne doit pas l'utiliser : il faut la jeter.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le CABAZITAXEL POUR INJECTION est un antinéoplasique qui, comme tout autre agent de cette nature, doit être préparé et manipulé avec précaution. Le port de gants est recommandé.

En cas de contact entre la peau et le CABAZITAXEL POUR INJECTION à quelque étape que ce soit de la manipulation, laver immédiatement la région touchée à l'eau savonneuse. En cas de contact avec une muqueuse, laver à fond avec de l'eau sans délai.

Le CABAZITAXEL POUR INJECTION doit être préparé et administré uniquement par des personnes expérimentées dans la manipulation d'agents cytotoxiques. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler ce médicament.

On doit jeter tout produit inutilisé ou déchet en respectant les règlements applicables en la matière.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

Présentation en deux flacons :

- Un flacon de concentré de CABAZITAXEL POUR INJECTION à 60 mg/1,5 mL (40 mg/mL) à usage unique. La solution concentrée est limpide et visqueuse, d'incolore à jaune pâle.
- Un flacon de diluant à usage unique. Le diluant est une solution limpide et incolore.

Composition

Solution concentrée de CABAZITAXEL POUR INJECTION à 60 mg/1,5 mL

- La solution concentrée de CABAZITAXEL POUR INJECTION à 60 mg/1,5 mL contient 60 mg de cabazitaxel (anhydre et sans solvant) et 1,56 g de polysorbate 80 (y compris l'acide citrique ajouté pour ajuster le pH) dans un volume total de 1,5 mL (volume nominal).
- Chaque mL de la solution concentrée contient 40 mg de cabazitaxel (anhydre) et 1,04 g de polysorbate 80.

Diluant

- Le diluant de CABAZITAXEL POUR INJECTION contient de l'éthanol à 13 % (p/p) dans de l'eau pour injection; 4,5 mL (volume nominal).

Note : On a prévu un trop-plein de 23,33 % dans les flacons de concentré de CABAZITAXEL POUR INJECTION à 60 mg/1,5 mL (équivalant à 73,2 mg de cabazitaxel pour un volume de remplissage total de 1,83 mL) et de 27 % dans les flacons de diluant (volume de remplissage total de 5,73 mL).

Tableau 7 – Les volumes nominal et réel pour les flacons de diluant et de concentré de CABAZITAXEL POUR INJECTION

| | Flacon de diluant | Flacon de concentré |
|------------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| Volume nominal | 4,5 mL | 1,5 mL (60 mg de cabazitaxel) |
| Volume réel (de remplissage) | 5,67 mL | 1,83 mL (73,2 mg de cabazitaxel) |

Ce volume de remplissage a été établi lors du développement du CABAZITAXEL POUR INJECTION afin de compenser la perte de liquide pendant la préparation de la solution diluée initiale. Ce trop-plein permet de s'assurer qu'après la dilution avec TOUT le contenu du diluant pour le CABAZITAXEL POUR INJECTION, il y a un volume minimal de mélange initial pouvant être extrait de 6 mL contenant 10 mg/mL, ce qui correspond à la quantité indiquée sur l'étiquette de 60 mg par flacon.

Conditionnement

Un emballage contient (2 flacons) :

- Un flacon de concentré : 1,5 mL (volume nominal) de solution concentrée de CABAZITAXEL POUR INJECTION à 60 mg dans un flacon en verre transparent de 15 mL (type I) muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle gris, scellé par une capsule en aluminium recouverte d'un bouchon rabattable en plastique jaune.
- Un flacon de diluant : 4,5 mL (volume nominal) de diluant dans un flacon en verre transparent de 15 mL (type I) muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle gris, scellé par une capsule en aluminium de couleur or recouverte d'un bouchon rabattable en plastique rouge.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

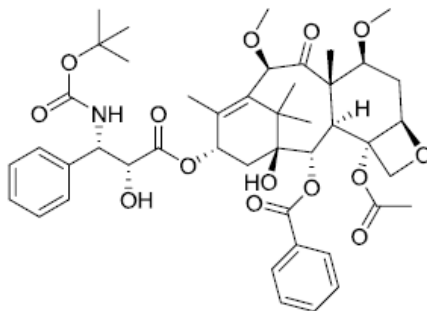
Dénomination commune : Cabazitaxel

Nom chimique : benzoate de (2 α ,5 β ,7 β ,10 β ,13 α)-4-(acetyloxy)-13-
({(2R,3S)3-[(tertbutoxycarbonyl)amino]-2-hydroxy-3-
phenylpropanoyl}oxy)-1-hydroxy-7,10-dimethoxy-9-oxo 5,
20-epoxytax-11-en-2-yl

Formule moléculaire : C₄₅H₅₇NO₁₄

Masse moléculaire : 835,93 g/mL

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

- Poudre blanche blanc cassé
- Aisément soluble dans l'acétone et soluble dans le dichlorométhane et pratiquement insoluble dans l'eau. Soluble dans l'alcool.
- Lipophile

ESSAIS CLINIQUES

Étude EFC6193 (étude TROPIC)

Données démographiques et modalités de l'essai

On a évalué l'efficacité et l'innocuité du cabazitaxel en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le cadre d'un essai ouvert randomisé de phase III, multinational, multicentrique et mené chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (réfractaire à l'hormonothérapie) et déjà soumis à un traitement à base de docétaxel (étude TROPIC, EFC6193)^{1,2}.

Tableau 8 –Résumé des données démographiques des patients de l'étude EFC6193 atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration

| N° de l'essai | Méthodologie de l'essai | Posologie, voie d'administration et durée du traitement | Sujets (n = nombre) | Âge moyen (tranche) | Sexe |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| TROPIC EFC6193 | Étude ouverte de phase III, multinationale, multicentrique avec randomisation | Cabazitaxel à 25 mg/m ² i.v. toutes les 3 semaines pendant un maximum de 10 cycles, avec de la prednisone ou de la prednisolone à 10 mg par jour par voie orale Mitoxanthrone à 12 mg/m ² i.v. toutes les 3 semaines pendant un maximum de 10 cycles, avec de la prednisone ou de la prednisolone à 10 mg par jour par voie orale | Randomisation de 755 patients 378 dans le groupe cabazitaxel 377 dans le groupe mitoxanthrone | 68 ans (tranche : 46-92) dans le groupe cabazitaxel 67 ans (tranche : 47-89) dans le groupe mitoxanthrone | Masculin |

Le paramètre d'efficacité principal était la survie globale (SG). L'objectif était de déceler une baisse de 25 % du taux de risque dans le groupe cabazitaxel par rapport au groupe de comparaison, assortie d'une puissance de 90 % (test bilatéral, alpha = 5 %).

Les paramètres d'évaluation secondaires étaient les suivants :

- Survie sans progression (SSP) (soit l'intervalle entre la randomisation et le premier des événements suivants : progression de la tumeur, du taux d'antigène spécifique de la prostate [PSA] ou de la douleur, ou décès sans égard à la cause);
- Taux de réponse tumorale selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*);
- Progression du taux de PSA (soit une augmentation de ≥ 25 % ou de > 50 % du taux de PSA chez les non-répondeurs et les répondeurs, respectivement);
- Réponse du taux de PSA (baisse d'au moins 50 % du taux sérique de PSA);
- Progression de la douleur (évaluée au moyen de l'échelle PPI [*Present Pain Intensity*] du

questionnaire McGill-Melzack et d'un score reflétant l'utilisation d'analgésiques [AS, pour *Analgesic Score*], et définie comme suit : augmentation de ≥ 1 point du score PPI médian par rapport au score le plus faible, notée lors de 2 visites consécutives espacées de 3 semaines; ou augmentation de ≥ 25 % de l'AS moyen par rapport au score de départ, notée lors de 2 visites consécutives espacées de 3 semaines; ou recours nécessaire à la radiothérapie palliative locale);

- Réponse de la douleur (soit une diminution d'au moins 2 points par rapport au score PPI médian de départ sans hausse concomitante de l'AS, ou une diminution de ≥ 50 % de l'AS par rapport à l'AS moyen de départ sans intensification concomitante de la douleur).

À partir du moment où on décelait une progression ou que le patient entreprenait un autre traitement anticancéreux, des visites de suivi avaient lieu tous les 3 mois jusqu'au décès ou à la clôture de l'étude, et ce, pendant une période maximale de 2 ans.

Au total, 755 patients ont reçu, après randomisation, le cabazitaxel à 25 mg/m² par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pendant un maximum de 10 cycles en association avec de la prednisone ou de la prednisolone à 10 mg par jour par voie orale ($n = 378$), ou de la mitoxantrone à 12 mg/m² par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pendant un maximum de 10 cycles en association avec de la prednisone ou de la prednisolone à 10 mg par jour par voie orale ($n = 377$).

La population de cette étude comprenait des patients de plus de 18 ans atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et déjà traité par du docétaxel; ils souffraient soit d'une maladie mesurable avec progression attestée par les critères RECIST, soit d'une maladie non mesurable avec taux de PSA à la hausse ou apparition de nouvelles lésions, et leur indice de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) variait de 0 à 2. Par ailleurs, les sujets devaient satisfaire aux critères suivants : polynucléaires neutrophiles $> 1500/\text{mm}^3$, plaquettes $> 100\,000/\text{mm}^3$, hémoglobine > 10 g/dL, créatinine $< 1,5$ x la LSN, bilirubine totale < 1 x la LSN, AST / SGOT $< 1,5$ x la LSN et ALT / SGPT $< 1,5$ x la LSN.

Les patients qui avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque ou d'infarctus du myocarde survenu au cours des 6 mois précédents et ceux qui présentaient une arythmie, un angor et/ou une hypertension non contrôlés n'ont pas été admis à l'étude.

Les caractéristiques démographiques, notamment l'âge et la race, et l'indice de performance ECOG (0 à 2), étaient équilibrés entre les groupes. Dans le groupe cabazitaxel, l'âge moyen était de 68 ans (tranche d'âge : 46-92 ans), et la distribution raciale était la suivante : Caucasiens (83,9 %), Asiatiques (6,9 %), Noirs (5,3 %) et autres (4 %).

Dans le groupe cabazitaxel, la maladie était mesurable chez 53,2 % des sujets. Pour ce qui est des traitements et des interventions anticancéreux antérieurs, 25,9 % et 35,4 % des patients avaient déjà été exposés à une radiothérapie à visée curative ou palliative, respectivement, et tous avaient déjà reçu de la chimiothérapie (1, 2 ou ≥ 3 schémas dans une proportion de 68,8 %, de 24,9 % et de 6,3 %, respectivement). La majorité des patients du groupe cabazitaxel (66,7 %) avaient reçu ≥ 450 mg/m² (≥ 6 cycles) de docétaxel, et on avait noté une progression au cours des 6 mois ayant suivi le traitement à base de docétaxel chez 87,5 % des patients.

Tableau 9 – Résumé des caractéristiques initiales et démographiques – Population en IDT

| | MTX+PRE (N = 377) | CBZ+PRED (N = 378) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| Âge, en années | | |
| Médian | 67,0 | 68,0 |
| Minimum | 47 | 46 |
| Maximum | 89 | 92 |
| Âge | | |
| 18 à 64 | 162 (43,0 %) | 133 (35,2 %) |
| 65 à 74 | 145 (38,5 %) | 176 (46,6 %) |
| 75 et plus | 70 (18,6 %) | 69 (18,3 %) |
| Race | | |
| Blanche | 314 (83,3 %) | 317 (83,9 %) |
| Noire | 20 (5,3 %) | 20 (5,3 %) |
| Asiatique/orientale | 32 (8,5 %) | 26 (6,9 %) |
| Autre | 11 (2,9 %) | 15 (4,0 %) |
| Échelle ECOG PS ^a | | |
| 0 ou 1 | 344 (91,2 %) | 350 (92,6 %) |
| 0 | 120 (31,8 %) | 141 (37,3 %) |
| 1 | 224 (59,4 %) | 209 (55,3 %) |
| 2 | 33 (8,8 %) | 28 (7,4 %) |
| ECG | | |
| Normal | 251 (66,6 %) | 268 (70,9 %) |
| Anormal | 98 (26,0 %) | 86 (22,8 %) |
| Manquant | 28 (7,4 %) | 24 (6,3 %) |
| Échocardiographie (fraction d'éjection ventriculaire gauche) % | | |
| Nombre de patients | 243 | 235 |
| Médian | 63,00 | 63,00 |
| Minimum | 50,0 | 38,0 |
| Maximum | 80,0 | 86,0 |
| Ventriculographie isotopique (FEVG) % | | |
| Nombre de patients | 129 | 140 |
| Médian | 63,00 | 62,00 |
| Minimum | 50,0 | 50,2 |
| Maximum | 80,0 | 81,0 |
| PSA (en ng/mL) | | |
| Nombre de patients | 370 | 371 |
| Médian | 127,5 | 143,9 |
| Minimum | 2 | 2 |
| Maximum | 11220 | 7842 |
| Maladie mesurable | | |
| Maladie mesurable | 204 (54,1 %) | 201 (53,2 %) |
| Maladie non mesurable | 173 (45,9 %) | 177 (46,8 %) |
| Étendue de la maladie | | |
| Métastatique | 356 (94,4 %) | 364 (96,3 %) |
| Récurrence loco-régionale | 20 (5,3 %) | 14 (3,7 %) |
| Données manquantes | 1 (0,3 %) | 0 |
| MTX+PRED : Mitoxanthrone + Prednisone/Prednisolone | | |
| CBZ+PRED : Cabazitaxel + Prednisone/Prednisolone | | |
| ^a En vertu du protocole, les patients étaient stratifiés en fonction du score sur l'échelle ECOG PS (0-1 vs 2) | | |

Il y a eu une médiane de 6 cycles dans le groupe cabazitaxel et de 4 cycles dans le groupe mitoxanthrone.

L'intensité médiane relative de la dose se situait à 96,12 % dans le groupe cabazitaxel. On a mis fin au traitement en raison d'effets indésirables chez 18 % des patients ayant reçu le cabazitaxel et 8 % des patients traités par la mitoxanthrone. Dans le groupe cabazitaxel, on a réduit la dose lors de 9,8 % des cycles (12 % des patients), comparativement à 5,1 % des cycles dans le groupe mitoxanthrone (4 % des patients). Dans la majorité des cas, ces diminutions posologiques étaient conformes au protocole (réductions de 20 %). Les traitements ont été retardés chez 28 % des patients sous cabazitaxel (9,2 % des cycles) et 15 % des patients sous mitoxanthrone (7,9 % des cycles). Deux fois plus de patients se sont rendus au terme du traitement (10 cycles) dans le groupe cabazitaxel que dans le groupe mitoxanthrone (29,4 % vs 13,5 %).

Résultats d'étude

On a observé une survie globale significativement plus longue chez les patients traités par le cabazitaxel, le risque de décès ayant été 30 % moins élevé dans ce groupe que dans le groupe mitoxanthrone (risque relatif = 0,70, IC de 95 % [0,59–0,83]) (voir le Tableau 10 et la Figure 1). Après 12 et 18 mois, respectivement, la survie globale s'établissait à 64 % et à 39 % dans le groupe cabazitaxel, contre 53 % et 28 % dans le groupe mitoxanthrone.

Tableau 10 – Efficacité de CABAZITAXEL POUR INJECTION dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (analyse des sujets retenus au début de l'étude) – Paramètre d'évaluation principal (étude EFC6193)

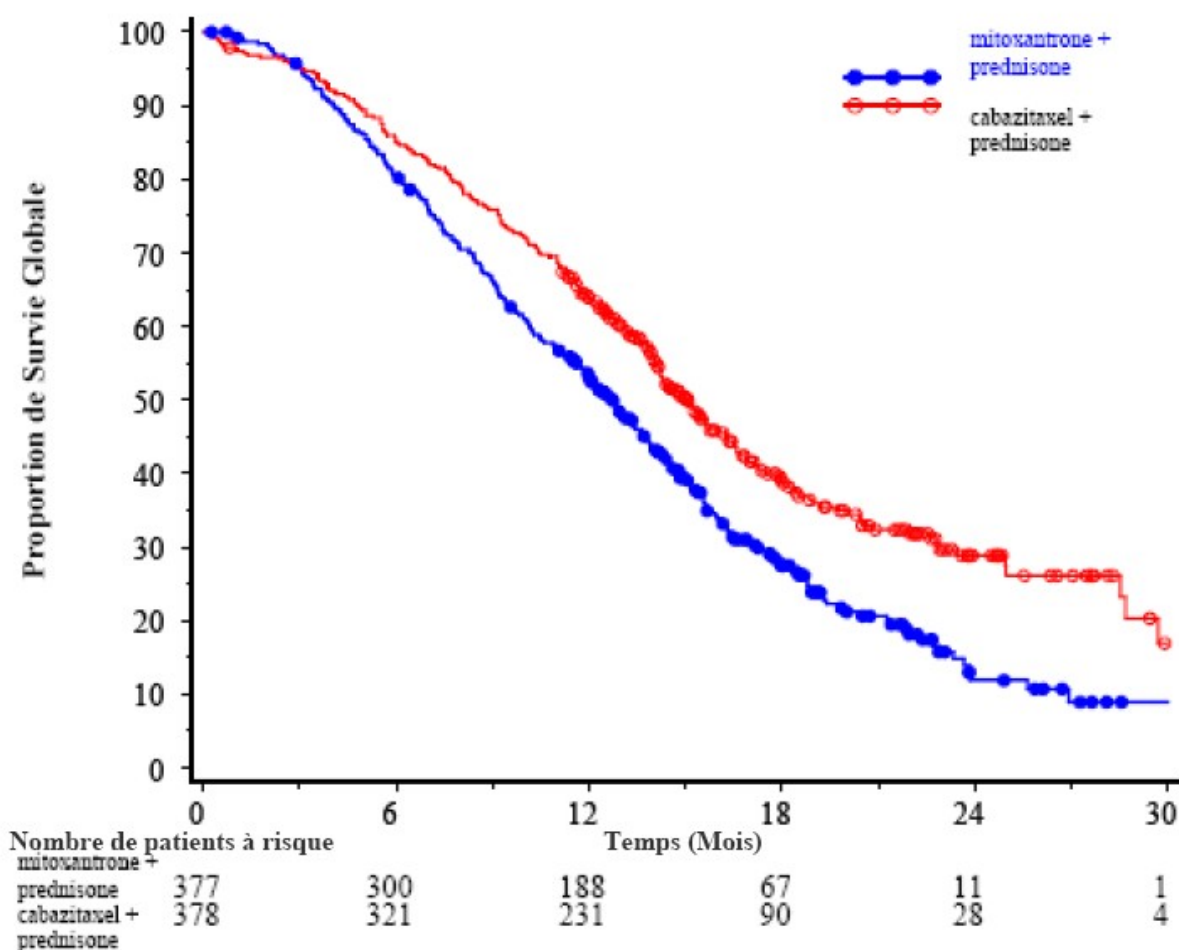
| | Cabazitaxel pour injection + prednisone* n = 378 | Mitoxanthrone + prednisone* n = 377 |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Survie globale | | |
| Nombre de patients décédés (%) | 234 (61,9 %) | 279 (74 %) |
| Survie médiane (en mois) (IC de 95 %) | 15,1 (14,1-16,3) | 12,7 (11,6-13,7) |
| Risque relatif (RR) ¹ (IC de 95 %) | 0,70 (0,59 – 0,83) | |
| Valeur de <i>p</i> | < 0,0001 | |

¹Le risque relatif (RR) a été évalué à l'aide d'un modèle de Cox; le risque relatif est favorable au cabazitaxel s'il est inférieur à 1.

* prednisone ou prednisolone

Un sous-groupe de 59 patients a reçu une dose cumulative antérieure de docétaxel < 225 mg/m² (29 patients du groupe cabazitaxel et 30 patients du groupe mitoxanthrone). On n'a pas relevé de différence significative sur le plan de la survie globale dans ce groupe de patients (risque relatif = 0,96; IC de 95 %, 0,49-1,86).

Figure 1 : Courbes de Survie Globale de Kaplan Meier



On a noté une amélioration de la SSP dans le groupe cabazitaxel par rapport au groupe mitoxanthrone : la SSP médiane (IC de 95 %) s'est, en effet, chiffrée à 2,8 (2,4-3,0) mois chez les patients traités par la cabazitaxel, contre 1,4 (1,4-1,7) mois chez les patients sous mitoxanthrone, et on a obtenu un risque relatif (IC de 95 %) de 0,74 (0,64-0,86), $p < 0,0001$.

Quant au taux de réponse tumorale, il a été significativement plus élevé dans le groupe cabazitaxel que dans le groupe mitoxanthrone, soit 14,4 % (IC de 95 % : 9,6-19,3), comparativement à 4,4 % (IC de 95 % : 1,6-7,2) dans le groupe mitoxanthrone, $p = 0,0005$. L'intervalle médian sans progression tumorale a atteint 8,8 mois (IC de 95 % : 7,4-9,6) dans le groupe cabazitaxel et 5,4 mois (IC de 95 % : 4,7-6,5) dans le groupe mitoxanthrone, $p < 0,0001$.

Les paramètres secondaires relatifs au PSA ont été favorables dans le groupe cabazitaxel. On a noté un intervalle médian sans progression du PSA de 6,4 mois (IC de 95 % : 5,1-7,3) chez les patients sous cabazitaxel, par rapport à 3,1 mois (IC de 95 % : 2,2-4,4) chez les patients sous mitoxanthrone, le tout avec risque relatif de 0,75 (IC de 95 % : 0,63-0,90) et $p = 0,0010$. La réponse selon le taux de PSA s'est établie à 39,2 % dans le groupe cabazitaxel (IC de 95 % : 33,9-44,5) et à 17,8 % dans le

groupe mitoxanthrone (IC de 95 % : 13,7-22,0), $p = 0,0002$. Cela dit, les paramètres relatifs au PSA ne constituent pas des critères de substitution valables dans cette population de patients.

Les scores à l'échelle PPI (*Present Pain Intensity*), permettant d'évaluer l'intervalle sans progression de la douleur et la réponse de la douleur se sont révélés comparables chez l'ensemble des patients; aucun écart statistiquement significatif n'a été observé à ce chapitre entre les 2 groupes de traitement.

Étude EFC11785 (étude PROSELICA)

Dans le cadre d'une étude de noninfériorité de phase III, multicentrique et multinationale, menée en mode ouvert avec randomisation (étude EFC11785), 1200 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, qui avaient déjà suivi un traitement à base de docétaxel, ont reçu, après randomisation, du cabazitaxel à raison de 25 mg/m² ($n = 602$) ou de 20 mg/m² ($n = 598$) toutes les 3 semaines, par voie intraveineuse, pendant un maximum de 10 cycles. Les patients des deux groupes de traitement ont également reçu de la prednisone ou de la prednisolone tous les jours. Le paramètre d'efficacité principal de cette étude était la survie globale (SG) au sein de la population en intention de traiter (IDT). Par définition, la noninfériorité était établie si la dose de 20 mg/m² permettait de maintenir au moins 50 % des bienfaits en matière de SG procurés par la dose de 25 mg/m² comparativement à la mitoxanthrone dans le cadre de l'étude TROPIC.

L'objectif principal de l'étude, qui consistait à démontrer à la noninfériorité de la dose de 20 mg/m² de cabazitaxel par rapport à celle de 25 mg/m², a été atteint (voir le Tableau 11). Le risque relatif observé dans le groupe cabazitaxel à 20 mg/m² par rapport au groupe cabazitaxel à 25 mg/m² était de 1,024. La limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral de 98,89 %, qui s'établissait à 1,184, était inférieure à la marge de noninfériorité de 1,214.

Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse selon le taux de PSA était significativement plus élevé au sein du groupe cabazitaxel à 25 mg/m² (42,9 %) qu'au sein du groupe cabazitaxel à 20 mg/m² (29,5 %). Une augmentation significative du risque de progression du taux de PSA a été observée chez les patients qui ont reçu la dose de 20 mg/m² comparativement à ceux qui ont reçu la dose de 25 mg/m² (risque relatif = 1,195; IC de 95 % : 1,025-1,393).

Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes de traitement en ce qui a trait aux autres paramètres d'évaluation secondaires (SSP, réponse tumorale et réponse de la douleur, progression de la tumeur et de la douleur, et cinq sous-domaines du questionnaire FACT-P).

Tableau 11 – Survie globale dans l'étude EFC11785 visant à comparer le cabazitaxel à 20 mg/m² au cabazitaxel à 25 mg/m² (analyse de la population en IDT) – Paramètre d'efficacité principal

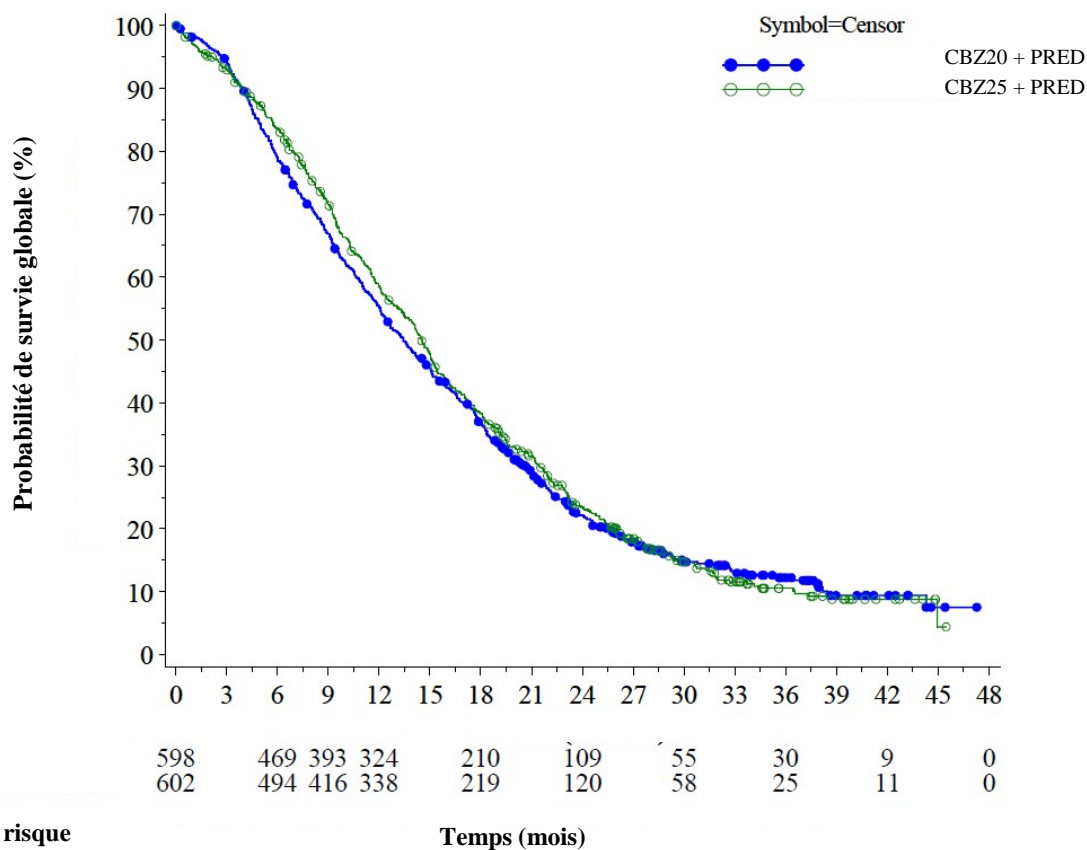
| | CBZ20 + PRED N = 598 | CBZ25 + PRED N = 602 |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Survie globale | | |
| Nombre de décès, n (%) | 497 (83,1 %) | 501 (83,2 %) |
| Survie médiane (IC de 95 %) (mois) | 13,4 (12,19 à 14,88) | 14,5 (13,47 à 15,28) |
| Risque relatif ^a | | |
| Par rapport au groupe CBZ25 + PRED | 1,024 | - |
| Unilatéral de 98,89 % ^b | 1,184 | - |
| LI de l'IC unilatéral de 95 % | 0,922 | - |

CBZ20 : cabazitaxel à 20 mg/m²; CBZ25 : cabazitaxel à 25 mg/m²; PRED : prednisone/prednisolone; IC : intervalle de confiance; LI : limite inférieure; LS : limite supérieure

^a Le risque relatif a été estimé au moyen d'un modèle de régression à risques proportionnels de Cox. Un risque relatif < 1 indique que le risque associé au cabazitaxel à 20 mg/m² est inférieur à celui associé au cabazitaxel à 25 mg/m².

^b Marge de noninfériorité : 1,214

Figure 2 – Courbes de survie globale de Kaplan-Meier (population en IDT) dans l'essai PROSELICA



Nombre de patients à risque
CBZ20 + PRED
CBZ25 + PRED

CBZ20 : cabazitaxel à 20 mg/m²; CBZ25 : cabazitaxel à 25 mg/m²; PRED : prednisone/prednisolone
Symbole = Données censurées

Dans l'étude EFC11785, la dose de 20 mg/m² de cabazitaxel a été associée à un meilleur profil d'innocuité que la dose de 25 mg/m². Le profil d'innocuité de la dose de 25 mg/m² observé dans cette étude était quant à lui comparable à celui observé dans le cadre de l'étude EFC6193 (étude TROPIC), que ce soit le plan qualitatif ou quantitatif (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, 2. Étude EFC11785 [étude PROSELICA]).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le cabazitaxel est un taxane semi-synthétique dérivé de la 10-désacétyl-baccatine III, elle-même extraite des aiguilles de l'if européen.

La tubuline, composante protéique des microtubules, constitue la principale cible des taxanes, telles que le docétaxel et le paclitaxel. Le cabazitaxel est un stabilisateur des microtubules aussi puissant que le docétaxel.

In vivo, le cabazitaxel est aussi puissant que le docétaxel contre les tumeurs sensibles à ce dernier agent. Il fait montre d'une efficacité antitumorale à large spectre contre les tumeurs murines (mélanome B16, côlon C51, sein MA16/C, MA17/A), y compris en présence de maladies mesurables (côlon C38, pancréas P03).

En outre, le cabazitaxel exerce une bonne activité antitumorale contre des tumeurs humaines greffées à des souris nues, et non seulement contre les tumeurs prostatiques DU 145, mais aussi contre d'autres types de tumeurs, telles que les tumeurs du côlon (HCT 116), du poumon (A549), du pancréas (MIA PaCa-2), de la tête et du cou (SR475) ainsi que du rein (Caki-1).

Enfin, le cabazitaxel agit *in vivo* sur des modèles tumoraux peu ou pas sensibles, ou résistants, au docétaxel ou à d'autres agents chimiothérapeutiques. Les modèles en question sont trois tumeurs murines agressives (carcinome pulmonaire de Lewis, adénocarcinome pancréatique P02 et mélanome B16/TXT, modèle tumoral qui présentait, *in vivo*, une résistance acquise au docétaxel) et trois modèles tumoraux humains (côlon HCT-8, estomac GXF-209 et sein UISO BCA-1).

Ajoutons que ce composé traverse la barrière hémato-encéphalique et a fait preuve d'une activité antitumorale appréciable contre le glioblastome intracrânien chez la souris nue.

Absorption

On a étudié le devenir du cabazitaxel chez diverses espèces animales retenues pour l'évaluation toxicologique et pharmacologique du composé. Chez toutes les espèces, l'exposition au cabazitaxel i.v. augmentait avec la dose, sans écart de la proportionnalité par rapport à la dose chez la souris, mais de façon plus marquée que cette proportionnalité chez le rat et le chien. Le sexe n'a eu aucun effet chez le rat et le chien. On n'a pas noté d'accumulation chez la souris, le rat et le chien après cinq administrations quotidiennes, des administrations hebdomadaires ni après l'administration du composé toutes les 3 semaines.

Distribution

Le cabazitaxel s'est lié aux protéines plasmatiques en très grande partie chez la souris (99,3 %) et en grande partie chez le rat (95,5 %), le lapin (91,4 %), le chien (97,1 %) et l'être humain (91,9 %); on n'a pas observé de tendance à la saturation dans un éventail de concentrations allant de 50 à 1000 ng/mL. À des concentrations plus fortes (jusqu'à 50 000 ng/mL), on a noté une tendance à la saturation chez le lapin (plus de 1000 ng/mL), la souris (plus de 5000 ng/mL) et le chien (plus de 10 000 ng/mL), mais pas chez le rat ni chez l'être humain. On a noté une tendance à la saturation chez le lapin (plus de 1000 ng/mL), la souris (plus de 5000 ng/mL) et le chien (plus de 10 000 ng/mL), mais pas chez le rat ni chez l'être humain.

Le cabazitaxel a fait montre d'un volume de distribution élevé chez la souris (2,5 à 3,7 L/kg), la souris porteuse d'une tumeur (8,8 L/kg), le rat (22,7 L/kg) et le chien (3,3 à 14,5 L/kg). Chez les souris, tant porteuses qu'exemptes de tumeur, ainsi que chez les rats, le cabazitaxel s'est distribué rapidement et largement dans la plupart des organes, y compris l'encéphale et la tumeur, sans affinité spécifique envers un organe donné ni envers la mélanine. On a cependant noté une lente élimination de la radioactivité présente dans les testicules des rats. Dans les fœtus de rats, on a observé un faible transfert placentaire de la radioactivité (cabazitaxel à 66 %).

Métabolisme

Les études *in vitro* et *in vivo* ont mis en lumière des voies de biotransformation similaires chez les rongeurs, les chiens et les êtres humains, avec toutefois des différences quantitatives. Le métabolisme comprend des réactions de phase I, notamment l'O-déméthylation, l'hydroxylation sur le groupement t-butyl de la chaîne latérale, suivies d'une cyclisation de la chaîne latérale puis, finalement, du clivage du cabazitaxel qui entraînera la perte du noyau taxane. On a observé diverses combinaisons de ces voies métaboliques. *In vivo*, la molécule mère constituait le principal composé en circulation dans le plasma chez la souris, le rat, le chien et l'être humain (≥ 65 % de la radioactivité totale). Chez toutes les espèces, le métabolisme a éliminé la majeure partie du cabazitaxel, et la molécule mère était quasi absente de l'urine et des fèces ($< 2,5$ % de la dose).

On a trouvé sept métabolites dans le plasma humain, mais pris individuellement, aucun d'entre eux n'était responsable de plus de 10 %, en moyenne, de l'exposition générale à la molécule mère. Tous les métabolites détectés dans le plasma humain ont été retrouvés également dans le plasma et / ou les excréta d'au moins une espèce animale.

Excrétion

Le cabazitaxel a subi une forte clairance plasmatique chez les rats (4,8 L/h/kg) et les chiens (2,5 à 5,3 L/h/kg) et une clairance modérée chez les souris saines (0,9 à 1,1 L/h/kg) et les souris porteuses d'une tumeur (1,7 L/h/kg).

- Après une administration intraveineuse chez la souris, le rat et le chien, la radioactivité a été excrétée principalement dans les fèces par l'intermédiaire de la bile (≥ 87 % de la dose); l'excrétion urinaire a été minime (≤ 4 % de la dose).
- Après une administration intraveineuse de [^{14}C]-cabazitaxel à des rates en lactation, on a décelé une faible radioactivité dans le lait (de 0,23 % à 1,5 % de la dose).

Pharmacologie de l'innocuité cardiovasculaire

Les effets du cabazitaxel sur le système cardiovasculaire ont été évalués chez des chiens mâles anesthésiés au pentobarbitone ($N = 4$ /groupe) au moyen d'une ECG à 12 dérivations standard après l'administration intraveineuse d'une dose unique de cabazitaxel de 0,45 mg/kg (correspondant à

9 mg/m²), d'un excipient (PS80 0,1 %/éthanol 0,04 % dans une solution de glucose à 5 %, correspondant à la concentration de PS80 et d'éthanol administrée aux sujets du groupe cabazitaxel) ou une solution aqueuse de 5 % de glucose, en perfusions de 60 minutes et conformément à un plan d'étude en parallèle. À la fin de la perfusion de 60 minutes, la fréquence cardiaque avait augmenté de 13 bpm dans le groupe de l'excipient et diminué de 29 bpm dans le groupe cabazitaxel; l'intervalle QTc avait augmenté de 12 ms dans le groupe de l'excipient et de 54 ms dans le groupe cabazitaxel.

Des électrocardiogrammes ont été réalisés dans le cadre d'une étude de toxicité comportant l'administration intraveineuse du médicament à des chiens non anesthésiés ($N = 40$) durant 13 cycles à des doses pouvant atteindre 0,5 mg/kg/adm. (10 mg/m²/adm.). On n'a relevé aucun changement lié au composé quant à la fréquence cardiaque, aux intervalles PR et QT (corrigé ou non) ni au complexe QRS pendant toute la durée de l'étude, quelle que soit la dose administrée, même après de multiples perfusions intraveineuses de cabazitaxel.

TOXICOLOGIE

Effets sur le foie

Chez le chien, on a noté une hyperplasie des canalicules biliaires, une nécrose artériolaire ou périartériolaire et / ou une nécrose hépatocellulaire après l'administration d'une dose unique (0,25 mg/kg [5 mg/m²]), de 5 administrations quotidiennes (0,2 mg/kg [4 mg/m²]) et d'une administration hebdomadaire (0,325 mg/kg [6,5 mg/m²]) à des niveaux d'exposition moins élevés que les niveaux d'exposition clinique. Lors d'une étude de 10 cycles chez le rat, on a observé une pigmentation des cellules de Kupffer et une dégénérescence / régénération des canaux biliaires dans le foie à la dose mortelle la plus élevée, soit 10 mg/kg (60 mg/m²).

Neurotoxicité

Dix ou 20 semaines après l'administration d'une dose unique à des souris, on a observé une neurotoxicité périphérique irréversible dont les manifestations histopathologiques étaient une dégénérescence du nerf sciatique et de la racine du nerf lombo-sacré. La dose sans effet observable s'est établie à 15 mg/kg (45 mg/m²) après une administration intraveineuse unique réalisée sur une période de 1 heure.

Chez des souris soumises à une administration intraveineuse unique de 15 mg/kg (45 mg/m²) sur une période de 1 heure, dose considérée comme suffisamment supérieure à l'exposition maximale chez l'être humain, on a noté une neurotoxicité centrale dont les manifestations histopathologiques ont été la nécrose neuronale et / ou l'apparition de vacuoles dans l'encéphale, l'œdème axonal et la dégénérescence de la partie cervicale de la moelle épinière. La dose sans effet observable s'est établie à 10 mg/kg (30 mg/m²) (environ 7 fois l'ASC chez les patients cancéreux traités à la posologie recommandée chez l'être humain) après une administration intraveineuse unique réalisée sur une période de 1 heure.

Troubles oculaires

On a constaté un œdème ou une dégénérescence des fibres cristalliniennes sous-capsulaires au cours d'une étude de toxicologie en 10 cycles menée chez le rat au moyen de doses de 10-20 mg/kg (60-

120 mg/m² [environ 2 fois l'ASC chez les patients cancéreux traités à la posologie recommandée chez l'être humain]). La dose sans effet observable pour ce qui est des lésions cristalliniennes microscopiques s'est établie à 5 mg/kg (30 mg/m² [à peu près l'ASC chez les patients cancéreux traités à la posologie recommandée chez l'être humain]). Ces effets se sont révélés irréversibles après 8 semaines.

Carcinogénèse

On n'a pas mené d'études de longue durée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène du cabazitaxel.

Mutagenèse

Le cabazitaxel s'est révélé dépourvu de pouvoir mutagène lors de l'épreuve de mutation inverse sur bactéries (test d'Ames).

Génotoxicité

Le cabazitaxel ne s'est pas montré clastogène lors d'une épreuve *in vitro* menée sur des lymphocytes humains; il n'a pas provoqué d'aberrations chromosomiques structurales, mais il a accru le nombre de cellules polyploïdes. La substance a également donné lieu à une augmentation des micronoyaux lors de l'épreuve *in vivo* réalisée chez le rat à 0,5, 1 et 1,5 mg/kg. Cela dit, ces effets relèvent de l'activité pharmacologique du composé (inhibition de la dépolymérisation des tubulines) et ont été observés avec d'autres composés dotés du même mode d'action.

Tératogénèse

Des études non cliniques menées sur des rats et des lapins ont montré que le cabazitaxel est embryotoxique, fœtotoxique et abortif. On a administré du cabazitaxel par voie intraveineuse à des rates une fois par jour, du 6^e au 17^e jour de la gestation, et observé des effets toxiques sur l'embryon et le fœtus à des taux d'exposition inférieurs à ceux observés chez les êtres humains recevant des doses cliniquement pertinentes de cabazitaxel (dose de 0,16 mg/kg/jour; de un dixième à un vingtième, environ, de l'ASC chez les patients cancéreux traités à la posologie recommandée chez l'être humain). Plus précisément, on a noté des morts fœtales et une diminution du poids fœtal moyen associée à une ossification tardive du squelette. On a fait des constatations semblables avec le docétaxel et le paclitaxel.

Le cabazitaxel n'a pas entraîné d'anomalies fœtales chez le rat ni le lapin. La substance a cependant franchi la barrière placentaire chez le rat.

Après une administration intraveineuse unique de [¹⁴C]-cabazitaxel à 0,08 mg/kg à des rates en lactation, on a retrouvé moins de 1,5 % de la dose dans le lait maternel sur une période de 24 heures.

Effet sur la fertilité

Le cabazitaxel n'a pas eu d'effet délétère sur la capacité d'accouplement ni sur la fertilité de rats mâles traités à raison de 0,05, 0,1 et 0,2 mg/kg/jour. Toutefois, lors d'études de toxicité comportant

Cabazitaxel For Injection

l'administration de doses répétées, on a observé une dégénérescence des vésicules séminales et une atrophie des tubules séminifères des testicules chez des rats qui avaient reçu du cabazitaxel par voie intraveineuse à raison de 5 mg/kg (à peu près l'ASC chez les patients cancéreux traités à la posologie recommandée chez l'être humain) ainsi qu'une dégénérescence testiculaire minime chez des chiens (nécrose unicellulaire épithéliale minime dans l'épididyme) traités à raison de 0,5 mg/kg (environ le dixième de l'ASC chez les patients cancéreux traités à la posologie recommandée chez l'être humain). Les taux d'exposition chez les animaux ont été similaires ou inférieurs à ceux observés chez les êtres humains recevant des doses cliniquement pertinentes de cabazitaxel.

Phototoxicité

Compte tenu du spectre d'absorption ultraviolet du cabazitaxel (aucune absorption dans la plage de 290 à 700 nm), aucune étude de phototoxicité n'a été réalisée.

RÉFÉRENCES

1. Sartor AO. Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel: Final results of a multinational phase III trial (TROPIC). Congrès : 2010 Genitourinary Cancers Symposium, San Francisco, Californie. Résumé n° 9.
2. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* 2010; 376(9747):1147-54.
3. Monographie de produit, Jevtana^{MD}, Sanofi-Aventis Canada Inc., Numéro de contrôle : 198555, Date de révision : le 7 septembre 2017.

Cabazitaxel For Injection

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr CABAZITAXEL POUR INJECTION
Norme du fabricant

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation du CABAZITAXEL POUR INJECTION pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet du CABAZITAXEL POUR INJECTION. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

On administre le CABAZITAXEL POUR INJECTION en association avec de la prednisone ou de la prednisolone pour traiter les patients atteints d'un cancer de la prostate avec métastases qui ont déjà reçu un traitement anticancéreux par le docétaxel.

Les effets de ce médicament :

Chaque cellule de votre organisme renferme une structure portante (une sorte de « squelette »). Si ce « squelette » s'endommage, la cellule ne peut plus croître ni se diviser.

Le CABAZITAXEL POUR INJECTION fait durcir de façon artificielle le « squelette » des cellules, ce qui empêche les cellules cancéreuses de grossir ou de se diviser.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- si vous avez déjà eu une réaction allergique grave (hypersensibilité) :
 - au CABAZITAXEL POUR INJECTION ou encore à tout autre ingrédient de ce produit ou composante du contenant; ou
 - à un autre médicament renfermant le même ingrédient non médicinal (polysorbate 80);
- si vous n'avez pas assez de globules blancs;
- si vous souffrez d'une maladie du foie grave;
- si vous avez récemment reçu un vaccin vivant (comme le vaccin contre la fièvre jaune) ou si vous devez en recevoir un sous peu.

Ingrédient actif :

Cabazitaxel

Ingrédients non médicinaux :

Polysorbate 80 (avec acide citrique) et éthanol

Formes posologiques :

Le CABAZITAXEL POUR INJECTION est une solution pour injection concentrée présentée dans un flacon. Chaque flacon renferme 60 mg/1,5 mL de cabazitaxel. La solution CABAZITAXEL POUR INJECTION doit être mélangée

avec le diluant fourni.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Le CABAZITAXEL POUR INJECTION ne doit être administré que par un professionnel de la santé ayant la compétence et l'expérience nécessaires pour employer des anticancéreux.

L'emploi du CABAZITAXEL POUR INJECTION peut entraîner de graves effets secondaires, notamment :

- de graves réactions allergiques;
- une diminution du nombre de globules blancs pouvant favoriser l'apparition d'une infection qui pourrait mettre votre vie en danger et même causer la mort;
- des réactions gastro-intestinales (comme les saignements et les perforations) pouvant causer la mort.

Dans les cas ci-dessous, consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser le CABAZITAXEL POUR INJECTION ou PENDANT le traitement :

- Si vous faites de la fièvre. La fièvre constitue le premier signe d'une infection, laquelle pourrait être causée par une diminution du nombre de vos globules blancs.
- Si vous souffrez d'allergies. Des antiallergiques vous seront administrés afin de réduire le risque de réaction allergique au CABAZITAXEL POUR INJECTION, étant donné que de graves réactions de ce type peuvent survenir avec ce médicament (hypersensibilité).
- Si vous avez une diarrhée, des nausées ou des vomissements graves ou persistants, car ces manifestations peuvent provoquer une déshydratation.
- Si vous avez des problèmes de foie ou de reins.
- Si vous avez des problèmes de cœur ou des battements cardiaques irréguliers.
- Si vous avez reçu ou devez recevoir un vaccin. Le CABAZITAXEL POUR INJECTION ne doit pas vous être administré si vous avez récemment reçu un vaccin vivant (comme le vaccin contre la fièvre jaune) ou que vous devez en recevoir un sous peu, car l'administration concomitante pourrait causer des infections graves, possiblement mortelles.

CABAZITAXEL POUR INJECTION peut se retrouver dans votre sperme. Vous devez porter un condom chaque fois que vous avez une relation sexuelle avec une femme enceinte ou apte à le devenir et ce, pendant toute la durée de votre traitement ainsi qu'au cours des 6 mois suivant l'administration de votre dernière dose de CABAZITAXEL POUR INJECTION.

Le CABAZITAXEL POUR INJECTION peut causer de la fatigue ou des étourdissements. Si vous ressentez de tels symptômes, ne conduisez pas et n'utilisez aucun outil ou machine.

INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

Prévenez votre médecin ou le pharmacien de votre hôpital si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament prescrit ou acheté sans ordonnance.

Certains médicaments peuvent modifier la façon dont le CABAZITAXEL POUR INJECTION agit et, inversement, le CABAZITAXEL POUR INJECTION peut modifier la façon dont d'autres médicaments agissent.

Ces médicaments sont les suivants :

- les médicaments utilisés pour le traitement des infections comme le kétoconazole, la rifampicine, la clarithromycine, l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir et le voriconazole;
- les médicaments utilisés pour le traitement des convulsions comme la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital.

UTILISATION APPROPRIÉE DU MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Le CABAZITAXEL POUR INJECTION vous sera injecté sous forme de perfusion dans une veine (administration intraveineuse) par un professionnel de la santé.

Votre médecin déterminera la dose que vous devez prendre en fonction de votre taille et de votre poids.

La perfusion durera environ 1 heure.

Pendant votre traitement par le CABAZITAXEL POUR INJECTION, vous devez également prendre de la prednisone par voie orale tous les jours.

Surdose :

Si vous croyez qu'on vous a administré trop de CABAZITAXEL POUR INJECTION, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Ce médicament doit être administré selon un calendrier fixe. Si vous manquez un rendez-vous, communiquez avec votre médecin ou votre infirmière pour savoir ce qu'il faut faire.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, le CABAZITAXEL POUR INJECTION peut causer des effets secondaires.

Les effets secondaires très fréquents peuvent comprendre :

- une diminution du nombre de globules blancs, ce qui pourrait causer des infections et de la fièvre;
- une diminution du nombre de globules rouges (anémie), ce qui pourrait causer de l'essoufflement et de la fatigue;
- une diminution du nombre de plaquettes sanguines, ce qui pourrait causer des saignements;
- de la diarrhée, des nausées, des vomissements, de la constipation et des douleurs abdominales;
- une perte d'appétit;
- une altération du goût;
- la présence de sang dans l'urine (hématurie);
- des réactions allergiques;
- la chute des poils et des cheveux;
- de la fatigue;
- des douleurs musculaires ou articulaires;
- des maux de dos;
- une sensation de faiblesse;
- de la toux;
- de l'essoufflement;
- de la fièvre.

Les effets secondaires fréquents peuvent comprendre :

- une baisse de la tension artérielle (pression sanguine);
- une diminution de la production d'urine et une enflure du visage, des jambes ou de tout le corps (insuffisance rénale);
- des maux de tête;
- des étourdissements;
- des engourdissements, des picotements, une sensation de brûlure ou une perte de sensibilité dans les mains et les pieds;
- des spasmes musculaires;
- une déshydratation;
- une infection urinaire.

Vous devez informer votre médecin de tout effet secondaire survenant pendant votre traitement par le CABAZITAXEL POUR INJECTION.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme / Effet | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| | Seulement dans les cas graves | Dans tous les cas | |
| Fréquent | | | |
| Fièvre, frissons ou signes d'infection, p. ex. rougeur ou enflure au point d'injection, toux ramenant du mucus ou mal de gorge | | √ | |
| Vomissements ou diarrhée persistants; douleurs abdominales, sensibilité abdominale, constipation persistante, selles foncées ou sang dans les selles. | | √ | |
| Symptômes rénaux, tels que sang dans l'urine, incontinence urinaire, diminution de la quantité d'urine, douleur pendant que vous urinez, enflure (surtout dans les jambes et les pieds), confusion, anxiété, agitation ou somnolence, douleurs dans le dos (juste sous la cage thoracique) | | √ | |
| Saignements ou bleus inhabituels, selles noires ou goudronneuses, sang dans l'urine | | √ | |
| Faiblesse ou fatigue extrêmes | | √ | |
| Cystite après la radiothérapie (inflammation de la vessie chez les patients qui ont reçu une radiothérapie) accompagnée de symptômes tels que : besoin soudain et persistant d'uriner; sensation de brûlure ou douleur au moment d'uriner; production fréquente de petites quantités d'urine; sang dans l'urine (hématurie). | | √ | |
| Peu fréquent | | | |
| Réactions allergiques, p. ex. difficultés respiratoires, sensation de | | √ | |

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme / Effet | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| | Seulement dans les cas graves | Dans tous les cas | |
| serrement dans la gorge, éruption cutanée, urticaire, enflure des lèvres ou de la langue, ou tension artérielle faible | | | |
| Fréquence inconnue | | | |
| Troubles respiratoires associés à des symptômes tels que difficulté à respirer, essoufflement, toux ou fatigue. | | | √ |
| Thrombose veineuse : caillot formé dans une ou plusieurs veines de votre corps (habituellement dans les jambes ou les poumons), avec des symptômes comme : jambes douloureuses ou enflées, essoufflement, douleurs thoraciques, toux; transpiration, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, étourdissements. | | √ | |

Cette liste d'effets secondaires graves n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de CABAZITAXEL POUR INJECTION, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

On doit conserver les flacons intacts à la température ambiante, plus précisément entre 15 °C et 30 °C.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour de plus amples renseignements au sujet du CABAZITAXEL POUR INJECTION :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements pour le consommateur. Vous pouvez les obtenir sur le site web de Santé Canada au <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>; le site web du fabricant www.marcanpharma.com, ou en signalant le 1-855-627-2261

Marcan Pharmaceuticals Inc.,
2, chemin Gurdwara Road, Suite 112, Ottawa,
Ontario, K2E 1A2, Canada.

Le présent dépliant a été préparé par Marcan Pharmaceuticals Inc.

Date de préparation : le 11 août 2020