

Table of Contents

MONOGRAPHIE DE PRODUIT	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	6
5 SURDOSAGE.....	12
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	13
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	19
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	27
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	33
12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	33
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	34
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	34
14 ESSAIS CLINIQUES.....	34
15 MICROBIOLOGIE.....	41
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	41
17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....	45
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT.....	46

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT

PrCabazitaxel pour injection

Solution concentrée à 40 mg/mL
(60 mg/1,5 mL)

Antinéoplasique
L01CD04

Fabriqué par :
Dr. Reddy's Laboratories Ltd.
Bachupally -500 090 Inde

Date d'approbation initiale :
14 janvier 2020

Importé et distribué par :
Dr. Reddy's Laboratories Canada Inc.
Mississauga (Ontario) Canada L4W 4Y1

Date de révision :
18 décembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 278526

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Risque pour les femmes et les hommes	2023-12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	2023-12

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE 2

TABLE DES MATIÈRES..... 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants (< 18 ans)..... 4

1.2 Personnes âgées (> 65 ans)..... 4

2 CONTRE-INDICATIONS..... 4

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »..... 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Dose recommandée et modification posologique 6

4.3 Reconstitution 7

4.4 Administration 11

4.5 Dose oubliée..... 11

5 SURDOSAGE 11

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE..... 12

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... 13

7.1 Populations particulières 17

7.1.1 Femmes enceintes 17

7.1.2 Allaitement 17

7.1.3 Enfants (< 18 ans)..... 17

7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans) 18

7.1.5 Insuffisance hépatique..... 18

7.1.6 Insuffisance rénale 18

8 EFFETS INDÉSIRABLES..... 18

8.1 Aperçu des effets indésirables 18

8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques	19
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	25
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	25
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	26
9.4	Interactions médicament-médicament	27
9.5	Interactions médicament-aliment	27
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	27
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	27
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
10.1	Mode d'action	28
10.2	Pharmacodynamie	28
10.3	Pharmacocinétique	29
11	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	32
12	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	32
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	34
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	34
14	ESSAIS CLINIQUES	34
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	34
14.2	Résultats de l'étude	38
15	MICROBIOLOGIE	41
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	42
17	Monographie ayant servi de référence	45
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT	46

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Cabazitaxel pour injection (cabazitaxel) en association avec la prednisone ou la prednisolone est indiqué pour :

- 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

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 [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#)).

1.1 Enfants (< 18 ans)

L'utilisation de Cabazitaxel pour injection n'est pas indiquée dans la population pédiatrique. L'innocuité et l'efficacité du cabazitaxel chez l'enfant n'ont pas été établies (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

1.2 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [7.1 Populations particulières](#); [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

2 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 [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#);
- dont le nombre de polynucléaires neutrophiles est $\leq 1500/\text{mm}^3$; et
- 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 [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- 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 [1 INDICATIONS](#)).
- En cas d'hypersensibilité sévère, l'administration d'une prémédication est recommandée avant le traitement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- Mort/numération des polynucléaires neutrophiles (voir 7 [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 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- L'usage de 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 4.4 [Administration](#), et 11 [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 (diphénhydramine à 25 mg ou l'équivalent);
 - corticostéroïde (dexaméthasone à 8 mg ou l'équivalent); et
 - antagoniste H2 (ranitidine ou l'équivalent) (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Une prophylaxie antiémétique par voie orale ou intraveineuse est recommandée.

- Des modifications posologiques peuvent s'imposer en présence de neutropénie, de neutropénie fébrile, de diarrhée ou de neuropathie périphérique (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), 4.2 [Dose recommandée et modification 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 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 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie](#)).
- Au besoin, on peut également prescrire des antibiotiques.

Insuffisance hépatique

Cabazitaxel pour injection subit un métabolisme étendu dans le foie.

- Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1 et $\leq 1,5 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) ou AST > $1,5 \times$ la LSN), il convient de réduire la dose de Cabazitaxel pour injection à 20 mg/m^2 . La prudence et une surveillance attentive de l'innocuité s'imposent si l'on doit administrer Cabazitaxel pour injection à des patients atteints d'insuffisance hépatique légère.
- Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale > $1,5$ et $\leq 3,0 \times$ la LSN), la dose maximale tolérée était de 15 mg/m^2 . 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 x la LSN) (voir 2 [CONTRE-INDICATIONS](#); 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), 7.1 [Populations particulières](#); 10 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

Insuffisance rénale

Cabazitaxel pour injection 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, ces patients doivent être traités avec prudence et surveillés de près pendant le traitement (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), 7.1 [Populations particulières](#), et 10 [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 9 [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Dose recommandée

La posologie recommandée pour 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 prednisone (ou de la prednisolone) par voie orale à raison de 10 mg par jour tout au long du traitement par Cabazitaxel pour injection (voir 14 [ESSAIS CLINIQUES, Étude EFC11785 \[PROSELICA\]](#)).

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 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#); 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#) et 14 [ESSAIS CLINIQUES, Étude EFC6193 \[TROPIC\]](#)).

Ajustements posologiques

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

Tableau 1 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 > 1500 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 > 500 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 hydro-électrolytique	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 8 [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 (voir la section 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Une deuxième réduction de la dose à 15 mg/m² peut être envisagée (voir la section 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Enfants (< 18 ans) : Peu de données portent sur l'utilisation de Cabazitaxel pour injection chez les patients pédiatriques. L'innocuité et l'efficacité du cabazitaxel chez l'enfant n'ont pas été établies (voir 1 [INDICATIONS, 1.1 enfants](#), 10 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

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 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), 7.1 [Populations particulières](#); 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#); 8.2 [Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#); 10 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

4.3 Reconstitution

Dilution (procédé en deux étapes)

Lisez attentivement la TOTALITÉ de cette section avant d'effectuer les étapes de mélange et de dilution. Cabazitaxel pour injection requiert DEUX dilutions avant administration. Suivez les instructions de préparation mentionnées ci-dessous.

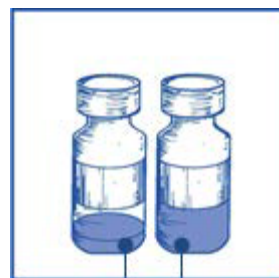
Remarque : Le flacon de solution concentré de Cabazitaxel pour injection 60 mg/1,5 mL (volume de remplissage : 73,2 mg de cabazitaxel/1,83 mL) et le flacon de diluant (volume de remplissage : 5,7 mL) contiennent tous les deux un trop-plein destiné à compenser la perte de liquide survenant lors de la 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 de Cabazitaxel pour injection avec la TOTALITÉ du contenu du flacon de diluant fourni (voir 6 [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#)).

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 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 60mg/1,5 mL et le flacon de diluant fourni. La solution concentrée devrait être limpide (voir [12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)).



Flacon de concentré

Flacon de diluant

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.



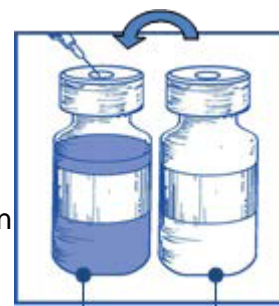
Flacon de diluant

Étape 1.3

Injectez la TOTALITÉ du contenu de la seringue dans le flacon de concentré de Cabazitaxel pour injection 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.



Mélange concentré-diluant

Flacon de diluant

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 12 [ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)).

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.



À 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 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 12 [ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)).

Jeter toute portion inutilisée.

Tableau 2 – 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^{re} étape Dilution initiale	Solution concentrée Cabazitaxel pour injection 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	En 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 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.
- Cabazitaxel pour injection ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.
- 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.

4.4 Administration

- Une fois diluée (voir le procédé de dilution en deux étapes décrit ci-après), la solution 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 en 12 [ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#).

Se reporter également à la section 11 [INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#).

4.5 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.

5 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 thrombocytopénie ou une pancytopenie) et des troubles digestifs.

Prise en charge

Il n'existe pas d'antidote connu à 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 traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/composition	Tous les ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Solution concentrée/40 mg/mL	Acide citrique anhydre, polysorbate 80
	Diluant	Éthanol à 13 % (p/p) dans de l'eau pour solution injectable

Formes posologiques

Présentation en deux flacons :

- Un flacon de concentré Cabazitaxel pour injection à 60 mg/1,5 mL (40 mg/mL) à usage unique. La solution concentrée est limpide, de couleur jaune à jaune brunâtre, et huileuse.
- Un flacon de diluant à usage unique. Le diluant est une solution limpide et incolore.

Composition

Solution concentrée Cabazitaxel pour injection à 60 mg/1,5 mL

- La solution concentrée 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). Ne renferme pas d'agent de conservation.
- Chaque mL de la solution concentrée contient 40 mg de cabazitaxel (anhydre) et 1,04 g de polysorbate 80. Ne renferme pas d'agent de conservation.

Diluant

- Le diluant de Cabazitaxel pour injection contient de l'éthanol à 13 % (p/p) dans de l'eau pour préparations injectables 4,5 mL (volume nominal).

Remarque : On a prévu un trop-plein de 22 % dans les flacons de concentré 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 26 % dans les flacons de diluant (volume de remplissage total de 5,67 mL).

Tableau 4 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)	5,7 mL	1,83 mL (73,2 mg de cabazitaxel)

Ce volume de remplissage a été établi lors du développement de 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 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 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 orange. Le bouchon n'est pas composé de latex de caoutchouc naturel.
- 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 gris laiteux.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir ENCADRÉ « 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Cardiovasculaire

Des preuves précliniques indiquent que le cabazitaxel pourrait augmenter l'intervalle QT (voir 10 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#); 16 [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, 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 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#); 8.2 [Effets indésirables observés dans les essais cliniques, 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.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

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, 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.

Gastro-intestinal

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 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Durant l'essai randomisé, on a signalé un décès attribuable à un déséquilibre électrolytique (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#); 8.2 [Effets indésirables observés dans les essais cliniques, 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 retard du traitement ou un arrêt du traitement par le cabazitaxel peuvent être nécessaires.

Génito-urinaire

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 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#); 8.5 [Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). Il faut prendre les mesures appropriées. Il peut être nécessaire d'interrompre ou d'abandonner le traitement par Cabazitaxel pour injection.

Hématologie

Dépression médullaire

Une dépression médullaire se manifestant par une neutropénie, une anémie, une thrombocytopénie ou une pancytopenie 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 cabazitaxel ainsi que lorsque les patients présentent des signes ou symptômes d'anémie ou de perte de sang (voir 7 [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 en fonction de la 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 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#);

8.2 [Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Étude EFC6193 \[étude TROPIC\]](#),
8.4 [Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives](#)).

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 du cabazitaxel (voir 8 [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 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). On ne doit pas répéter le traitement tant que le nombre de polynucléaires neutrophiles n'est pas remonté à $\geq 500/\text{mm}^3$ (voir 2 [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 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.

Immunitaire

Réactions d'hypersensibilité

La perfusion de Cabazitaxel pour injection doit être précédée d'une prémédication chez tous les patients (voir 4 [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 Cabazitaxel pour injection ne doit pas être repris chez le patient qui a des antécédents de graves réactions d'hypersensibilité à ce produit (voir 2 [CONTRE-INDICATIONS](#)).

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 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie](#)).

Au cours du traitement par 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 avec Cabazitaxel pour injection devrait être interrompu en cas d'insuffisance rénale \geq grade 3 (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

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 2 [CONTRE-INDICATIONS](#) et 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

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 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Rénal

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 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#); 8.2 [Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)).

Devant pareils problèmes, on doit faire le nécessaire pour déterminer la cause et mettre en place un traitement énergétique.

Au cours du traitement par 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 avec Cabazitaxel pour injection devrait être interrompu en cas d'insuffisance rénale \geq grade 3 (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

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 Cabazitaxel pour injection de se renseigner sur la conservation du sperme préalable au traitement (voir 7.1.1 Femmes

enceintes).

- **Fertilité**

L'effet du cabazitaxel sur la fertilité humaine est inconnu. Les études menées chez des animaux ont montré que le cabazitaxel avait exercé un effet délétère sur l'appareil reproducteur des rats et des chiens mâles (voir 16 [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

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 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables 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 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 Cabazitaxel pour injection.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne connaît pas les effets du cabazitaxel sur la fertilité chez l'être humain. Le cabazitaxel traverse la barrière placentaire. Il a été démontré que le cabazitaxel est génotoxique par un mécanisme aneugénique. Dans des études non cliniques menées chez des rats et des lapins, il a également été démontré que le cabazitaxel était embryotoxique, fœtotoxique et abortif à des taux d'exposition considérablement inférieurs à ceux attendus à la dose humaine recommandée (voir 16 [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). L'emploi de Cabazitaxel pour injection n'est donc pas recommandé pendant la grossesse.

7.1.2 Allaitement

Femmes qui allaitent :

Les données pharmacocinétiques obtenues chez les animaux montrent que le cabazitaxel et ses métabolites passent dans le lait maternel (voir 16 [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). On ne doit pas administrer Cabazitaxel pour injection aux femmes qui allaitent.

7.1.3 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 10 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

7.1.4 Personnes âgées (≥ 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 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#), 8.2 [Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)). Cela dit, on ne recommande pas d'ajustement posologique particulier lors de l'utilisation de Cabazitaxel pour injection chez un patient âgé (voir la section 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), 4.2 [Dose recommandée et](#)

[modification posologique](#)).

7.1.5 Insuffisance hépatique

Le cabazitaxel est métabolisé en grande partie dans le foie.

- La dose de Cabazitaxel pour injection doit être abaissée à 20 mg/m² chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale correspondant à plus de 1, mais pas plus de 1,5 fois la limite supérieure de la normale [LSN] ou taux d'AST de plus de 1,5 fois la LSN). L'administration de Cabazitaxel pour injection à des patients atteints d'une insuffisance hépatique légère doit être entreprise avec prudence et se faire sous étroite surveillance pour des raisons d'innocuité.
- La dose maximale tolérée (DMT) a été de 15 mg/m² chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale correspondant à plus de 1,5, mais pas plus de 3 fois la LSN). Si on envisage d'avoir recours au cabazitaxel chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée, la dose de cet agent ne doit pas dépasser 15 mg/m². Toutefois, nous disposons de peu de données sur l'efficacité du cabazitaxel dans un tel contexte et celle de cette dose est inconnue. Ces patients doivent donc être traités avec prudence et surveillés de près pendant leur traitement.
- 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 2 [CONTRE-INDICATIONS](#); 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), 7.1 [Populations particulières](#); 10 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers](#)).
- 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 Cabazitaxel pour injection.

7.1.6 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 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), 7.1 [Populations particulières et PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables de grade ≥ 3 observés chez ≥ 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 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [Étude EFC6193 \[TROPIC\]](#)).

Dans le cadre de l'étude de phase III PROSELICA, les effets indésirables de grade ≥ 3 observés ≥ 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [Étude EFC11785 \[PROSELICA\]](#)).

8.2 Effets indésirables observés dans les 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.

Étude EFC6193 (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 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 (≥ 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'alopécie (voir le Tableau 5).

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

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 mitoxantrone. 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 67 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 mitoxantrone. Les effets indésirables mortels les plus fréquents chez les patients traités par le cabazitaxel ont été dus aux 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 5 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 mitoxantrone 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 5 – 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 mitoxantrone en association avec de la prednisone (ou de la prednisolone) (incidence au moins 2 % plus élevée dans le groupe cabazitaxel que dans le groupe mitoxantrone) [étude TROPIC]

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			Mitoxantrone 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	
Organe ou système / Terme privilégié	Tous grades confondus <i>n</i> (%)	Grade 3 / 4 <i>n</i> (%)	Tous grades confondus <i>n</i> (%)	Grade 3 / 4 <i>n</i> (%)
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 %)

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			Mitoxantrone 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	
Organe ou système / Terme privilégié	Tous grades confondus <i>n</i> (%)	Grade 3 / 4 <i>n</i> (%)	Tous grades confondus <i>n</i> (%)	Grade 3 / 4 <i>n</i> (%)
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 %)
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 le 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 mitoxantrone.

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 mitoxantrone, 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 mitoxantrone, 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.

Étude EFC 11785 (PROSELICA)

L'étude EFC11785 était une étude de non-infériorité 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 se sont établis 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 le 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 6 – Incidence des effets indésirables* observés chez ≥ 5 % des patients ayant reçu le cabazitaxel à raison de 20 ou 25 mg/m² en association avec la prednisone durant l'étude PROSELICA

Principales classes – Organes ou système Terme privilégié	Cabazitaxel à 20 mg/m ² toute les 3 semaines en association avec la prednisone à raison de 10 mg par jour n = 580		Cabazitaxel à 25 mg/m ² toute 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 %)
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 %)
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

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/m, 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 %).

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

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 4 [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.

Tableau 7 Incidence des anomalies dans les résultats hématologiques chez les patients ayant reçu le Cabazitaxel à raison de 20 ou 25 mg/m² en association avec 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 %)

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Troubles du système digestif : des cas de colite, d'entérocologie, de gastrite et d'entérocologie 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 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire](#)).

Troubles rénaux et urinaires : Cas de cystite due au phénomène de rappel après radiothérapie (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

Troubles vasculaires : Des cas d'événements thromboemboliques veineux, notamment

d'embolie pulmonaire, ont été signalés.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le cabazitaxel est métabolisé en grande partie dans le foie ($\geq 95\%$), 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 10 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#); 10.3 [Pharmacocinétique](#)).

Des études *in vitro* ont montré que le cabazitaxel est principalement métabolisé par l'entremise de la CYP3A. Le métabolisme du cabazitaxel 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 co-administration avec de puissants inhibiteurs de la CYP3A doit être évitée car ceux-ci peuvent augmenter l'exposition au cabazitaxel (voir 9.4 [Interactions médicament-médicament](#)).

La co-administration 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 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). Cabazitaxel pour injection 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-17 β -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*.

9.4 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 Cabazitaxel pour injection. Les vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés, mais la réponse à ces vaccins peut être diminuée.

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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.

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 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.

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.

10.2 Pharmacodynamie

Le cabazitaxel 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 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.

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 nude.

10.3 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 le cabazitaxel à raison de 10 à 30 mg/m² 1 fois toutes les semaines ou toutes les 3 semaines.

Tableau 8 Résumé des paramètres pharmacocinétiques du cabazitaxel chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique

Posologie	C _{max}	t _{1/2} (h)	SSC	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, du 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}). La SSC 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 (≥ 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 de 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*.

Élimination :

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 initiales 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 et états pathologiques particuliers

- **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 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#); 7.1 [Populations particulières](#); 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#); 8.2 [Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#), et 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#); 4.2 [Dose recommandée et modification posologique](#)).

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 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), 7.1 [Populations particulières](#) et 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), 4.2 [Dose recommandée et modification posologique](#)).

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.

- **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 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), 7.1 [Populations particulières](#) et 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), 4.1 [Considérations posologiques](#)).

- **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; $\text{CL}_{\text{CR}} > 80 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), une insuffisance rénale modérée (8 patients; $30 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq \text{CL}_{\text{CR}} < 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ou une insuffisance rénale grave (9 patients; $\text{CL}_{\text{CR}} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), et qui avaient reçu plusieurs cycles de cabazitaxel au moyen de perfusions intraveineuses uniques d'au plus 25 mg/m² (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), 7.1 [Populations particulières](#) et 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), 4.1 [Considérations posologiques](#)). On ne dispose que de peu de données au sujet des patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal ($\text{CL}_{\text{CR}} < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$); par conséquent, il convient de traiter ces patients avec prudence et de les surveiller attentivement pendant le traitement par le cabazitaxel.

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 ($\text{CL}_{\text{CR}} < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$); aussi, en raison de leur maladie, doit-on traiter ces patients avec prudence et les surveiller de près pendant le traitement (voir les sections 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), 4.1 [Considérations posologiques](#); 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), 7.1 [Populations particulières](#); 10 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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 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.

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.

12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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) demeureraient 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.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

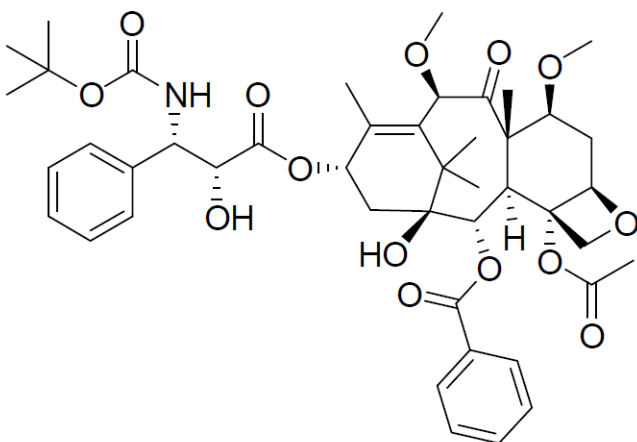
Substance pharmaceutique

Nom propre : Cabazitaxel

Nom chimique : benzoate de 4-acétoxy-13a-((2*R*,3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxy-3- phénylpropanoyl)oxy)-1-hydroxy-7b,10b-diméthoxy-9-oxo-5b,20-époxytax-11-én-2a-yle-propan-2-one (1 :1)

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₄₅H₅₇NO₁₄, 835,93 g/mol (sans solvate)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

- Poudre blanche à blanc cassé
- Presque insoluble dans l'eau et soluble dans l'alcool
- Lipophile

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Étude EFC6193 (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).

Tableau 9 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 Mitoxantrone 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 mitoxantrone	68 ans (tranche : 46 – 92) dans le groupe cabazitaxel 67 ans (tranche : 47 – 89) dans le groupe mitoxantrone	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 $\geq 25\%$ 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 $\geq 25\%$ 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 $\geq 50\%$ 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/mm³, plaquettes > 100 000/mm³, 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 équilibrées 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 10 – Résumé des caractéristiques initiales et démographiques – Population en IDT

	MTX+PRED (N = 377)	CBZ+PRE D (N = 378)
Âge (ans)		
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 %)

	MTX+PRED (N = 377)	CBZ+PRE D (N = 378)
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	64,00	63,00
Minimum	42,0	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 logo-régionale	20 (5,3 %)	14 (3,7 %)
Donnée manquante	1 (0,3 %)	0

MTX+PRED : Mitoxantrone + Prednisone/Prednisolone

CBZ+PRED : Cabazitaxel + Prednisone/Prednisolone

^aEn 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 mitoxantrone.

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 mitoxantrone. 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 mitoxantrone (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 mitoxantrone (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 mitoxantrone (29,4 % vs 13,5 %).

Étude EFC11785 (PROSELICA)

Dans le cadre d'une étude de non-infériorité 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 non-infériorité 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 mitoxantrone dans le cadre de l'étude TROPIC.

14.2 Résultats des études

Résultats de l'étude EFC6193 TROPIC

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 mitoxantrone (risque relatif = 0,70, IC de 95 % [0,59–0,83]) (voir le Tableau 11 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 mitoxantrone.

Tableau 11 – Efficacité du cabazitaxel 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)

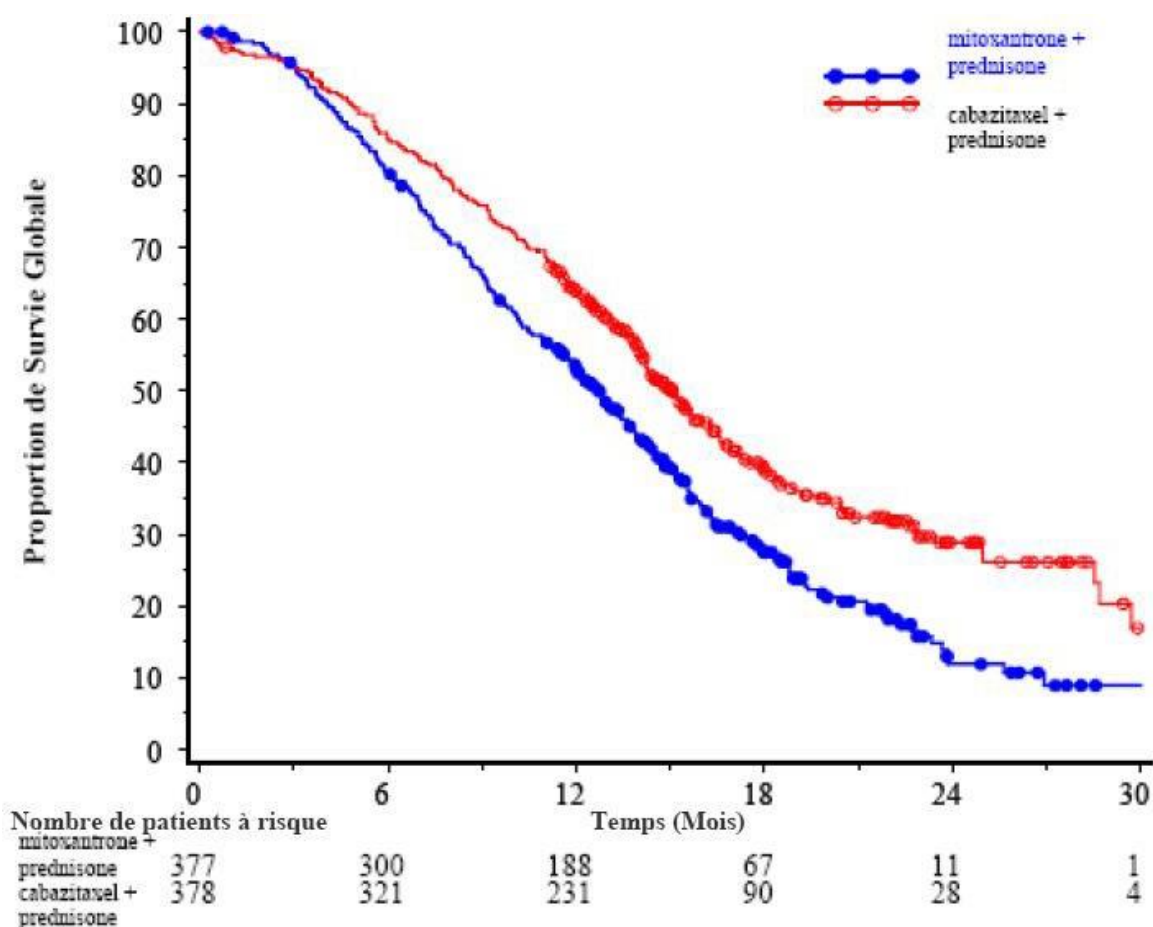
	Cabazitaxel + prednisone* n = 378	Mitoxantrone + prednisone* n = 377
Survie globale		
Nombre de patients décédés (%)	234 (61,9 %)	279 (74 %)
Survie médiane (en mois) (IC de 95 %)	15,1 (14,1 – 16,3)	12,7 (11,6 – 13,7)
Risque relatif (RR) ¹ (IC de 95 %)	0,70 (0,59 – 0,83)	
Valeur de p	< 0,0001	

¹ Le risque relatif (RR) a été évalué à l'aide d'un modèle de Cox; le risque relatif est favorable à 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 mitoxantrone). 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 mitoxantrone : la SSP médiane (IC de 95 %) s'est, en effet, chiffrée à 2,8 (2,4 – 3,0) mois chez les patients traités par le cabazitaxel, contre 1,4 (1,4 – 1,7) mois chez les patients sous mitoxantrone, 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 mitoxantrone, soit 14,4 % (IC de 95 % : 9,6 – 19,3), comparativement à 4,4 % (IC de 95 % : 1,6 – 7,2) dans le groupe mitoxantrone, $p = 0,0005$. 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 mitoxantrone, $p < 0,0001$.

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 mitoxantrone, 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 mitoxantrone (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.

Résultats de l'étude (EFC11785 PROSELICA)

L'objectif principal de l'étude, qui consistait à démontrer à la non-infériorité de la dose de 20 mg/m² de cabazitaxel par rapport à celle de 25 mg/m², a été atteint (voir le Tableau 12). 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 non-infériorité 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 12 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

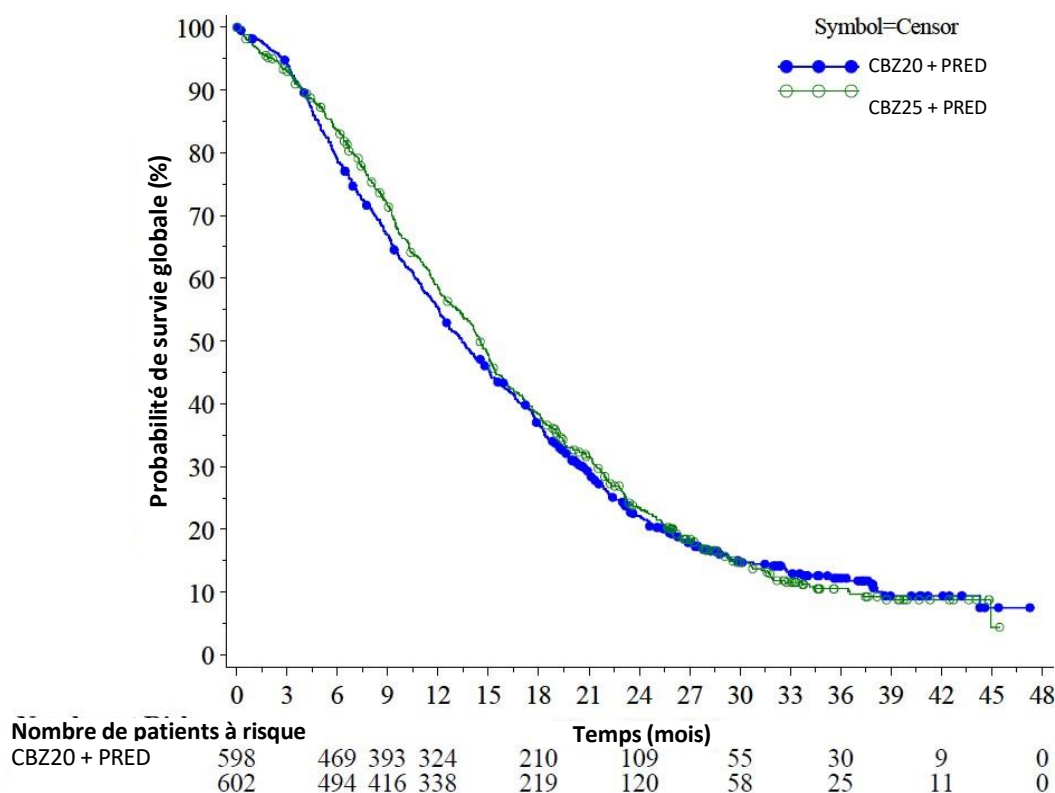
	CBZ20 + PRED N = 598	CBZ25 + PRED N = 602
Survie globale		
Nombre de décès, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2 %)
Survie médiane (IC de 95 %) (mois)	13,4 (12,19 -14,88)	14,5 (13,47 - 15,28)
Risque relatif ^a		
Par rapport au groupe CBZ25 + PRED	1,024	-
LS de l'IC unilatéral de 98,89 % ^b	1,184	-
LI de l'IC 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 non-infériorité : 1,214

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



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 ou quantitatif (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Étude EFC11785 [PROSELICA]).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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 [14C]-cabazitaxel à des rates en lactation, on a décelé une faible radioactivité dans le lait (de 0,23 % à 1,5 % de la dose).

Toxicologie générale :

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.

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).

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 la SSC 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 la SSC chez les patients cancéreux traités à la posologie recommandée chez l'être humain]). Ces effets se sont révélés irréversibles après 8 semaines.

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 la SSC 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.

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

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.

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

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 (par un mécanisme aneugénique) 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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : 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 la SSC 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 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 la SSC 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 la SSC 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.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de JEVTANA® (Cabazitaxel pour injection, 40 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation 272486, Sanofi-Aventis Canada Inc., 23 juin 2023.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr Cabazitaxel pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Cabazitaxel pour injection** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Cabazitaxel pour injection**.

Mises en garde et précautions importantes

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 de 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 saignements et des perforations dans le tube digestif (trous dans la paroi de l'estomac ou des intestins) qui peuvent être mortels, surtout chez les patients particulièrement exposés aux complications gastro-intestinales.

Pourquoi Cabazitaxel pour injection est-il utilisé?

Cabazitaxel pour injection est utilisé en association avec de la prednisone ou de la prednisolone pour le traitement du cancer de la prostate chez les hommes qui ont déjà été traités par du docétaxel et dont la maladie :

- s'est propagée dans d'autres parties du corps (métastases);
- ou ne répond plus à l'hormonothérapie.

Comment Cabazitaxel pour injection agit-il?

Chaque cellule de votre organisme renferme une structure portante. Si cette structure s'endommage, la cellule ne peut plus croître ni se diviser.

Cabazitaxel pour injection fait durcir de façon artificielle la structure des cellules, ce qui empêche les cellules cancéreuses de grossir ou de se diviser.

Quels sont les ingrédients de Cabazitaxel pour injection?

Ingrédient médicamenteux : cabazitaxel

Ingrédients non médicamenteux : éthanol et polysorbate 80 (avec acide citrique)

Cabazitaxel pour injection est offert sous la forme posologique suivante :

Solution pour injection : 60 mg/1,5 mL

Ne prenez pas Cabazitaxel pour injection si :

- vous avez des antécédents de réactions allergiques graves :
 - au cabazitaxel,
 - à d'autres médicaments contenant du polysorbate 80, ou
 - à tout autre ingrédient entrant dans la composition de ce produit

- si vous n'avez pas assez de globules blancs;
- si vous souffrez d'une maladie du foie grave;
- si vous avez récemment reçu le vaccin contre la fièvre jaune) ou si vous devez en recevoir un sous peu.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Cabazitaxel pour injection, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- votre corps fabrique une quantité insuffisante de cellules sanguines
- vous faites de l'anémie (faible nombre de globules rouges)
- vous avez des problèmes digestifs ou en avez déjà eus
- vous êtes aux prises avec des maux d'estomac, de la fièvre ou une constipation persistante, puisqu'ils pourraient être le signe de problèmes digestifs
- vous avez une diarrhée, des nausées ou des vomissements intenses ou persistants risquant d'entraîner une déshydratation
- vous avez des antécédents de maladies du tube digestif
- 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
- vous souffrez d'allergies. Des antiallergiques vous seront administrés afin de réduire le risque de réaction allergique à Cabazitaxel pour injection, étant donné que de graves réactions de ce type peuvent survenir avec ce médicament (hypersensibilité)
- vous avez déjà subi une radiothérapie pelvienne
- vous avez des problèmes de foie ou de reins
- vous êtes atteint d'une inflammation de la vessie
- vous avez des problèmes de cœur ou des battements cardiaques irréguliers
- vous avez plus de 65 ans
- vous êtes enceinte ou si vous prévoyez le devenir
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. On ne doit pas administrer Cabazitaxel pour injection aux femmes qui allaitent
- vous avez reçu ou devez recevoir un vaccin. 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 de cette substance en même temps que Cabazitaxel pour injection pourrait causer des infections graves, possiblement mortelles.

Autres mises en garde :

Contraception masculine : 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. Avant votre traitement par Cabazitaxel pour injection, vous devriez discuter de la conservation de votre sperme avec votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : 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.

Tests de laboratoire : Votre médecin vous fera subir des analyses sanguines toutes les

semaines et avant chaque cycle de traitement.

Problèmes neurologiques : Cabazitaxel pour injection peut provoquer de la faiblesse, des engourdissements et de la douleur, habituellement dans les mains et les pieds.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce. Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Cabazitaxel pour injection :

- les médicaments utilisés pour le traitement des infections comme le kétoconazole, l'itraconazole, 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;
- les vaccins vivants.

Comment prendre Cabazitaxel pour injection :

- Cabazitaxel pour injection vous sera injecté sous forme de perfusion dans une veine (administration intraveineuse) par un professionnel de la santé toutes les 3 semaines.
- La perfusion durera environ 1 heure.
- Il se peut que votre professionnel de la santé vous injecte aussi d'autres médicaments dans une veine pour réduire le risque de réaction allergique.
- Pendant votre traitement par Cabazitaxel pour injection, vous devrez aussi prendre 10 mg de prednisone ou de prednisolone par voie orale tous les jours.

Dose habituelle :

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

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Cabazitaxel pour injection, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

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.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Cabazitaxel pour injection?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Cabazitaxel pour injection. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- 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);
- la chute des poils et des cheveux;

- de la fatigue;
- des douleurs ou des spasmes musculaires, des douleurs ou de la raideur aux articulations;
- des maux de dos;
- une sensation de faiblesse;
- de la toux;
- de l'essoufflement;
- du reflux gastrique (reflux gastro-œsophagien pathologique);
- une baisse de la tension artérielle (pression sanguine);
- des maux de tête;
- des étourdissements;
- une déshydratation;
- une infection urinaire

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	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		√	
Anémie (baisse du nombre de globules rouges dans le sang) : fatigue, perte d'énergie, irrégularité des battements du cœur, pâleur du teint, essoufflement, faiblesse		√	
Neutropénie (baisse du nombre de globules blancs dans le sang) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudo-grippaux		√	
Thrombocytopénie (taux faible de plaquettes dans le sang) : apparition de bleus ou de saignements durant plus longtemps que d'habitude quand vous vous blessez, fatigue et faiblesse		√	
Vomissements ou diarrhée persistants; douleurs abdominales, sensibilité abdominale, constipation persistante, selles foncées ou sang dans les selles		√	
Saignements dans le tube digestif (saignement n'importe où entre la			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
bouche et l'anus) : présence de sang dans les vomissures, selles noires et goudronneuses, présence de sang rouge vif dans les selles ou provenant du rectum, rapidité du pouls, pression sanguine basse, faible émission d'urine, confusion, faiblesse, étourdissements			
Perforation dans le tube digestif (trou dans la paroi de votre estomac ou de vos intestins) : sensibilité et douleur intense à l'abdomen, nausées, vomissements, frissons ou fièvre			√
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)		√	
Insuffisance rénale aiguë (problèmes graves aux reins) : confusion; démangeaisons ou éruptions cutanées; enflure du visage et des mains; enflure des pieds ou des chevilles; émission faible ou nulle d'urine; gain de poids			√
Faiblesse ou fatigue extrêmes		√	
Neuropathie périphérique (lésions aux nerfs situés hors du cerveau et de la moelle épinière) accompagnée de symptômes comme : un engourdissement, des picotements, une sensation de brûlure ou une baisse des sensations dans les mains et les pieds		√	
Cystite après la radiothérapie (inflammation de la vessie chez les patients qui ont reçu une radiothérapie) accompagnée de		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
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 FRÉQUENTS			
Réactions allergiques, p. ex. difficultés respiratoires, sensation de 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		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

On doit conserver les flacons intacts à la température ambiante, plus précisément entre 15 °C et 30 °C. Cabazitaxel pour injection doit être conservé par votre professionnel de la santé.

Pour en savoir davantage au sujet de 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, qui renferme également les renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web du fabricant (www.drreddys.com), ou il peut être obtenu en téléphonant au 1 855 845-1739.

Le présent dépliant a été rédigé par Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

Dernière révision : 18 décembre 2023