

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

JEVTANA 60 mg solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de solution à diluer contient 40 mg de cabazitaxel.

Chaque flacon de 1,5 ml (volume nominal) de solution à diluer contient 60 mg de cabazitaxel.

Après dilution initiale avec la totalité du solvant, chaque ml de la solution contient 10 mg de cabazitaxel.

Remarque : Le flacon de solution à diluer de JEV TANA 60 mg/1,5 ml (volume de remplissage : 73,2 mg de cabazitaxel/1,83 ml) et le flacon de solvant (volume de remplissage : 5,67 ml) contiennent tous les deux un surremplissage pour compenser la perte de liquide survenant lors de la préparation. Ce surremplissage permet d'obtenir une solution contenant 10 mg/ml de cabazitaxel après dilution de la solution à diluer de JEV TANA avec la **TOTALITE** du contenu du flacon de solvant fourni.

### Excipient à effet notoire :

Chaque flacon de solvant contient 573,3 mg d'éthanol à 96%.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

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

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

Le solvant est une solution limpide et incolore.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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

### 4.2 Posologie et mode d'administration

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

### Prémédication

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

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

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

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

#### Posologie

La posologie recommandée de JEV TANA est 25 mg/m<sup>2</sup> administrée par perfusion de 1 heure toutes les 3 semaines en association avec 10 mg par jour de prednisonne ou prednisolone administrée par voie orale pendant tout le traitement.

#### Ajustements des doses

Une modification de la dose doit être faite chez les patients ayant présenté les effets indésirables suivants (les Grades font référence aux Critères de la Terminologie Commune des Effets Indésirables [CTCAE 4.0]) :

Tableau 1 – Modification de dose recommandée pour effets indésirables chez des patients traités avec cabazitaxel.

<b>Effet indésirable</b>	<b>Modification de la dose</b>
Neutropénie prolongée de grade $\geq 3$ (de plus d'une semaine) malgré un traitement approprié incluant du G-CSF	Reporter le traitement jusqu'à ce que le nombre de neutrophiles soit $>1500$ cellules/mm <sup>3</sup> , puis réduire la dose de cabazitaxel de 25 mg/m <sup>2</sup> à 20 mg/m <sup>2</sup> .
Neutropénie fébrile ou infection neutropénique	Reporter le traitement jusqu'à amélioration ou normalisation, et jusqu'à ce que le nombre de neutrophiles soit $>1500$ cellules/mm <sup>3</sup> , puis réduire la dose de cabazitaxel de 25 mg/m <sup>2</sup> à 20 mg/m <sup>2</sup> .
Diarrhée de grade $\geq 3$ ou diarrhées persistantes malgré un traitement approprié, incluant solutés et électrolytes de substitution	Retarder le traitement jusqu'à amélioration ou normalisation, puis réduire la dose de cabazitaxel de 25 mg/m <sup>2</sup> à 20 mg/m <sup>2</sup> .
Neuropathie périphérique de grade $\geq 2$	Retarder le traitement jusqu'à amélioration puis réduire la dose de cabazitaxel de 25 mg/m <sup>2</sup> à 20 mg/m <sup>2</sup> .

Si les patients continuent à présenter l'un de ces effets indésirables à 20 mg/m<sup>2</sup>, une réduction supplémentaire de la dose à 15 mg/m<sup>2</sup> ou un arrêt de JEV TANA doit être envisagé(e). Les données chez les patients à une dose inférieure à 20 mg/m<sup>2</sup> sont limitées.

#### Populations particulières

##### *Patients avec insuffisance hépatique*

Le cabazitaxel est largement métabolisé par le foie. Les patients ayant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale  $> 1$  à  $\leq 1,5$  x la Limite Supérieure de la Normale (LSN) ou ASAT  $> 1,5$  x LSN), doivent recevoir une dose réduite de cabazitaxel de 20 mg/m<sup>2</sup>. L'administration de cabazitaxel chez des patients ayant une insuffisance hépatique légère doit être effectuée avec une attention particulière et la tolérance doit être surveillée étroitement.

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale  $> 1,5$  à  $\leq 3,0$  x LSN), la Dose Maximale Tolérée (DMT) était de 15 mg/m<sup>2</sup>. Si le traitement est envisagé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée la dose de cabazitaxel ne doit pas excéder 15 mg/m<sup>2</sup>. Cependant, les données d'efficacité disponibles à cette dose sont limitées.

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

##### *Patients avec insuffisance rénale*

Le cabazitaxel est très peu excrété par le rein. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez des patients ayant une insuffisance rénale, ne nécessitant pas une hémodialyse. Compte-tenu de l'état des

patients présentant une maladie rénale en phase terminale (clairance de la créatinine ( $CL_{CR} < 15$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) et des données disponibles limitées, ces patients doivent être traités avec précaution et suivis étroitement pendant le traitement (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Patients âgés*

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

#### *Prise concomitante de médicaments*

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

#### *Population pédiatrique*

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de JEVTANA dans la population pédiatrique.

La sécurité et l'efficacité de JEVTANA chez les enfants et chez les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.1).

#### Mode d'administration

Pour les instructions de préparation et d'administration du produit, voir la rubrique 6.6.

Les poches de perfusion en PVC et les sets de perfusion en polyuréthane ne doivent pas être utilisés. JEVTANA ne doit pas être mélangé avec des médicaments autres que ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité au cabazitaxel, aux autres taxanes, ou au polysorbate 80 ou à l'un des excipients listés en rubrique 6.
- Nombre de neutrophiles inférieur à 1500/mm<sup>3</sup>.
- Insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale > 3 x LSN).
- Vaccination concomitante avec le vaccin contre la fièvre jaune (voir rubrique 4.5).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Réactions d'hypersensibilité

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

Les patients doivent être étroitement surveillés pour les réactions d'hypersensibilité, essentiellement pendant la première et la seconde perfusion. Les réactions d'hypersensibilité peuvent survenir dans les quelques minutes suivant l'initiation de la perfusion de cabazitaxel, ainsi les installations et équipements pour le traitement de l'hypotension et bronchospasmes devraient être à proximité du patient. Des réactions sévères peuvent survenir, incluant rash/érythèmes généralisés, hypotension et bronchospasmes. Les réactions d'hypersensibilité sévères nécessitent un arrêt immédiat du cabazitaxel et un traitement approprié. Les patients avec une réaction d'hypersensibilité doivent arrêter le traitement par JEVTANA (voir rubrique 4.3).

#### Myélosuppression

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

#### Risque de neutropénies

Les patients traités par cabazitaxel peuvent recevoir une prophylaxie par G-CSF, conformément aux guidelines de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et/ou aux recommandations institutionnelles en vigueur, pour réduire le risque ou prendre en charge les complications des neutropénies (neutropénies fébriles, neutropénies prolongées ou infections neutropéniques).

Une prophylaxie primaire avec G-CSF doit être considérée chez les patients ayant des facteurs de risque clinique important (âge > 65 ans, mauvais état général, épisodes précédents de neutropénie fébrile, champ d'irradiation antérieur extensif, mauvais état nutritionnel, ou d'autres facteurs de comorbidités sévères) qui les prédisposent à une augmentation des complications liées à une neutropénie prolongée.

L'utilisation de G-CSF a montré qu'elle limitait l'incidence et la sévérité des neutropénies.

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

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

Le traitement ne devra être repris chez ces patients seulement quand les neutrophiles seront  $\geq 1500/\text{mm}^3$  (voir rubrique 4.3).

#### Affections gastro-intestinales

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

#### *Risque de nausée, vomissement, diarrhée et déshydratation*

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

#### *Risque de réactions gastro-intestinales graves*

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

#### Neuropathie périphérique

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

#### Anémie

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

### Risque d'insuffisance rénale

Des troubles rénaux associés à des infections, des déshydratations sévères dues à des diarrhées, des vomissements et des uropathies obstructives ont été rapportés.

Des insuffisances rénales incluant des cas avec une issue fatale ont été observées. Des mesures appropriées doivent être prises pour en identifier la cause et traiter les patients.

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

### Affections respiratoires

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

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

### Risque d'arythmie cardiaque

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

### Patients âgés

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

### Patients avec insuffisance hépatique

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

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

### Interactions

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

### Excipients

Le solvant contient 573,3 mg d'éthanol à 96% (15% v/v), équivalent à 14 ml de bière ou 6 ml de vin. Cet excipient est délétère pour les patients souffrant d'alcoolisme et doit être pris en compte chez les groupes à haut risque comme les patients atteints de troubles hépatiques ou d'épilepsie.

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

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

### Inhibiteurs du CYP3A

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

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

### Inducteurs du CYP3A

L'administration répétée de rifampicine (600 mg une fois par jour), un inducteur puissant du CYP3A, a conduit à une augmentation de la clairance du cabazitaxel de 21% correspondant à une diminution de l'AUC (aire sous la courbe) de 17%. En conséquence l'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A (tels que phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, rifabutine, rifapentine, phénobarbital) devra être évitée étant donné qu'une diminution des concentrations plasmatiques du cabazitaxel peut survenir (voir rubriques 4.2 et 4.4). De plus, les patients doivent aussi s'abstenir de prendre du millepertuis.

### OATP1B1

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

### Vaccinations

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

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

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

### Allaitement

Des données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont montré une excrétion du cabazitaxel et de ses métabolites dans le lait maternel (voir rubrique 5.3) Un risque chez les enfants qui sont allaités ne peut être exclu.

Le cabazitaxel ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

### Fertilité

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

Compte tenu des effets potentiels sur les gamètes males et l'exposition potentielle dans le liquide séminal, les hommes traités par cabazitaxel doivent utiliser une contraception efficace pendant tout le traitement. Il est recommandé de poursuivre cette contraception jusqu'à 6 mois après la dernière dose de cabazitaxel.

En raison de l'exposition potentielle dans le liquide séminal, les hommes traités par cabazitaxel doivent éviter tout contact de leur sperme avec une autre personne au cours du traitement. Les hommes traités par cabazitaxel sont invités à demander des conseils sur la conservation du sperme avant le traitement.

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

Le cabazitaxel peut provoquer des effets indésirables tels que fatigue ou vertiges pouvant perturber la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

Il est recommandé aux patients ayant eu des antécédents de ces effets indésirables pendant le traitement de ne pas conduire de véhicules ou utiliser de machines.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de tolérance

La tolérance de JEVTANA en association avec prednisone ou prednisolone a été évaluée chez 371 patients ayant un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration qui ont été traités par cabazitaxel à 25 mg/m<sup>2</sup> une fois toutes les trois semaines dans une étude de phase III randomisée, en ouvert, contrôlée. Les patients ont reçu une durée médiane de 6 cycles de cabazitaxel.

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 10\%$ ) quel que soit le grade étaient l'anémie (97,3%), les leucopénies (95,7%), les neutropénies (93,5%), les thrombopénies (47,4%) et les diarrhées (46,6%). Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 5\%$ ) de grade  $\geq 3$  dans le groupe cabazitaxel étaient les neutropénies (81,7%), les leucopénies (68,2%), l'anémie (10,5%), les neutropénies fébriles (7,5%), les diarrhées (6,2%).

L'arrêt du traitement lié aux effets indésirables est survenu chez 68 patients (18,3%) recevant cabazitaxel. L'effet indésirable le plus fréquent entraînant l'arrêt du cabazitaxel était les neutropénies.

##### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés dans le tableau 2 selon le système des classes de systèmes d'organe MedDRA et les catégories de fréquences. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité. L'intensité des effets indésirables est gradée selon le CTCAE 4.0 (grade  $\geq 3 = G \geq 3$ ). Les fréquences sont basées sur tous les grades et définies comme : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); pas fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ); très rare ( $< 1/10000$ ); inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Tableau 2: Les effets indésirables rapportés et anomalies hématologiques avec cabazitaxel en association avec prednisone ou prednisolone dans l'étude TROPIC (n = 371)

Classe de système d'organes	Effets indésirables	Tous grades n (%)		Grade $\geq 3$ n (%)
		Très fréquents	Fréquents	
Infections et infestations	Choc septique		4 (1,1)	4 (1,1)

Classe de système d'organes	Effets indésirables	Tous grades n (%)		Grade ≥ 3 n (%)
		Très fréquents	Fréquents	
	État septique		4 (1,1)	4 (1,1)
	Cellulite		6 (1,6)	2 (0,5)
	Infections du tractus urinaire		27 (7,3)	4 (1,1)
	Syndrome grippal		11 (3)	0
	Cystite		10 (2,7)	1 (0,3)
	Infection des voies respiratoires supérieures		10 (2,7)	0
	Herpès Zona		5 (1,3)	0
	Candidose		4 (1,1)	0
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie <sup>a*</sup>	347 (93,5)		303 (81,7)
	Anémie <sup>a</sup>	361 (97,3)		39 (10,5)
	Leucopénie <sup>a</sup>	355 (95,7)		253 (68,2)
	Trombopénie <sup>a</sup>	176 (47,4)		15 (4)
	Neutropénie fébrile		28 (7,5)	28 (7,5)
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité		5 (1,3)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	59 (15,9)		3 (0,8)
	Déshydratation		18 (4,9)	8 (2,2)
	Hyperglycémie		4 (1,1)	3 (0,8)
	Hypokaliémie		4 (1,1)	2 (0,5)
Affections psychiatrique	Anxiété		11 (3)	0
	État confusionnel		5 (1,3)	0
Affections du système nerveux	Dysgueusie	41 (11,1)		0
	Neuropathie périphérique		30 (8,1)	2 (0,5)
	Neuropathie périphérique sensorielle		20 (5,4)	1 (0,3)
	Vertige		30 (8,1)	0
	Céphalées		28 (7,5)	0
	Paresthésie		17 (4,6)	0
	Léthargie		5 (1,3)	1 (0,3)
	Hypoesthésie		5 (1,3)	0
	Sciatique		4 (1,1)	1 (0,3)
Affections oculaires	Conjonctivite		5 (1,3)	0
	Larmolement augmenté		5 (1,3)	0
Affections des oreilles et du labyrinthe	Acouphène		5 (1,3)	0
	Vertige		5 (1,3)	0
Affections cardiaques*	Fibrillation auriculaire		4 (1,1)	2 (0,5)
	Tachycardie		6 (1,6)	0
Affections vasculaires	Hypotension		20 (5,4)	2 (0,5)
	Thrombose veineuse profonde		8 (2,2)	7 (1,9)
	Hypertension		6 (1,6)	1 (0,3)
	Hypotension orthostatique		5 (1,3)	1 (0,3)
	Bouffée de chaleur		5 (1,3)	0
	Rougeur		4 (1,1)	0
Affections respiratoires,	Dyspnée	44 (11,9)		5 (1,3)
	Toux	40 (10,8)		0

Classe de système d'organes	Effets indésirables	Tous grades n (%)		Grade ≥ 3 n (%)
		Très fréquents	Fréquents	
thoraciques et médiastinales	Douleur oropharyngée		13 (3,5)	0
	Pneumonie		9 (2,4)	6 (1,6)
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	173 (46,6)		23 (6,2)
	Nausée	127 (34,2)		7 (1,9)
	Vomissement	84 (22,6)		7 (1,9)
	Constipation	76 (20,5)		4 (1,1)
	Douleur abdominale	43 (11,6)		7 (1,9)
	Dyspepsie		25 (6,7)	0
	Douleur abdominale haute		20 (5,4)	0
	Hémorroïdes		14 (3,8)	0
	Reflux gastro-œsophagien		12 (3,2)	0
	Hémorragie rectale		8 (2,2)	2 (0,5)
	Sécheresse de la bouche		8 (2,2)	1 (0,3)
	Distension abdominale		5 (1,3)	1 (0,3)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie	37 (10)		0
	Sécheresse de la peau		9 (2,4)	0
	Érythème		5 (1,3)	0
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur dorsale	60 (16,2)		14 (3,8)
	Arthralgie	39 (10,5)		4 (1,1)
	Douleur des extrémités		30 (8,1)	6 (1,6)
	Spasmes musculaires		27 (7,3)	0
	Myalgie		14 (3,8)	1 (0,3)
	Douleur thoracique musculo-squelettique		11 (3)	1 (0,3)
	Douleur au niveau du flanc		7 (1,9)	3 (0,8)
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale aiguë		8 (2,2)	6 (1,6)
	Insuffisance rénale		7 (1,9)	6 (1,6)
	Dysurie		25 (6,7)	0
	Colique rénale		5 (1,3)	1 (0,3)
	Hématurie	62 (16,7)		7 (1,9)
	Pollakiurie		13 (3,5)	1 (0,3)
	Hydronéphrose		9 (2,4)	3 (0,8)
	Rétention urinaire		9 (2,4)	3 (0,8)
	Incontinence urinaire		9 (2,4)	0
	Obstruction urétrale		7 (1,9)	5 (1,3)
Affections des organes reproducteurs et du sein	Douleur pelvienne		7 (1,9)	1 (0,3)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	136 (36,7)		18 (4,9)
	Asthénie	76 (20,5)		17 (4,6)
	Fièvre	45 (12,1)		4 (1,1)
	Œdème périphérique		34 (9,2)	2 (0,5)
	Inflammation des muqueuses		22 (5,9)	1 (0,3)
	Douleur		20 (5,4)	4 (1,1)
	Douleur thoracique		9 (2,4)	2 (0,5)
	Œdème		7 (1,9)	1 (0,3)
	Frissons		6 (1,6)	0

Classe de système d'organes	Effets indésirables	Tous grades n (%)		Grade ≥ 3 n (%)
		Très fréquents	Fréquents	
	Malaise		5 (1,3)	0
Investigations	Perte de poids		32 (8,6)	0
	Augmentation de l'Aspartate aminotransférase		4 (1,1)	0
	Augmentation des transaminases		4 (1,1)	0

<sup>a</sup> basé sur les valeurs du laboratoire

\* voir rubriques détaillées ci-dessous

#### Description de certains effets indésirables

##### *Neutropénies, et événements cliniques associés*

L'incidence des neutropénies de grade ≥ 3, basée sur les données de laboratoire était de 81,7%.

L'incidence des effets indésirables neutropénies cliniques et neutropénies fébriles de grade ≥ 3 étaient respectivement de 21,3% et 7,5%. La neutropénie était l'effet indésirable le plus fréquent entraînant un arrêt du produit (2,4%).

Les complications de neutropénies incluait des infections neutropéniques (0,5%), des neutropénies septiques (0,8%), et des chocs septiques (1,1%), qui dans certains cas, ont entraîné une issue fatale. L'utilisation du G-CSF a montré qu'elle limitait l'incidence et la sévérité des neutropénies (voir rubriques 4.2 et 4.4).

##### *Troubles cardiaques et arythmies*

Tous les événements cardiaques, quel que soit le grade, étaient plus fréquents dans le bras cabazitaxel. Six patients (1,6%) ont présentés des arythmies cardiaques de grade ≥ 3. L'incidence de la tachycardie dans le bras cabazitaxel était de 1,6%, aucune des tachycardies n'a été de grade ≥ 3. L'incidence de la fibrillation auriculaire était de 1,1% dans le groupe cabazitaxel, dont 2 effets indésirables graves (0,5%). Les cas d'insuffisance cardiaque ont été plus fréquents pour le groupe cabazitaxel, cet effet ayant été rapporté pour 2 patients (0,5%). Un patient dans le groupe cabazitaxel est décédé d'une insuffisance cardiaque. Une fibrillation ventriculaire fatale a été rapportée chez 1 patient (0,3%), et un arrêt cardiaque chez 2 patients (0,5%). Aucun de ces événements n'a été considéré comme relié par les investigateurs.

##### *Hématuries*

La fréquence des hématuries, quels que soient leurs grades, était de 20,8% à la dose de 25 mg/m<sup>2</sup> dans l'étude EFC11785 (voir rubrique 5.1). Des facteurs de confusion tels que progression de la maladie, instrumentation, infection ou traitement par anticoagulant/AINS/aspirine ont été identifiés dans près de deux tiers des cas.

##### *Autres anomalies biologiques*

L'incidence des anémies de grade ≥ 3, des augmentations des ASAT, ALAT, et bilirubine basées sur des examens biologiques étaient respectivement de 10,5%, 0,7%, 0,9% et 0,6%.

##### *Affections gastro-intestinales*

Des colites, des entéocolites, des gastrites, des entéocolites neutropéniques ont été observées. Des hémorragies et des perforations digestives, des iléus et des obstructions intestinales ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

##### *Affections respiratoires*

Des cas de pneumonies interstitielles/pneumopathies inflammatoires et de pneumopathies interstitielles diffuses, parfois fatals ont été rapportés avec une fréquence inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

### *Affections rénales et urinaires*

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

### Population pédiatrique

Voir la rubrique 4.2

### Autres populations particulières

#### *Sujets âgés*

Parmi les 371 patients traités par cabazitaxel dans l'étude sur le cancer de la prostate, 240 patients étaient âgés de 65 ans et plus, incluant 70 patients de plus de 75 ans.

Les effets indésirables avec un taux  $\geq 5\%$ , chez des patients de plus de 65 ans, comparés aux patients plus jeunes étaient respectivement les suivants: fatigue (40,4% *versus* 29,8%), neutropénie clinique (24,2% *versus* 17,6%), asthénie (23,8% *versus* 14,5%), fièvre (14,6% *versus* 7,6%), vertige (10,0% *versus* 4,6%), infection du tractus urinaire (9,6% *versus* 3,1%) et déshydratation (6,7% *versus* 1,5%). L'incidence des effets indésirables de grade  $\geq 3$  était plus élevée chez les patients de plus de 65 ans comparée aux patients plus jeunes; neutropénie biologique (86,3% *versus* 73,3%), neutropénie clinique (23,8% *versus* 16,8%) et neutropénie fébrile (8,3% *versus* 6,1%) (voir rubriques 4.2 et 4.4). Sur les 595 patients traités par cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> dans l'étude EFC 11785 sur le cancer de la prostate, 420 patients étaient âgés de 65 ans ou plus. Les effets indésirables rapportés à des taux au moins 5% plus élevés chez les patients de 65 ans ou plus par rapport aux patients plus jeunes étaient les suivants : diarrhée (42,9 % *versus* 32,6 %), fatigue (30,2 % *versus* 19,4 %), asthénie (22,4 % *versus* 13,1 %), constipation (20,2 % *versus* 12,6 %), neutropénie clinique (12,9 % *versus* 6,3 %), neutropénie fébrile (11,2 % *versus* 4,6 %) et dyspnée (9,5 % *versus* 3,4 %).

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Il n'y a pas d'antidote au cabazitaxel. Les complications prévisibles liées au surdosage consisteraient en une exacerbation des effets indésirables, tels qu'une aplasie médullaire et des troubles gastro-intestinaux.

En cas de surdosage, le patient doit être admis dans une unité spécialisée afin de surveiller étroitement ses fonctions vitales. Les patients doivent recevoir un traitement par G-CSF dès que possible après découverte du surdosage. D'autres mesures symptomatiques appropriées doivent être prises.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

#### Mécanisme d'action

Le cabazitaxel est un agent antinéoplasique qui agit en perturbant le réseau de microtubules dans les cellules.

Le cabazitaxel se lie à la tubuline et favorise l'assemblage de la tubuline en microtubules, tout en inhibant leur dépolymérisation. Ceci conduit à la stabilisation des microtubules, ce qui entraîne l'inhibition de la mitose et l'interphase des fonctions cellulaires.

### Effets pharmacodynamiques

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

### Efficacité et sécurité clinique

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

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

Les critères secondaires étaient la Survie Sans Progression [SSP (définie comme le temps entre la randomisation et la progression tumorale), la progression de l'antigène prostatique spécifique PSA, la progression de la douleur ou le décès quelle qu'en soit la cause, selon l'évènement d'origine], le Taux de Réponse Tumorale basé sur la Réponse aux Critères d'Évaluation des Tumeurs Solides (RECIST), la Progression du PSA (défini comme Non Répondeurs si  $\geq 25\%$  d'augmentation ou comme Répondeurs si  $> 50\%$  du PSA), réponse du PSA (baisse des taux de PSA sériques au moins de 50%), progression de la Douleur [évaluée en utilisant l'échelle d'Intensité de la Douleur Présente (PPI) issue du questionnaire McGill-Melzack et du score Analgésique (AS)] et de la réponse à la douleur (définie comme une réduction de plus de 2 points à partir de la baseline médiane du PPI sans augmentation concomitante de l'AS, ou une diminution de  $\geq 50\%$  d'utilisation d'analgésique à partir de la baseline moyenne de l'AS sans augmentation concomitante de la douleur).

Un total de 755 patients ont été randomisés pour recevoir soit JEV TANA 25mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse, toutes les 3 semaines, pendant un maximum de 10 cycles avec de la prednisone ou prednisolone 10 mg par jour par voie orale (n=378), soit mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse, toutes les 3 semaines avec un maximum de 10 cycles avec de la prednisone ou prednisolone 10 mg par jour par voie orale (n=377).

Dans cette étude ont été inclus des patients âgés de plus de 18 ans ayant un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration soit avec maladie mesurable selon les critères RECIST soit non-mesurable avec une élévation du niveau de PSA ou apparition de nouvelles lésions et un état général (statut de performance) de 0 à 2 selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Les patients devaient avoir un taux de neutrophiles  $> 1\ 500/\text{mm}^3$ , un taux de plaquettes  $> 100\ 000/\text{mm}^3$ , un taux d'hémoglobine  $> 10\ \text{g/dl}$ , une créatinine  $< 1.5 \times \text{LSN}$ , une bilirubine totale  $< 1 \times$  la -Limite Supérieure de la Normale (LSN), ASAT et ALAT  $< 1.5 \times \text{LSN}$ .

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

Les données démographiques, incluant l'âge, l'ethnie et l'état général selon l'ECOG (0 à 2) étaient équilibrés dans les bras de traitement. Dans le groupe JEV TANA, la moyenne d'âge était 68 ans, écart (46-92) et la répartition ethnique était 83,9% Caucasiens, 6,9% Asiatiques/Oriental, 5,3% Noirs et 4% Autres.

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

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

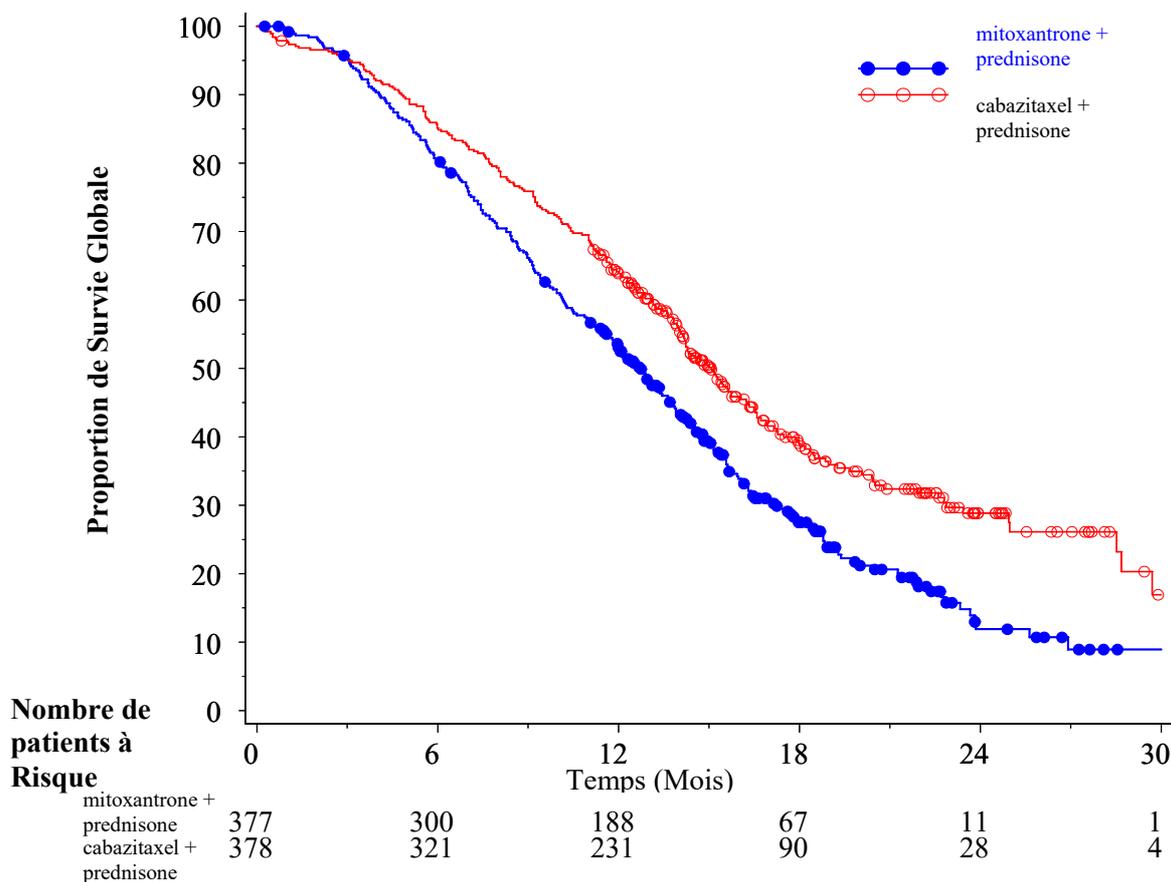
Un sous-groupe de 59 patients a préalablement reçu une dose cumulative de docétaxel <225 mg / m<sup>2</sup> (29 patients dans le bras JEVTANA, 30 patients dans le bras mitoxantrone. Il n'y avait pas de différence significative de la survie globale dans ce groupe de patients (HR (95% CI) 0,96 (0,49 1,86)).

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

	<b>JEVTANA + prednisone</b> N=378	<b>mitoxantrone + prednisone</b> n=377
<b>Survie Globale</b>		
Nombre de patient décédés (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
Survie médiane (mois) (95% CI)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Hazard Ratio (HR) <sup>1</sup> (95% CI)		0,70 (0,59-0,83)
Valeur de p		<0,0001

<sup>1</sup>HR estimé selon le modèle de Cox ; un hazard ratio inférieur à 1 est en faveur de JEVTANA

Figure 1 : Courbes de Survie Globale de Kaplan Meier (EFC6193)



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

Il y a eu un taux de réponse tumorale significativement plus élevé de 14,4% (95%IC : 9,6 – 19,3) chez les patients dans le bras JEVTANA comparé au 4,4% (95% IC : 1,6 – 7,2) chez les patients dans le bras mitoxantrone, p=0,0005.

Les critères secondaires PSA étaient positifs dans le bras JEVTANA. Il y avait une progression médiane du PSA de 6,4 mois (95% IC : 5,1 – 7,3) pour les patients dans le bras JEVTANA, comparé aux 3.1 mois (95% IC : 2,2 – 4,4) dans le bras mitoxantrone, HR 0.75 mois (95% IC : 0,63 – 0,90), p=0,0010. La Réponse du PSA était de 39,2% chez les patients dans le bras JEVTANA (95% IC : 33,9 – 44,5) versus 17,8% des patients sous mitoxantrone (95% IC : 13,7 – 22,0), p=0,0002.

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

Dans une étude de phase III, de non-infériorité, multicentrique, internationale, randomisée, en ouvert (étude EFC11785), 1200 patients avec un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, précédemment traités par un traitement à base de docétaxel, ont été randomisés pour recevoir du cabazitaxel soit à la dose de 25 mg/m<sup>2</sup> (n = 602) soit à la dose de 20 mg/m<sup>2</sup> (n = 598). La Survie Globale (SG) était le critère principal d'efficacité.

L'étude a atteint son objectif principal en démontrant la non-infériorité du cabazitaxel à la dose de 20 mg/m<sup>2</sup> comparée à la dose de 25 mg/m<sup>2</sup> (voir tableau 4). Un pourcentage significativement plus élevé (p<0,001) de patients a montré une réponse du PSA dans le groupe 25 mg/m<sup>2</sup> (42,9 %) par rapport au groupe 20 mg/m<sup>2</sup> (29,5 %). Un risque de progression du PSA significativement plus élevé a été observé chez les patients traités à la dose de 20 mg/m<sup>2</sup> par rapport à la dose de 25 mg/m<sup>2</sup> (HR 1,195 ; IC 95 % : 1,025 à 1,393). Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative en ce qui concerne les autres critères secondaires (SSP, réponse tumorale et réponse à la douleur, progression de la tumeur et progression de la douleur et quatre sous-catégories du questionnaire FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate)).

Tableau 1 – Survie globale dans l'étude EFC11785 dans le bras cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> versus bras cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> (Analyse en intention de traiter) – Critère principal d'efficacité

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

CBZ20 = Cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25 = Cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup>, PRED = Prednisone/Prednisolone  
IC = intervalle de confiance, ICI = limite inférieure de l'intervalle de confiance, ICS = limite supérieure de l'intervalle de confiance

<sup>a</sup> Le Hazard Ratio est estimé à l'aide d'un modèle de régression de Cox, à risque proportionnel. Un hazard ratio < 1 indique un risque plus faible avec le cabazitaxel à la dose de 20 mg/m<sup>2</sup> par rapport à la dose de 25 mg/m<sup>2</sup>.

Le profil de tolérance du cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> dans l'étude EFC11785 était qualitativement et quantitativement similaire à celui observé dans l'étude EFC6193. L'étude EFC11785 a mis en évidence un meilleur profil de tolérance avec le cabazitaxel à la dose de 20 mg/m<sup>2</sup>.

Tableau 5 – Résumé des données de tolérance dans le bras cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> versus bras cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> dans l'étude EFC11785

	<b>CBZ20+PRED n=580</b>	<b>CBZ25+PRED n=595</b>
Nombre médian de cycles / durée médiane de traitement	6 / 18 semaines	7 / 21 semaines
Nombre de patients avec réduction de dose n (%)	De 20 à 15 mg/m <sup>2</sup> : 58 (10,0%) De 15 à 12 mg/m <sup>2</sup> : 9 (1,6%)	De 25 à 20 mg/m <sup>2</sup> : 128 (21,5%) De 20 à 15 mg/m <sup>2</sup> : 19 (3,2%) De 15 à 12 mg/m <sup>2</sup> : 1 (0,2%)
<b>Effets indésirables tous grades<sup>a</sup> (%)</b>		
Diarrhées	30,7	39,8
Nausées	24,5	32,1
Fatigue	24,7	27,1
Hématurie	14,1	20,8
Asthénie	15,3	19,7
Diminution de l'appétit	13,1	18,5
Vomissements	14,5	18,2
Constipation	17,6	18,0
Douleur dorsale	11,0	13,9
Neutropénie clinique	3,1	10,9
Infection du tractus urinaire	6,9	10,8
Neuropathie sensitive périphérique	6,6	10,6
Dysgeusie	7,1	10,6
<b>Effets indésirables de grade ≥ 3<sup>b</sup> (%)</b>		
Neutropénie clinique	2,4	9,6
Neutropénie fébrile	2,1	9,2
<b>Anomalies hématologiques<sup>c</sup> (%)</b>		
Neutropénie de grade ≥ 3	41,8	73,3
Anémie de grade ≥ 3	9,9	13,7
Thrombopénie de grade ≥ 3	2,6	4,2

CBZ20 = Cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25 = Cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup>, PRED = Prednisone/Prednisolone

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

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

c Basés sur des valeurs de laboratoire

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats des études de JEVTANA dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique dans l'indication du cancer de la prostate (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

JEVTANA a été évalué dans une étude ouverte, multicentrique de phase I/II conduite chez 39 patients pédiatriques (âgés de 4 à 18 ans pour la phase I et de 3 à 16 ans pour la phase II). La phase II n'a pas démontré l'efficacité du cabazitaxel administré en monothérapie dans la population pédiatrique présentant des gliomes infiltrants du tronc cérébral (GITC) récidivants ou réfractaires et des gliomes de haut grade (GHG) traités à la dose de 30 mg/m<sup>2</sup>.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Une analyse de la pharmacocinétique de population a été réalisée chez 170 patients incluant des patients avec des tumeurs solides avancées (n=69), un cancer du sein métastatique (n=34) et un cancer de la prostate métastatique (n=67). Ces patients ont reçu du cabazitaxel à des doses de 10 à 30 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine ou toutes les 3 semaines.

### Absorption

Après une administration intraveineuse d'une heure de cabazitaxel à 25mg/m<sup>2</sup> chez des patients avec un cancer de la prostate métastatique (n=67), la C<sub>max</sub> était de 226 ng/ml (Coefficient de Variation (CV) : 107%) et était atteint à la fin d'une perfusion de 1 heure (T<sub>max</sub>). L'AUC moyenne (aire sous la courbe) était de 991 ng.h/ml (CV : 34%). Pas de déviation majeure proportionnelle à la dose n'a été observée de 10 à 30 mg/m<sup>2</sup> chez des patients avec des tumeurs solides avancées (n=126).

### Distribution

Le volume de distribution (V<sub>SS</sub>) était de 4870 l (2640 l/m<sup>2</sup> pour un patient avec une surface corporelle médiane de 1,84 m<sup>2</sup>) à l'état d'équilibre.

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

### Biotransformation

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

A partir des *études in vitro*, le risque potentiel d'inhibition avec le cabazitaxel à des concentrations cliniquement pertinentes est possible vis à vis des produits médicamenteux qui sont principalement des substrats du CYP3A.

Cependant une étude clinique a démontré que cabazitaxel (25 mg/m<sup>2</sup>, administré en perfusion unique d'une heure) ne modifie pas les taux plasmatiques de midazolam, un substrat-test du CYP3A. Par conséquent, aux doses thérapeutiques, la co-administration de substrats du CYP3A et de cabazitaxel ne devrait pas avoir d'impact clinique.

Il n'y a pas de risque potentiel d'inhibition des produits médicamenteux qui sont des substrats d'autres enzymes du CYP (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 et 2D6) de même qu'il n'y a pas de risque potentiel d'induction par le cabazitaxel sur des produits médicamenteux substrats du CYP1A, CYP2C9 et CYP3A. Le cabazitaxel n'a pas inhibé *in vitro* la principale voie de biotransformation de la warfarine en 7-hydroxywarfarine qui est médiée par le CYP2C9. Par conséquent, aucune interaction pharmacocinétique du cabazitaxel sur la warfarine n'est attendue *in vivo*.

*In vitro* le cabazitaxel n'a pas inhibé les Protéines Multidrogués Résistantes (MRP) : MRP1 et MRP2 ou le transporteur de cations organiques (OCT1). Cabazitaxel inhibe le transport assuré par la P-glycoprotéine (PgP) (digoxine, vinblastine), par les Protéines Résistantes au Cancer du Sein (BCRP) (méthotrexate) et par le polypeptide transporteur d'anions organiques OATP1B3 (CCK8) à des concentrations au moins 15 fois supérieures à ce qui est observé en clinique tandis qu'il inhibe le transport par OATP1B1 (estradiol-17β-glucuronide) à des concentrations seulement 5 fois supérieures à ce qui est observé en clinique. Par conséquent, le risque d'interaction avec les substrats des MRP, de

l'OCT1, de la Pgp, de la BRCP et de l'OATP1B3 est peu probable *in vivo* à la dose de 25 mg/m<sup>2</sup>. Le risque d'interaction avec le transporteur OATP1B1 existe notamment pendant la durée de la perfusion (1 heure) et jusqu'à 20 minutes après la fin de la perfusion (voir rubrique 4.5).

### Élimination

Après 1 heure de perfusion intraveineuse de (<sup>14</sup>C)-cabazitaxel à 25mg/m<sup>2</sup>, environ 80% de la dose administrée étaient éliminées en moins de 2 semaines. Le cabazitaxel est principalement éliminé dans les fèces en nombreux métabolites (76% de la dose); tandis que l'excrétion rénale du cabazitaxel et de ses métabolites représente moins de 4% de la dose (2,3% comme produit inchangé dans les urines).

Le cabazitaxel avait une forte clairance plasmatique de 48.5 l/h (26,4 l/h/m<sup>2</sup> pour un patient avec une surface corporelle moyenne de 1,84 m<sup>2</sup>) et une demi-vie longue de 95 heures.

### Populations particulières

#### *Patients âgés*

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

#### *Patients pédiatriques*

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

#### *Insuffisants hépatiques*

Le cabazitaxel est éliminé principalement par métabolisation hépatique.

Une étude spécifique chez 43 patients ayant un cancer et une insuffisance hépatique a montré l'absence d'influence de l'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1 à ≤ 1,5 x LSN ou ASAT > 1,5 x LSN) ou modérée (bilirubine totale > 1,5 à ≤ 3.0 x LSN) sur la pharmacocinétique du cabazitaxel. La Dose Maximale Tolérée (DMT) du cabazitaxel était respectivement 20 et 15 mg/m<sup>2</sup>. Chez 3 patients ayant une insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale > 3 x LSN), une baisse de 39 % de la clairance a été observée comparativement aux patients ayant une insuffisance hépatique légère, montrant l'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du cabazitaxel. La DMT du cabazitaxel chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'a pas été établie. Basée sur la tolérance et les données de sécurité, la dose du cabazitaxel doit être réduite chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (voir rubriques 4.2, 4.4). JEVTANA est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

#### *Insuffisants rénaux*

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

## **5.3 Données de sécurité pré-clinique**

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

Des réactions indésirables non observées dans les études cliniques, mais vues chez le rat lors d'études de toxicité à doses répétées, à des niveaux d'exposition plus élevés que les niveaux d'exposition

clinique et pouvant être pertinents en clinique, étaient des troubles oculaires caractérisés par un gonflement/dégénération de la fibre optique sous-capsulaire. Ces effets étaient partiellement réversibles après 8 semaines.

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

Cabazitaxel n'a pas induit de mutations dans le test de mutation reverse bactérienne (Ames). Il n'était pas clastogénique dans les tests *in-vitro* dans les lymphocytes humains (pas d'induction d'aberration structurale chromosomique mais il augmentait le nombre de cellules polyploïdes) et a induit une augmentation des micronoyaux dans les tests *in-vivo* chez les rats. Cependant ces résultats de génotoxicité sont inhérents à l'activité pharmacologique de la molécule (inhibition de la dépolymérisation de la tubuline) et ont été observés avec des produits médicamenteux présentant la même activité pharmacologique.

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

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

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

#### Évaluation du risque environnemental

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Solution à diluer:

Polysorbate 80

Acide citrique

#### Solvant :

Éthanol 96%

Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

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

### 6.3 Durée de conservation

#### Flacons non ouverts

3 ans.

#### Après ouverture

Les flacons de solution et de solvant doivent être utilisés immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

#### Après la dilution initiale de la solution avec le solvant

La stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 1 heure à température ambiante (15°C - 30°C). D'un point de vue microbiologique, le mélange solution à diluer et solvant doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas normalement dépasser 24 heures à 2°C- 8°C, sauf en cas de dilution réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

#### Après la dilution finale dans la poche de perfusion

La stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion a été démontrée pendant 8 heures à température ambiante (incluant l'heure d'administration de la perfusion) et pendant 48 heures au réfrigérateur (incluant l'heure d'administration de la perfusion). D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas normalement dépasser 24 heures à 2°C- 8°C, sauf en cas de dilution réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Ne pas conserver au réfrigérateur.

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

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Une boîte contient 1 flacon de solution à diluer et 1 flacon de solvant

- Solution à diluer : 1,5 ml de solution à diluer, en flacon en verre transparent (type I) de 15 ml fermé par un bouchon gris en chlorobutyl scellé par une capsule en aluminium recouverte d'une sur-capsule **vert clair** de type flip-off. Chaque flacon contient 60 mg de cabazitaxel pour 1,5 ml en volume nominal (volume de remplissage : 73,2 mg de cabazitaxel/1,83 ml). Ce volume de remplissage a été établi pendant le développement de JEV TANA afin de compenser la perte de liquide survenant au cours de la préparation du prémélange. Ce suremplissage permet après dilution avec la **totalité** du solvant de JEV TANA d'obtenir le volume minimal de prémélange extractible de 6 ml, contenant 10 mg/ml de JEV TANA, ce qui correspond à la quantité figurant sur l'étiquette, à savoir 60 mg par flacon.
- Solvant : 4,5 ml de solvant en flacon en verre transparent (type I) de 15 ml fermé par un bouchon gris en chlorobutyl scellé par une capsule en aluminium doré recouverte d'une sur-capsule incolore de type flip-off. Chaque flacon contient 4,5 ml en volume nominal (volume de remplissage : 5,67 ml). Ce volume de remplissage a été établi pendant le développement, et ce suremplissage permet après addition **de tout** le contenu du flacon de solvant au contenu du flacon de solution JEV TANA 60 mg, d'obtenir la concentration de la solution du prémélange de 10 mg/ml de JEV TANA.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

JEV TANA doit être préparé et manipulé seulement par un personnel formé à la manipulation des agents cytotoxiques. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler le produit. Comme tous les

autres agents anti-néoplasiques, des précautions doivent être prises pendant la manipulation et la préparation de la solution de JEVANA, prenant en compte l'utilisation des dispositifs adaptés, des équipements de protection personnelle (comme des gants), et des procédures de préparation. En cas de contact cutané lors de chacune des étapes de préparation de JEVANA, laver immédiatement et soigneusement la peau avec de l'eau et du savon. En cas de contact avec une muqueuse, laver immédiatement et soigneusement à grande eau la muqueuse contaminée.

Toujours diluer la solution à diluer avec la **totalité** du solvant fourni avant de l'ajouter dans la solution de perfusion.

Lisez attentivement la **TOTALITE** de la rubrique avant d'effectuer les étapes de mélange et de dilution. JEVANA requiert **DEUX** dilutions avant administration. Suivez les instructions de préparation mentionnées ci-dessous.

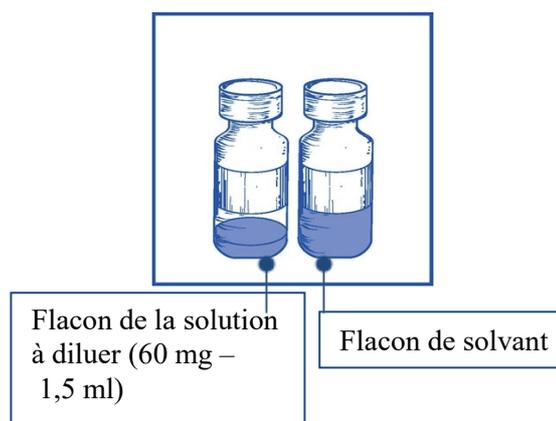
Remarque : Le flacon de la solution à diluer de JEVANA 60 mg/1,5 ml (volume de remplissage : 73,2 mg de cabazitaxel/1,83 ml) et le flacon de solvant (volume de remplissage : 5,67 ml) contiennent tous les deux un surremplissage pour compenser la perte de liquide survenant lors de la préparation. Ce surremplissage permet d'obtenir une solution contenant 10 mg/ml de cabazitaxel après dilution de la solution à diluer de JEVANA avec la **TOTALITE** du contenu du flacon de solvant fourni.

Les deux étapes suivantes concernant la procédure de dilution de la solution pour perfusion doivent être réalisées de manière aseptique.

### **Étape 1 : Dilution initiale de la solution à diluer avec le solvant fourni**

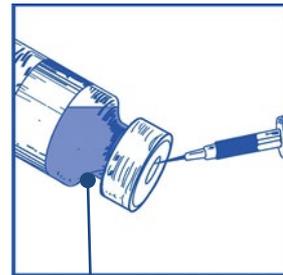
#### **Étape 1.1**

Inspectez visuellement le flacon de la solution à diluer et le flacon de solvant fourni. La solution à diluer et le solvant doivent être limpides.



### Etape 1.2

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



Flacon de solvant

### Etape 1.3

Injectez la **totalité** du contenu de la seringue dans le flacon de la solution à diluer correspondant.

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

Une fois reconstituée, la solution obtenue contient 10 mg/ml de cabazitaxel.



Mélange « solution à diluer-solvant » à 10 mg/ml

Flacon de solvant

### Etape 1.4

Retirez la seringue et l'aiguille et mélangez manuellement et doucement par retournements répétés de manière à obtenir une solution claire et homogène. Cela peut prendre environ 45 secondes.



Mélange « solution à diluer-solvant » à 10 mg/ml

### Etape 1.5

Laissez reposer cette solution environ 5 minutes puis vérifiez que la solution est homogène et claire. Il est normal que la mousse persiste après cette première étape.



Mélange « solution à diluer-solvant » à 10 mg/ml

Ce mélange « solution à diluer-solvant » obtenu contient 10 mg/ml de cabazitaxel (au moins 6 ml de volume extractible). La seconde dilution doit être effectuée immédiatement (dans l'heure) comme détaillé dans l'étape 2.

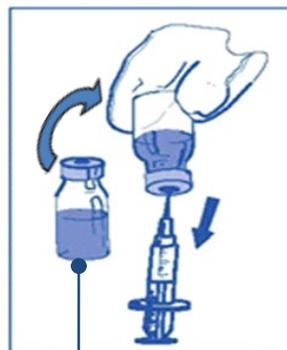
Plus d'un flacon de mélange « solution à diluer-solvant » peut être nécessaire pour administrer la dose prescrite.

## **Etape 2 : Seconde dilution pour perfusion (dilution finale)**

### **Etape 2.1**

Prélevez de façon aseptique le volume requis de mélange « solution à diluer-solvant » (contenant 10 mg/ml de cabazitaxel), avec une seringue graduée munie d'une aiguille. A titre d'exemple, une dose de 45 mg de JEVTANA nécessiterait 4,5 ml de mélange « solution à diluer-solvant » préparé selon les modalités de l'étape 1.

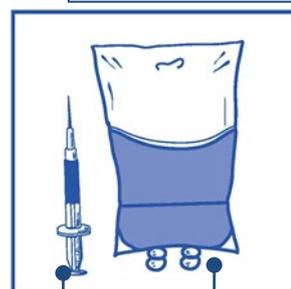
Comme la mousse peut persister sur la paroi interne du flacon de cette solution à la suite de la préparation décrite à l'étape 1, il est préférable de placer l'aiguille de la seringue au milieu de la solution lors du prélèvement.



Mélange « solution à diluer-solvant » à 10 mg/ml

### **Etape 2.2**

Injectez le contenu de la seringue dans une poche stérile pour perfusion exempte de PVC contenant soit une solution de glucose à 5% soit une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%). La concentration de la solution à perfuser doit être comprise entre 0,10 mg/ml et 0,26 mg/ml.



Quantité requise de mélange « solution à diluer-solvant »

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

### **Etape 2.3**

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



### **Etape 2.4**

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



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

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

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

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

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

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F - 75008 Paris  
France.

**8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/11/676/001

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

Date de première autorisation : 17 mars 2011

Date du dernier renouvellement : 19 novembre 2015

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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