

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di concentrato contiene 20 mg di cabazitaxel.

Un flaconcino di 3 ml di concentrato contiene 60 mg di cabazitaxel.

Eccipiente con effetti noti

Il prodotto finito contiene 395 mg/ml di etanolo anidro, per cui ogni flaconcino da 3 mg contiene 1,185 ml di etanolo anidro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Il concentrato è una soluzione limpida da incolore a giallo pallido o a giallo-brunastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cabazitaxel Accord in associazione con prednisone o prednisolone è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione, trattati in precedenza con un regime contenente docetaxel (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'uso di cabazitaxel deve essere limitato a unità specializzate nella somministrazione di farmaci citotossici e deve essere somministrato solo sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso della chemioterapia anticancro. Devono essere disponibili strutture e apparecchiature per il trattamento di reazioni da ipersensibilità gravi quali ipotensione e broncospasmo (vedere paragrafo 4.4).

Premedicazione

Il regime di premedicazione raccomandato deve essere eseguito almeno 30 minuti prima di ogni somministrazione di cabazitaxel con i seguenti medicinali per via endovenosa allo scopo di mitigare il rischio e la severità di reazioni di ipersensibilità:

- antiistaminico (desclorfeniramina 5 mg o difenidramina 25 mg o equivalente),
- corticosteroide (desametasone 8 mg o equivalente) e
- H2 antagonista (ranitidina o equivalente) (vedere paragrafo 4.4).

Si raccomanda una profilassi con antiemetici che possono essere somministrati per via orale o endovenosa secondo necessità.

Nel corso dell'intero trattamento è necessario garantire al paziente un'idratazione adeguata allo scopo di prevenire complicazioni come l'insufficienza renale.

Posologia

La dose raccomandata di cabazitaxel è di 25 mg/m² somministrata per infusione endovenosa di 1 ora ogni 3 settimane in associazione con prednisone o prednisolone 10 mg per via orale con somministrazione quotidiana durante il trattamento.

Aggiustamenti della dose

La dose deve essere modificata se i pazienti manifestano le seguenti reazioni avverse (i gradi si riferiscono ai Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE 4.0]):

Tabella 1 – Modifiche raccomandate in caso di reazione avversa in pazienti trattati con cabazitaxel

Reazioni avverse	Modifica della dose
Neutropenia prolungata di grado ≥ 3 (più di 1 settimana) nonostante adeguata terapia compreso G-CSF	Rimandare il trattamento finché la conta dei neutrofili è > 1.500 cellule/mm ³ , poi ridurre la dose di cabazitaxel da 25 mg/m ² a 20 mg/m ² .
Neutropenia febbrile o infezione neutropenica	Rimandare il trattamento fino a miglioramento o risoluzione, e finché la conta di neutrofili è > 1.500 cellule/mm ³ , poi ridurre la dose di cabazitaxel da 25 mg/m ² a 20 mg/m ² .
Diarrea di grado ≥ 3 o diarrea persistente nonostante terapia adeguata, compresa reidratazione e reintegrazione elettrolitica	Rimandare il trattamento fino a miglioramento o risoluzione, poi ridurre la dose di cabazitaxel da 25 mg/m ² a 20 mg/m ² .
Neuropatia periferica di grado ≥ 2	Rimandare il trattamento fino al miglioramento, poi ridurre la dose di cabazitaxel da 25 mg/m ² a 20 mg/m ² .

Nel caso in cui i pazienti continuino a manifestare una di queste reazioni anche alla dose di 20 mg/m², possono essere considerate una ulteriore riduzione di dose a 15 mg/m² oppure l'interruzione di cabazitaxel. I dati in pazienti trattati a dose inferiore a 20 mg/m² sono limitati.

Uso concomitante di medicinali

L'uso concomitante di medicinali che sono forti induttori o forti inibitori del CYP3A deve essere evitato. Tuttavia, se i pazienti necessitano della co-somministrazione di un forte inibitore del CYP3A, deve essere considerata una riduzione del 25% della dose di cabazitaxel (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione epatica

Cabazitaxel è ampiamente metabolizzato dal fegato. Ai pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale compresa tra > 1 e $\leq 1,5$ x limite superiore di normalità (ULN, upper limit of normal) o aspartato aminotransferasi (AST) $> 1,5$ x ULN), la dose di cabazitaxel deve essere ridotta a 20 mg/m². La somministrazione di cabazitaxel a pazienti con compromissione epatica lieve deve essere intrapresa con cautela e deve essere effettuato un attento monitoraggio.

Cabazitaxel Accord non deve essere somministrato a pazienti con compromissione epatica moderata e severa (bilirubina totale compresa $> 1,5$ x ULN), la massima dose tollerata (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Pazienti con compromissione renale

Cabazitaxel è escreto solo in minima misura dal rene. Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale, che non necessitano di emodialisi. I pazienti che presentano una malattia renale terminale (clearance della creatinina (CL_{CR}: < 15 ml/min/1,73 m²) per la loro condizione e la quantità limitata di dati disponibili devono essere trattati con cautela e monitorati con attenzione durante il trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Anziani

Non si raccomanda un aggiustamento della dose specifico per l'uso di cabazitaxel in pazienti anziani (vedere anche paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Non vi è un uso specifico di cabazitaxel nella popolazione pediatrica.

La sicurezza e l'efficacia di cabazitaxel nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Cabazitaxel Accord è indicato per l'uso endovenoso.

Per istruzioni sulla preparazione e somministrazione del prodotto vedere paragrafo 6.6.

Non devono essere usati contenitori per infusione in PVC e set per infusione in poliuretano.

Cabazitaxel non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali tranne quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a cabazitaxel, ad altri taxani, al polisorbato 80 o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Conta dei neutrofili inferiore a $1.500/\text{mm}^3$.
- Compromissione epatica moderata e severa (bilirubina totale $>1,5 \times \text{ULN}$).
- Vaccinazione concomitante con vaccino contro la febbre gialla (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni di ipersensibilità

Prima di iniziare l'infusione di cabazitaxel (vedere paragrafo 4.2) tutti i pazienti devono essere premedicati.

I pazienti devono essere attentamente osservati per individuare eventuali reazioni di ipersensibilità, specialmente durante la prima e la seconda infusione. Le reazioni di ipersensibilità possono manifestarsi entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione di cabazitaxel, di conseguenza devono essere disponibili strutture ed apparecchiature per il trattamento dell'ipotensione e del broncospasmo. Possono verificarsi reazioni severe comprendenti eruzione cutanea/eritema generalizzati, ipotensione e broncospasmo. Reazioni di ipersensibilità severe richiedono l'immediata interruzione di cabazitaxel ed una terapia appropriata. I pazienti con una reazione di ipersensibilità devono interrompere il trattamento con cabazitaxel (vedere paragrafo 4.3).

Mielosoppressione

Si può verificare mielosoppressione, manifestata come neutropenia, anemia, trombocitopenia o pancitopenia (vedere "Rischio di neutropenia" e "Anemia" al paragrafo 4.4 sotto).

Rischio di neutropenia

I pazienti trattati con cabazitaxel possono essere sottoposti a profilassi con G-CSF, come previsto dalle linee guida della American Society of Clinical Oncology (ASCO) e/o dalle attuali linee guida istituzionali, per ridurre il rischio di neutropenia o gestirne le complicazioni (neutropenia febbrile, neutropenia prolungata o infezione neutropenica).

Deve essere presa in considerazione una profilassi primaria con G-CSF in pazienti con caratteristiche cliniche ad alto rischio (età >65 anni, basso performance status, episodi pregressi di neutropenia febbrile, estese aree sottoposte a precedente terapia radiante, condizioni nutrizionali precarie o altre comorbilità severe che li predispongano a maggiori complicazioni da neutropenia prolungata. È stato dimostrato che l'uso di G-CSF limita l'incidenza e la severità della neutropenia.

La neutropenia è la reazione avversa più comune di cabazitaxel (vedere paragrafo 4.8). È essenziale un monitoraggio dell'esame emocromocitometrico completo su base settimanale durante il 1° ciclo e prima di ogni ciclo di trattamento successivo per poter aggiustare la dose, se necessario.

La dose deve essere ridotta in caso di neutropenia febbrile o di neutropenia prolungata nonostante un trattamento adeguato (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti potranno essere ritrattati solo quando i neutrofili avranno raggiunto un livello $\geq 1.500/\text{mm}^3$ (vedere paragrafo 4.3).

Disturbi gastrointestinali

Sintomi come dolore addominale e dolorabilità addominale, febbre, stipsi persistente, diarrea con o senza neutropenia, potrebbero essere manifestazioni precoci di tossicità gastrointestinale grave e devono essere valutati e trattati immediatamente. Potrebbe essere necessario rimandare o terminare il trattamento con cabazitaxel.

Rischio di nausea, vomito, diarrea e disidratazione

I pazienti che sono colpiti da diarrea durante la somministrazione di cabazitaxel possono essere trattati con i farmaci antidiarroici comunemente usati. Devono essere adottate misure adeguate per reidratare i pazienti. La comparsa della diarrea è più frequente in pazienti sottoposti a precedente irradiazione addomino-pelvica. La disidratazione è più frequente in pazienti di 65 anni e oltre. Devono essere adottate misure adeguate per reidratare i pazienti e per monitorare e correggere i livelli di elettroliti nel siero, in particolare del potassio. Per diarrea di grado ≥ 3 può essere necessario rimandare il trattamento o ridurre la dose (vedere paragrafo 4.2). Se i pazienti manifestano nausea o vomito, può essere somministrato un trattamento con antiemetici di uso comune.

Rischio di gravi reazioni gastrointestinali

Nei pazienti trattati con cabazitaxel sono stati segnalati casi di emorragia e perforazione gastrointestinale, occlusione intestinale, colite, incluso esito fatale (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti che presentano un rischio maggiore di sviluppare complicanze gastrointestinali: pazienti neutropenici, pazienti anziani, trattamento concomitante con i FANS, terapia antiaggregante piastrinica o anticoagulanti, e pazienti con una storia pregressa di radioterapia pelvica, o malattie gastrointestinali, quali ulcere e sanguinamento gastrointestinale.

Neuropatia periferica

Sono stati osservati casi di neuropatia periferica, neuropatia sensoriale periferica (ad es. parestesie, disestesie) e neuropatia motoria periferica nei pazienti che ricevono cabazitaxel. I pazienti in terapia con cabazitaxel devono essere avvisati di informare il medico prima di continuare il trattamento nel caso in cui si verificano sintomi di neuropatia quali dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento o debolezza. Prima di ciascun trattamento, il medico deve valutare la presenza o il peggioramento della neuropatia. La terapia deve essere rimandata fino al miglioramento dei sintomi. In caso di neuropatia periferica persistente di grado ≥ 2 , la dose di cabazitaxel deve essere ridotta da 25 mg/m² a 20 mg/m² (vedere paragrafo 4.2).

Anemia

È stata osservata anemia in pazienti trattati con cabazitaxel (vedere paragrafo 4.8). Emoglobina ed ematocrito devono essere controllati prima del trattamento con cabazitaxel e se i pazienti mostrano segni o sintomi di anemia o di emorragia. Si raccomanda cautela nei pazienti con emoglobina < 10 g/dL e si devono adottare misure appropriate come clinicamente indicato.

Rischio di insufficienza renale

Sono stati segnalati disordini renali associati a sepsi, severa disidratazione dovuta a diarrea, vomito e uropatia ostruttiva. È stata osservata insufficienza renale con alcuni casi ad esito letale. È necessario adottare misure adeguate per identificare la causa e, se necessario, sottoporre i pazienti ad un trattamento intensivo.

Durante tutto il trattamento con cabazitaxel deve essere garantita un'idratazione adeguata. Il paziente deve essere informato della necessità di riferire immediatamente qualsiasi cambiamento significativo del proprio volume quotidiano di urina. La creatinina sierica deve essere misurata al basale, ad ogni conta ematica e ogni qualvolta il paziente riferisca un cambiamento nell'escrezione urinaria. Il trattamento con cabazitaxel deve essere interrotto in caso di qualsiasi riduzione della funzionalità renale sino all'insufficienza renale \geq di grado 3 CTCAE 4.0.

Patologie respiratorie

Sono state segnalate polmonite interstiziale/polmonite e patologie polmonari interstiziali e possono essere associate ad esito fatale (vedere paragrafo 4.8).

In caso di insorgenza di nuovi sintomi polmonari, o di un loro peggioramento, i pazienti devono essere attentamente monitorati, tempestivamente esaminati, ed adeguatamente trattati. È raccomandata l'interruzione della terapia con cabazitaxel fino a quando non sarà disponibile una diagnosi. L'utilizzo

precoce di misure terapeutiche di supporto può aiutare a migliorare la condizione. Il beneficio di una ripresa del trattamento con cabazitaxel deve essere attentamente valutato.

Rischio di aritmie cardiache

Sono state segnalate aritmie cardiache, più comunemente tachicardia e fibrillazione atriale (vedere paragrafo 4.8).

Anziani

Alcune reazioni avverse, tra cui neutropenia e neutropenia febbrile (vedere paragrafo 4.8), si manifestano con maggiore probabilità nei pazienti anziani (≥ 65 anni di età).

Pazienti con compromissione epatica

Il trattamento con Cabazitaxel Accord è controindicato in pazienti con compromissione epatica moderata e severa (bilirubina totale $>1,5$ x ULN) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

La dose deve essere ridotta in pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale compresa tra >1 e $\leq 1,5$ x ULN o AST $>1,5$ x ULN) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Interazioni

La co-somministrazione di forti inibitori del CYP3A deve essere evitata in quanto questi possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di cabazitaxel (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Se la co-somministrazione di un forte inibitore del CYP3A non può essere evitata, devono essere presi in considerazione uno stretto monitoraggio della tossicità ed una riduzione della dose di cabazitaxel (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

La co-somministrazione con forti induttori del CYP3A4 deve essere evitata in quanto questi possono diminuire le concentrazioni plasmatiche di cabazitaxel (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Eccipienti

Questo medicinale contiene 1185 mg di alcol (etanolo) in ogni flaconcino, che è equivalente a 395 mg/ml. La quantità in ogni flaconcino di questo medicinale è equivalente a meno di 30 ml di birra o 12 di vino.

La quantità di alcol in questo medicinale non sembra avere effetto su adulti e adolescenti e i suoi effetti nei bambini non sono evidenti. Potrebbero verificarsi alcuni effetti nei bambini piccoli, per esempio sentirsi assonnati.

L'alcol in questo medicinale può alterare gli effetti di altri medicinali. Parli con il medico o il farmacista se sta assumendo altri medicinali.

Se è incinta o sta allattando al seno, parli con il medico o il farmacista prima di assumere questo medicinale.

Se ha una dipendenza da alcol, parli con il medico o il farmacista prima di assumere questo medicinale.

Una dose di 60 mg di questo medicinale somministrata a un adulto di 70 kg corrisponde a un'esposizione a 17 mg/kg di etanolo, che può causare un aumento della concentrazione di alcool nel sangue di circa 2,8 mg/100 ml. Per confronto, per un adulto che beve un bicchiere di vino o 500 ml di birra, il BAC è probabile che sia di circa 50 mg/100 ml.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il cabazitaxel è metabolizzato principalmente dal CYP3A (dall'80% al 90%) (vedere paragrafo 5.2).

Inibitori del CYP3A

Ripetute somministrazioni di ketoconazolo (400 mg una volta al giorno), un forte inibitore del CYP3A, hanno determinato una diminuzione della clearance di cabazitaxel del 20% corrispondente ad un aumento del 25% dell'AUC. Quindi la somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, claritromicina, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazolo) deve essere evitata poiché può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di cabazitaxel (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

La somministrazione concomitante di aprepitant, un moderato inibitore del CYP3A, non ha avuto effetto sulla clearance di cabazitaxel.

Induttori del CYP3A

Ripetute somministrazioni di rifampicina (600 mg una volta al giorno), un forte induttore del CYP3A, hanno determinato un aumento della clearance di cabazitaxel del 21% corrispondente a una diminuzione dell'AUC del 17%.

Quindi, la somministrazione concomitante di potenti induttori del CYP3A (ad es. fenitoina, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbitale) deve essere evitata poiché può causare una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di cabazitaxel (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Inoltre, i pazienti devono evitare l'assunzione di iperico.

OATP1B1

In vitro, cabazitaxel ha inoltre dimostrato di inibire le proteine di trasporto dei polipeptidi di trasporto dell'anione organico OATP1B1. Il rischio di interazione con i substrati OATP1B1 (per esempio statine, valsartan, repaglinide) è possibile in modo particolare durante il periodo di infusione (1 ora) e fino a 20 minuti dopo la fine dell'infusione. Si raccomanda un intervallo di 12 ore prima dell'infusione e di almeno 3 ore dopo la fine dell'infusione prima di somministrare i substrati OATP1B1.

Vaccinazioni

La somministrazione di vaccini vivi o attenuati in pazienti immunocompromessi da agenti chemioterapici può causare infezioni gravi o letali. La vaccinazione con vaccino vivo attenuato in pazienti sottoposti a trattamento con cabazitaxel deve essere evitata. Si possono somministrare vaccini uccisi o inattivati; tuttavia la risposta a tali vaccini può essere ridotta.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati sull'uso di cabazitaxel in gravidanza. Studi condotti su animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva a dosi maternotossiche (vedere paragrafo 5.3) e che cabazitaxel attraversa la barriera placentare (vedere paragrafo 5.3). Come per altri farmaci citotossici, cabazitaxel può causare danno fetale nelle donne in gravidanza.

L'esposizione a cabazitaxel non è raccomandata durante la gravidanza ed in donne in età fertile che non facciano uso di contraccezione.

Allattamento

I dati farmacocinetici disponibili negli animali hanno dimostrato l'escrezione di cabazitaxel e dei suoi metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per il lattante non può essere escluso. Cabazitaxel non deve essere impiegato durante l'allattamento con latte materno.

Fertilità

Studi condotti sugli animali hanno dimostrato che cabazitaxel influenza il sistema riproduttivo di ratti e cani di sesso maschile senza alcun effetto funzionale sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia, data l'attività farmacologica dei taxani, il loro potenziale genotossico e l'effetto di svariati composti di questa classe sulla fertilità negli studi sugli animali, non si possono escludere effetti sulla fertilità nell'uomo.

Dati i potenziali effetti sui gameti maschili e la potenziale esposizione tramite il liquido seminale, gli uomini trattati con cabazitaxel devono usare mezzi di contraccezione efficaci durante tutto il

trattamento e si raccomanda di continuare l'uso per almeno 6 mesi dopo l'ultima dose di cabazitaxel. A causa della potenziale esposizione tramite il liquido seminale, gli uomini trattati con cabazitaxel devono impedire che altre persone entrino in contatto con il proprio eiaculato durante tutto il trattamento. Ai pazienti trattati con cabazitaxel si raccomanda di richiedere una consulenza sulla conservazione dello sperma prima del trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cabazitaxel altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, in quanto può causare affaticamento e capogiri. I pazienti devono essere avvertiti di non guidare veicoli e di non usare macchinari se manifestano queste reazioni avverse durante il trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

La sicurezza di cabazitaxel in associazione con prednisone o prednisolone è stata valutata in 3 studi randomizzati, in aperto, controllati (TROPIC, PROSELICA e CARD), per un totale di 1092 pazienti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione, trattati con 25 mg/m² di cabazitaxel una volta ogni 3 settimane. I pazienti hanno ricevuto una mediana di 6-7 cicli di cabazitaxel.

Le incidenze dall'analisi aggregata di questi 3 studi sono presentate di seguito e nell'elenco tabulato.

Le reazioni avverse di tutti i gradi più comuni sono state anemia (99,0%), leucopenia (93,0%), neutropenia (87,9%), trombocitopenia (41,1%), diarrea (42,1%), affaticamento (25,0%) e astenia (15,4%). Le reazioni avverse di grado ≥ 3 più comuni che si sono verificate in almeno il 5% dei pazienti sono state neutropenia (73,1%), leucopenia (59,5%), anemia (12,0%), neutropenia febbrile (8,0%) e diarrea (4,7%).

L'interruzione del trattamento per reazioni avverse si è verificata con frequenze simili nei 3 studi (18,3% in TROPIC, 19,5% in PROSELICA e 19,8% in CARD) nei pazienti trattati con cabazitaxel. Le reazioni avverse più comuni ($> 1,0\%$) che hanno determinato la sospensione del trattamento con cabazitaxel sono state ematuria, affaticamento e neutropenia.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate nella tabella 2 secondo la classificazione per sistemi ed organi MedDRA e per categorie di frequenza. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità. L'intensità delle reazioni avverse è classificata secondo la scala CTCAE 4.0 (grado $\geq 3 = G \geq 3$). Le frequenze si basano su tutti i gradi e sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100 - < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000 - < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Reazioni avverse e anomalie ematologiche osservate con cabazitaxel in associazione con prednisone o prednisolone nell'analisi aggregata (n=1092)

Sistemi e Organi	Reazione avversa	Tutti i gradi n (%)			Grado ≥ 3 n (%)
		Molto comune	Comune	Non comune	
Infezioni ed Infestazioni	Infezione / sepsi neutropenica*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Shock Settico			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsi		13 (1,2)		13 (1,2)
	Cellulite			8 (0,7)	3 (0,3)

Sistemi e Organi	Reazione avversa	Tutti i gradi n (%)			Grado ≥ 3 n (%)
		Molto comune	Comune	Non comune	
	Infezione delle vie urinarie		103 (9,4)		19 (1,7)
	Influenza		22 (2,0)		0
	Cistite		22 (2,0)		2 (0,2)
	Infezione vie aeree superiori		23 (2,1)		0
	Herpes zoster		14 (1,3)		0
	Candidosi		11 (1,0)		1 (<0,1)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia ^{a*}	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anemia ^a	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leucopenia ^a	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombocitopenia ^a	478 (44,1)			44 (4,1)
	Neutropenia febbrile		87 (8,0)		87 (8,0)
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità			7 (0,6)	0
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diminuzione dell'appetito	192 (17,6)			11 (1,0)
	Disidratazione		27 (2,5)		11 (1,0)
	Iperglicemia		11 (1,0)		7 (0,6)
	Ipotassiemia			8 (0,7)	2 (0,2)
Disturbi psichiatrici	Insomnia		45 (4,1)		0
	Ansia		13 (1,2)		0
	Stato confusionale		12 (1,1)		2 (0,2)
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia		64 (5,9)		0
	Disturbo del gusto		56 (5,1)		0
	Neuropatia periferica		40 (3,7)		2 (0,2)
	Neuropatia sensoriale periferica		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polineuropatia			9 (0,8)	2 (0,2)
	Parestesia		46 (4,2)		0
	Ipoestesia		18 (1,6)		1 (<0,1)
	Capogiri		63 (5,8)		0
	Cefalea		56 (5,1)		1 (<0,1)
	Letargia		15 (1,4)		1 (<0,1)
	Sciatica			9 (0,8)	1 (<0,1)
Patologie dell'occhio	Congiuntivite		11 (1,0)		0
	Aumento della lacrimazione		22 (2,0)		0
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito			7 (0,6)	0
	Vertigini		15 (1,4)		1 (<0,1)
Patologie cardiache*	Fibrillazione atriale		14 (1,3)		5 (0,5)
	Tachicardia		11 (1,0)		1 (<0,1)
Patologie vascolari	Ipotensione		38 (3,5)		5 (0,5)
	Trombosi venosa profonda		12 (1,1)		9 (0,8)
	Ipertensione		29 (2,7)		12 (1,1)
	Ipotensione ortostatica			6 (0,5)	1 (<0,1)

Sistemi e Organi	Reazione avversa	Tutti i gradi n (%)			Grado ≥ 3 n (%)
		Molto comune	Comune	Non comune	
	Vampate		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Arrossamento cutaneo			9 (0,8)	0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea		97 (8,9)		9 (0,8)
	Tosse		79 (7,2)		0
	Dolore orofaringeo		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Polmonite		26 (2,4)		16 (1,5)
	Embolia polmonare		30 (2,7)		23 (2,1)
Patologie gastrointestinali	Diarrea	460 (42,1)			51 (4,7)
	Nausea	347 (31,8)			14 (1,3)
	Vomito	207 (19,0)			14 (1,3)
	Stipsi	202 (18,5)			8 (0,7)
	Dolore addominale		105 (9,6)		15 (1,4)
	Dispepsia		53 (4,9)		0
	Dolore nella parte alta dell'addome		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Emorroidi		22 (2,0)		0
	Reflusso gastroesofageo		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Emorragia rettale		14 (1,3)		4 (0,4)
	Bocca secca		19 (1,7)		2 (0,2)
	Distensione addominale		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	Stomatite		46 (4,2)		2 (0,2)
	Ileo*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Gastrite			10 (0,9)	0
	Colite*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Perforazione gastrointestinale			3 (0,3)	1 (<0,1)
	Emorragia gastrointestinale			2 (0,2)	1 (<0,1)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia		80 (7,3)		0
	Pelle secca		23 (2,1)		0
	Eritema			8 (0,7)	0
	Disturbo delle unghie		18 (1,6)		0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore alla schiena	166 (15,2)			24 (2,2)
	Artralgia		88 (8,1)		9 (0,8)
	Dolore alle estremità		76 (7,0)		9 (0,8)
	Spasmi muscolari		51 (4,7)		0
	Mialgia		40 (3,7)		2 (0,2)
	Dolore toracico muscoloscheletrico		34 (3,1)		3 (0,3)
	Debolezza muscolare		31 (2,8)		1 (0,2)
	Dolore ai fianchi		17 (1,6)		5 (0,5)
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale acuta		21 (1,9)		14 (1,3)
	Insufficienza renale			8 (0,7)	6 (0,5)
	Disuria		52 (4,8)		0
	Coliche renali		14 (1,3)		2 (0,2)
	Ematuria	205 (18,8)			33 (3,0)
	Pollachiuria		26 (2,4)		2 (0,2)

Sistemi e Organi	Reazione avversa	Tutti i gradi n (%)			Grado ≥ 3 n (%)
		Molto comune	Comune	Non comune	
	Idronefrosi		25 (2,3)		13 (1,2)
	Ritenzione urinaria		36 (3,3)		4 (0,4)
	Incontinenza urinaria		22 (2,0)		0
	Ostruzione ureterica			8 (0,7)	6 (0,5)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore pelvico		20 (1,8)		5 (0,5)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	333 (30,5)			42 (3,8)
	Astenia	227 (20,8)			32 (2,9)
	Piressia		90 (8,2)		5 (0,5)
	Edema periferico		96 (8,8)		2 (0,2)
	Infiammazione mucosale		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Dolore		36 (3,3)		7 (0,6)
	Dolore toracico		11 (1,0)		2 (0,2)
	Edema			8 (0,7)	1 (<0,1)
	Brividi		12 (1,1)		0
	Malessere		21 (1,9)		0
Esami diagnostici	Calo ponderale		81 (7,4)		0
	Aumento dell'aspartato aminotrasferasi		13 (1,2)		1 (<0,1)
	Aumento delle transaminasi			7 (0,6)	1 (<0,1)

^a sulla base dei valori di laboratorio

* vedere paragrafo dettagliato che segue

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Neutropenia ed eventi clinici associati

L'uso di G-CSF ha dimostrato di limitare l'incidenza e la gravità della neutropenia (vedi paragrafi 4.2 e 4.4).

L'incidenza della neutropenia di grado ≥ 3 basata sui dati di laboratorio variava a seconda dell'uso del G-CSF dal 44,7% al 76,7%, con l'incidenza più bassa riportata quando veniva usata la profilassi con G-CSF. Allo stesso modo, l'incidenza della neutropenia febbrile di grado ≥ 3 variava dal 3,2% all'8,6%.

Le complicazioni neutropeniche (tra cui neutropenia febbrile, infezione/sepsi neutropenica e colite neutropenica), che in alcuni casi hanno avuto esito fatale, sono state riportate nel 4,0% dei pazienti quando è stata utilizzata la profilassi primaria con G-CSF, e in caso contrario nel 12,8% dei pazienti.

Disturbi cardiaci e aritmie

Nell'analisi combinata, gli eventi cardiaci sono stati riportati nel 5,5% dei pazienti, di cui l'1,1% presentava aritmie cardiache di grado ≥ 3 . L'incidenza di tachicardia con cabazitaxel è stata dell'1,0%, di cui meno dello 0,1% di grado ≥ 3 . L'incidenza della fibrillazione atriale è stata dell'1,3%. Eventi di insufficienza cardiaca sono stati riportati per 2 pazienti (0,2%), uno dei quali ha avuto esito fatale. La fibrillazione ventricolare fatale è stata riportata in 1 paziente (0,3%) e l'arresto cardiaco in 3 pazienti (0,5%). Nessuno è stato considerato correlato dallo sperimentatore.

Ematuria

Nell'analisi aggregata, la frequenza di ematuria di tutti i gradi è stata del 18,8% a 25 mg/m² (vedere paragrafo 5.1). In circa metà dei casi sono state identificate cause confondenti quali progressione della malattia, uso di strumentazione, infezione o terapia anticoagulante/FANS/aspirina.

Altre anomalie di laboratorio

Nell'analisi aggregata le incidenze di anemia di grado ≥ 3 , di aumento di AST, ALT e della bilirubina sulla base delle anomalie di laboratorio è stata rispettivamente pari a 12,0%, 1,3%, 1,0% e 0,5%.

Disturbi gastrointestinali

Sono state osservate coliti (comprese enterocolite ed enterocolite neutropenica), e gastriti. Inoltre, sono stati segnalati casi di emorragia gastrointestinale, perforazione gastrointestinale e ileo (occlusione intestinale) (vedere paragrafo 4.4).

Patologie respiratorie

Sono stati segnalati casi, talvolta fatali, di polmonite interstiziale/polmonite e patologie polmonari interstiziali con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) (vedere paragrafo 4.4).

Patologie renali e urinarie

È stata osservata cistite dovuta al fenomeno di recall da radiazioni, inclusa cistite emorragica, con frequenza non comune.

Popolazione pediatrica

Vedere paragrafo 4.2

Altre popolazioni speciali

Popolazione anziana

Dei 1.092 pazienti trattati con cabazitaxel 25 mg/m² negli studi sul carcinoma della prostata, 755 pazienti avevano 65 anni o più, di cui 238 pazienti di età superiore a 75 anni. Le seguenti reazioni indesiderate non ematologiche sono state segnalate con frequenza $\geq 5\%$ più elevata nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni rispetto ai pazienti più giovani: affaticamento (33,5% rispetto a 23,7%), astenia (23,7% rispetto a 14,2%), stipsi (20,4% rispetto a 14,2%) e dispnea (10,3% rispetto a 5,6%), rispettivamente. Neutropenia (90,9% rispetto a 81,2%) e trombocitopenia (48,8% rispetto a 36,1%) sono risultate superiori del 5% nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni rispetto ai pazienti più giovani. Neutropenia di grado ≥ 3 e neutropenia febbrile hanno registrato i tassi di differenza più elevati tra i due gruppi di età (rispettivamente il 14% e il 4% più elevati nei pazienti di età ≥ 65 anni rispetto ai pazienti di età < 65 anni) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale stesso. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti antidoti al cabazitaxel. Si prevede che le complicazioni da sovradosaggio consistano in un'esacerbazione delle reazioni avverse quali mielosoppressione e disturbi gastrointestinali.

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere tenuto in un'unità specializzata e strettamente monitorato. In caso di sovradosaggio, si deve intervenire appena possibile somministrando ai pazienti un trattamento a base di G-CSF. Si devono adottare anche opportune misure sintomatiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, taxani, codice ATC: L01CD04

Meccanismo d'azione

Cabazitaxel è un agente antineoplastico che agisce disgregando la rete microtubulare nelle cellule. Cabazitaxel si lega alla tubulina e ne favorisce l'assemblaggio all'interno dei microtubuli, inibendone al tempo stesso il disassemblaggio. In questo modo si ottiene la stabilizzazione dei microtubuli che determina l'inibizione delle funzioni di mitosi e di interfase della cellula.

Effetti farmacodinamici

Cabazitaxel ha dimostrato un ampio spettro di attività antitumorale contro tumori umani in fase avanzata xenotrapiantati nei topi. Cabazitaxel è attivo nei tumori sensibili al docetaxel. Inoltre, cabazitaxel ha dimostrato di essere attivo in modelli tumorali insensibili a chemioterapia compreso il docetaxel.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di cabazitaxel in associazione con prednisone o prednisolone sono state valutate in uno studio di fase III multicentrico, internazionale, in aperto, randomizzato (EFC6193) in pazienti affetti da carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione trattato in precedenza con un regime contenente docetaxel.

L'obiettivo primario dello studio era la sopravvivenza globale (OS).

Gli obiettivi secondari erano la sopravvivenza libera da progressione [progression free survival -PFS (definita come il tempo tra randomizzazione e progressione del tumore, progressione dell'antigene prostatico-specifico (prostatic specific antigen -PSA), progressione del dolore o decesso dovuto a qualsiasi causa, qualunque di essi si verificasse per primo), il tasso di risposta tumorale sulla base dei criteri RECIST (response evaluation criteria in solid tumours), la progressione del PSA (definito come aumento $\geq 25\%$ o $> 50\%$ rispettivamente nei pazienti PSA non-responder o responder), la risposta del PSA (riduzione nei livelli di PSA sierico di almeno 50%), la progressione del dolore [valutata con l'uso della scala PPI (present pain intensity) del questionario McGill-Melzack e di un AS (analgesic score)] e la risposta del dolore (definita come riduzione maggiore di 2 punti rispetto alla PPI mediana al basale senza aumento concomitante di AS, o riduzione $\geq 50\%$ dell'uso di analgesici rispetto all'AS medio al basale senza aumento concomitante del dolore).

In totale sono stati randomizzati 755 pazienti a ricevere o cabazitaxel 25 mg/m² per via endovenosa ogni 3 settimane per un massimo di 10 cicli con prednisone o prednisolone 10 mg/die per via orale (n=378), oppure mitoxantrone 12 mg/m² per via endovenosa ogni 3 settimane per un massimo di 10 cicli con prednisone o prednisolone 10 mg/die per via orale (n=377).

Lo studio ha incluso pazienti sopra i 18 anni di età con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione misurabile secondo i criteri RECIST o malattia non-misurabile con livelli di PSA in aumento o comparsa di nuove lesioni, e con performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) da 0 a 2. I pazienti dovevano avere neutrofilici $> 1.500/\text{mm}^3$, piastrine $> 100.000/\text{mm}^3$, emoglobina $> 10 \text{ g/dl}$, creatinina $< 1,5 \times \text{ULN}$, bilirubina totale $< 1 \times \text{ULN}$, AST e ALT $< 1,5 \times \text{ULN}$.

Nello studio non sono stati inclusi i pazienti con pregresso scompenso cardiaco congestizio o infarto miocardico negli ultimi 6 mesi e neppure i pazienti con aritmie cardiache non controllate, angina pectoris e/o ipertensione.

I dati demografici, comprendenti età, razza e performance status ECOG (da 0 a 2), sono risultati equamente distribuiti tra i bracci di trattamento. Nel gruppo cabazitaxel, l'età media è stata di 68 anni, (range 46-92), mentre la distribuzione in base alla razza è stata 83,9% caucasica, 6,9% asiatica/orientale, 5,3% nera e 4% altre.

La mediana dei cicli di trattamento è stata di 6 nel gruppo cabazitaxel e di 4 nel gruppo mitoxantrone. Il numero di pazienti che ha completato il trattamento dello studio (10 cicli) è stato del 29,4% e del 13,5% rispettivamente nel gruppo cabazitaxel e nel gruppo di confronto.

La sopravvivenza globale è stata significativamente più lunga con cabazitaxel rispetto al mitoxantrone (rispettivamente di 15,1 mesi rispetto a 12,7), con una riduzione del 30% del rischio di decesso rispetto al gruppo con mitoxantrone (vedere tabella 3 e figura 1).

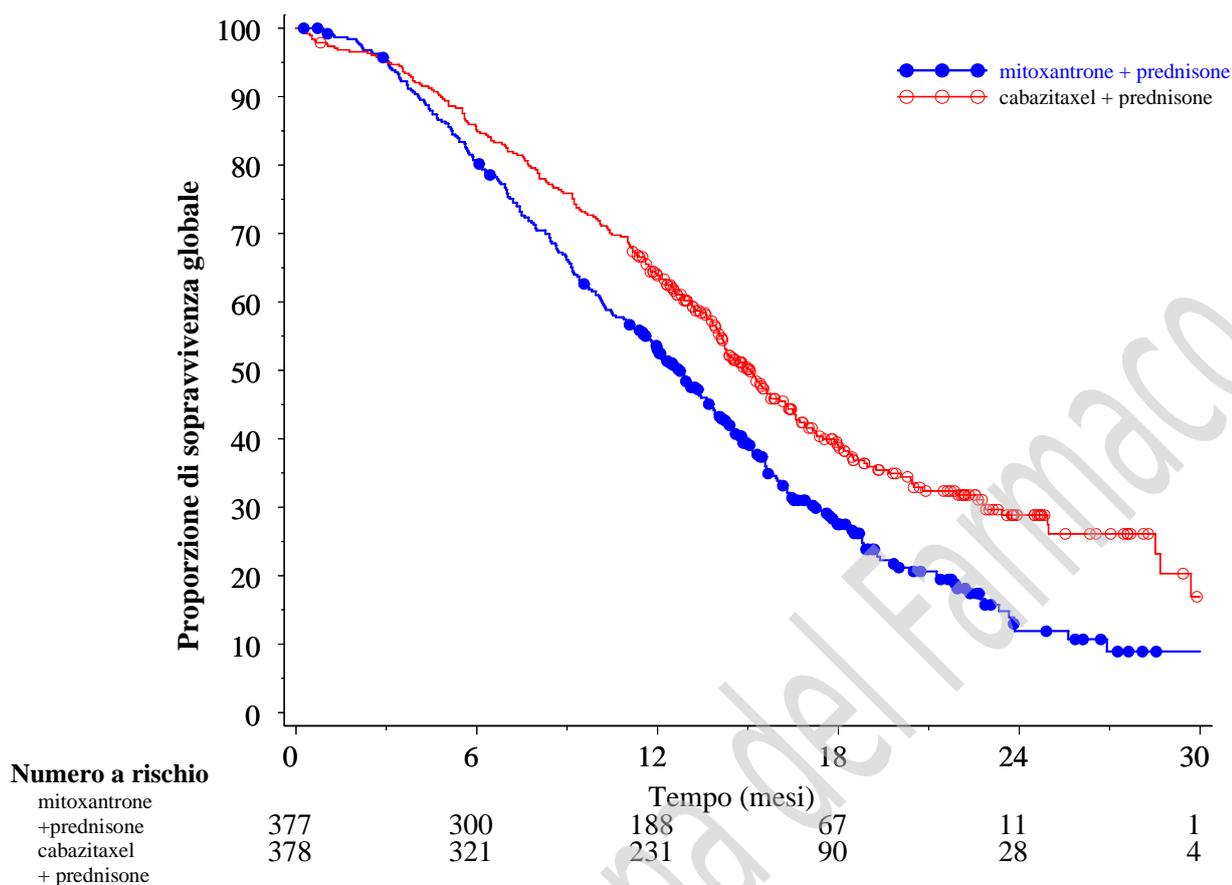
Un sottogruppo di 59 pazienti aveva ricevuto una dose cumulativa di docetaxel <225 mg/m² (29 pazienti nel braccio cabazitaxel, 30 pazienti nel braccio mitoxantrone). Non vi è stata differenza significativa nella sopravvivenza globale (HR (IC 95%) 0,96 (0,49-1,86)) in questo gruppo di pazienti.

Tabella 3 – Efficacia di cabazitaxel nello studio EFC6193 nel trattamento di pazienti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione

	Cabazitaxel + prednisone n=378	mitoxantrone + prednisone n=377
Sopravvivenza globale		
Numero di pazienti deceduti (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
Sopravvivenza mediana (mesi) (IC 95%)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Rapporto di Rischio (HR) ¹ (IC 95%)		0,70 (0,59-0,83)
p-value		<0,0001

¹HR – Hazard Ratio - stimato con un modello Cox; un rapporto di rischio inferiore a 1 è a favore di cabazitaxel

Figura 1: Curve di sopravvivenza globale secondo Kaplan Meier (EFC6193)



È stato riscontrato un miglioramento della PFS nel braccio con cabazitaxel rispetto al braccio con mitoxantrone, 2,8 mesi (2,4-3,0) rispetto a 1,4 (1,4-1,7) rispettivamente, HR (IC 95%) 0,74 (0,64-0,86), $p < 0,0001$.

È emerso un tasso di risposta tumorale significativamente maggiore nei pazienti del braccio cabazitaxel pari a 14,4% (IC 95%: 9,6-19,3) rispetto al 4,4% (IC 95%: 1,6-7,2) per i pazienti del braccio mitoxantrone, $p = 0,0005$.

Gli obiettivi secondari del PSA nel braccio cabazitaxel sono risultati positivi. È stata registrata una progressione del PSA mediana di 6,4 mesi (IC 95%: 5,1-7,3) nel braccio cabazitaxel rispetto a 3,1 mesi (IC 95%: 2,2- 4,4) nel braccio mitoxantrone, HR 0,75 mesi (IC 95%: 0,63-0,90), $p = 0,0010$. La risposta del PSA è stata del 39,2% nel braccio cabazitaxel (IC 95%: 33,9-44,5) rispetto al 17,8% dei pazienti nel braccio mitoxantrone (IC 95%: 13,7-22,0), $p = 0,0002$.

Non sono emerse differenze statistiche tra i due bracci di trattamento nella progressione del dolore e nella risposta del dolore.

In uno studio di non inferiorità, multicentrico, internazionale, randomizzato, in aperto di fase III (EFC11785), 1200 pazienti con carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione, trattati in precedenza con un regime contenente docetaxel, sono stati randomizzati a ricevere cabazitaxel alla dose di 25 mg/m² (n=602) o di 20 mg/m² (n=598). L'obiettivo primario di efficacia era la sopravvivenza globale (OS). Lo studio ha raggiunto l'obiettivo primario di dimostrare la non inferiorità di cabazitaxel 20 mg/m² rispetto a 25 mg/m² (vedere tabella 4). Una percentuale maggiore statisticamente significativa ($p < 0,001$) di pazienti ha mostrato una risposta del PSA nel gruppo 25 mg/m² (42,9%) rispetto al gruppo 20 mg/m² (29,5%). È stato osservato un rischio maggiore di progressione del PSA statisticamente significativo nei pazienti trattati con la dose di 20 mg/m² rispetto

alla dose di 25 mg/m² (HR 1,195; IC 95%: da 1,025 a 1,393). Non sono state osservate differenze statisticamente significative negli altri end point secondari (PFS, risposta del tumore e del dolore, progressione del tumore e del dolore, e 4 sottocategorie di FACT-P).

Tabella 4 Sopravvivenza globale nello studio EFC11785 nel braccio cabazitaxel 25 mg/m² rispetto al braccio cabazitaxel 20 mg/m² (analisi intent-to-treat) – End point primario di efficacia

	CBZ20+PRED n=598	CBZ25+PRED n=602
Sopravvivenza globale		
Numero di decessi, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
Sopravvivenza mediana (IC 95%) (mesi)	13,4 (12,19 a 14,88)	14,5 (13,47 a 15,28)
Hazard Ratio ^a		
Rispetto a CBZ25+PRED	1,024	-
1-sided 98,89% UCI	1,184	-
1-sided 95% LCI	0,922	-

CBZ20=Cabazitaxel 20 mg/m², CBZ25=Cabazitaxel 25 mg/m², PRED=Prednisone/Prednisolone
IC= intervallo di confidenza, LCI=limite inferiore dell'intervallo di confidenza, UCI=limite superiore dell'intervallo di confidenza

a Il rapporto di rischio (Hazard ratio) è stimato usando un modello di regressione Cox Proportional Hazards. Un rapporto di rischio < 1 indica un rischio inferiore di Cabazitaxel 20 mg/m² rispetto a 25 mg/m².

Il profilo di sicurezza di cabazitaxel 25 mg/m² osservato nello studio EFC11785 è stato qualitativamente e quantitativamente simile a quello osservato nello studio EFC6193. Lo studio EFC11785 ha dimostrato un migliore profilo di sicurezza per cabazitaxel 20 mg/m².

Tabella 5 Riassunto dei dati di sicurezza nel braccio cabazitaxel 25 mg/m² rispetto al braccio cabazitaxel 20 mg/m² nello studio EFC11785

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Numero mediano di cicli / durata mediana del trattamento	6/ 18 settimane	7/ 21 settimane
Numero di pazienti con una riduzione della dose n (%)	Da 20 a 15 mg/m ² : 58 (10,0%) Da 15 a 12 mg/m ² : 9 (1,6%)	Da 25 a 20 mg/m ² : 128 (21,5%) Da 20 a 15 mg/m ² : 19 (3,2%) Da 15 a 12 mg/m ² : 1 (0,2%)
Reazioni avverse di ogni grado^a (%)		
Diarrea	30,7	39,8
Nausea	24,5	32,1
Affaticamento	24,7	27,1
Ematuria	14,1	20,8
Astenia	15,3	19,7
Diminuzione dell'appetito	13,1	18,5
Vomito	14,5	18,2
Stipsi	17,6	18,0
Mal di schiena	11,0	13,9
Neutropenia clinica	3,1	10,9
Infezione del tratto urinario	6,9	10,8
Neuropatia sensoriale periferica	6,6	10,6
Disgeusia	7,1	10,6
Reazioni avverse di grado $\geq 3^b$ (%)		
Neutropenia clinica	2,4	9,6
Neutropenia febbrile	2,1	9,2
Anomalie ematologiche^c (%)		
Neutropenia di grado ≥ 3	41,8	73,3
Anemia di grado ≥ 3	9,9	13,7
Trombocitopenia di grado ≥ 3	2,6	4,2

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

a Reazioni avverse di ogni grado con un'incidenza maggiore del 10%

b Reazioni avverse di grado ≥ 3 con un'incidenza maggiore del 5%

c In base ai valori di laboratorio

In uno studio prospettico, multinazionale, randomizzato, con controllo attivo e in aperto di fase IV (studio LPS14201/CARD) 255 pazienti con carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC), trattati in precedenza in qualsiasi ordine con un regime contenente docetaxel e

con un agente AR (recettore degli androgeni) targeted (abiraterone o enzalutamide, con progressione di malattia entro 12 mesi dall'inizio del trattamento), sono stati randomizzati a ricevere cabazitaxel 25 mg/m² ogni 3 settimane più prednisone/prednisolone 10 mg al giorno (n=129) o agenti AR targeted (abiraterone 1000 mg una volta al giorno più prednisone/prednisolone 5 mg due volte al giorno o enzalutamide 160 mg una volta al giorno) (n=126). L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione radiografica (rPFS) come definita dal Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2). Gli endpoint secondari comprendevano sopravvivenza complessiva, sopravvivenza libera da progressione, risposta del PSA e risposta del tumore.

I dati demografici e le caratteristiche della malattia erano bilanciati tra i bracci di trattamento. Al basale, l'età mediana complessiva era di 70 anni, il 95% dei pazienti presentava un PS ECOG da 0 a 1 e il punteggio Gleason mediano era di 8. Il sessantuno per cento (61%) dei pazienti è stato sottoposto a precedente trattamento con un agente AR targeted dopo precedente trattamento con docetaxel.

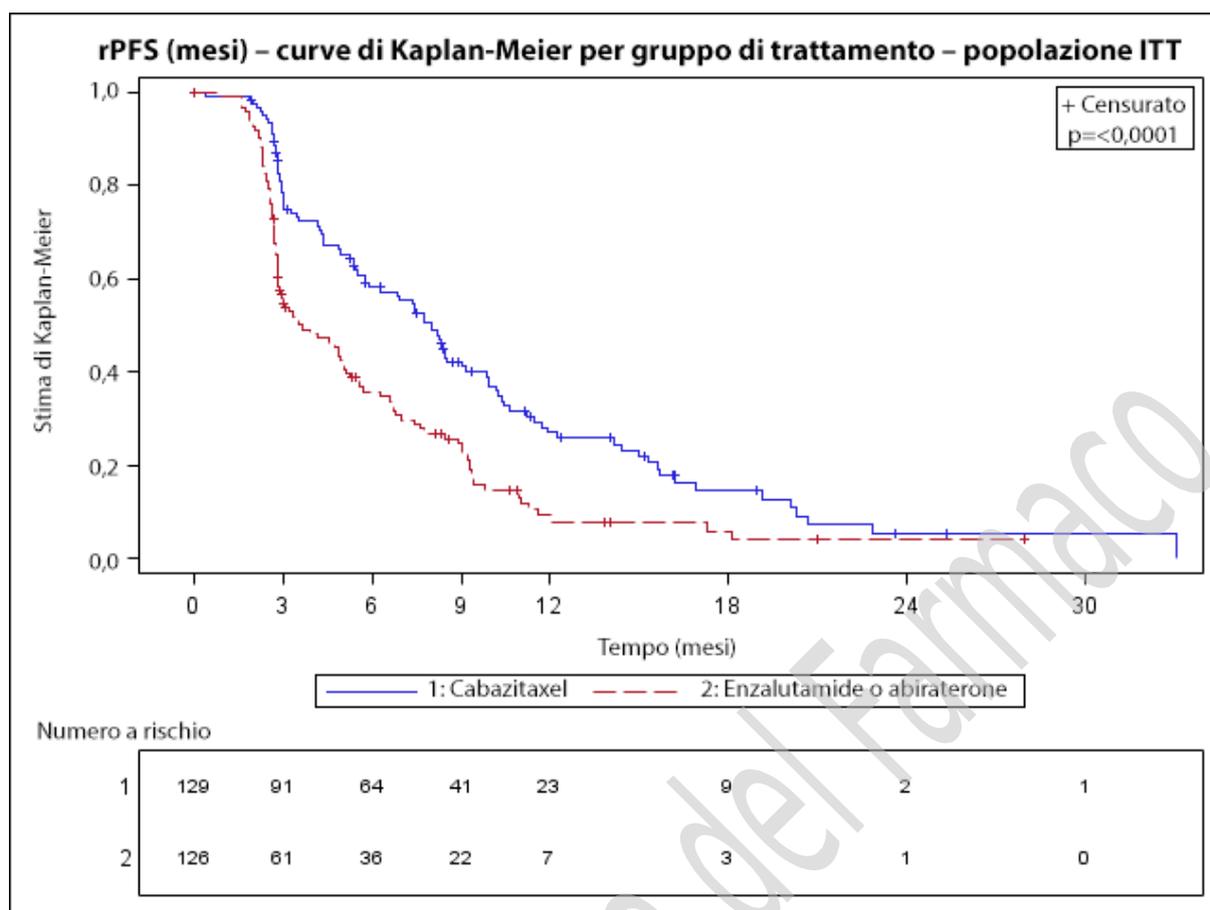
Lo studio ha soddisfatto il suo endpoint primario: la rPFS era significativamente più lunga con cabazitaxel rispetto all'agente mirato ad AR (8,0 mesi rispetto a 3,7, rispettivamente), con una riduzione del 46% del rischio di progressione radiografica rispetto all'agente AR targeted (vedere tabella 6 e figura 2).

Tabella 6 - Efficacia di cabazitaxel nello studio CARD nel trattamento di pazienti con carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione (analisi intent-to-treat) - Sopravvivenza libera da progressione radiografica (rPFS)

	Cabazitaxel + prednisone/prednisolone + G-CSF n=129	Agente AR targeted: Abiraterone + prednisone/prednisolone oppure Enzalutamide n=126
Numero di eventi alla data di cut-off (%)	95 (73,6%)	101 (80,2%)
rPFS mediana (mesi) (IC al 95%)	8,0 (da 5,7 a 9,2)	3,7 (da 2,8 a 5,1)
Rapporto di Rischio (HR) (IC al 95%)		0,54 (da 0,40 a 0,73)
p-value ¹		<0,0001

¹test dei ranghi logaritmici stratificato, soglia di significatività = 0,05

Figura 2 - Endpoint primario: Curve di Kaplan-Meier della PFS radiografica (popolazione ITT)



I segni di spunta indicano i dati censurati.

Le analisi di sottogruppo pianificate per la rPFS in base ai fattori di stratificazione alla randomizzazione hanno evidenziato un Hazard Ratio pari a 0,61 (IC al 95%: da 0,39 a 0,96) nei pazienti che hanno ricevuto un precedente agente AR targeted prima di docetaxel e un Hazard Ratio di 0,48 (IC al 95%: da 0,32 a 0,70) nei pazienti che hanno ricevuto un precedente agente AR targeted dopo docetaxel.

Cabazitaxel è risultato statisticamente superiore agli agenti AR targeted per ciascuno dei principali endpoint secondari protetti da alfa, compresa la sopravvivenza globale (13,6 mesi per il braccio con cabazitaxel rispetto a 11,0 mesi per il braccio con agente AR target, HR 0.64, IC 95%: 0,46 - 0,89; $p=0,008$), sopravvivenza libera da progressione (4,4 mesi per il braccio con cabazitaxel rispetto a 2,7 mesi per il braccio con agente AR targeted, HR 0,52; IC 95%: 0,40 - 0,68), risposta biochimica (PSA) confermata (36,3% per il braccio con cabazitaxel rispetto a 14,3% per il braccio con agente AR targeted $p=0,0003$) e migliore risposta tumorale (36,5% per il braccio con cabazitaxel rispetto a 11,5% per il braccio con agente AR targeted, $p=0,004$).

Il profilo di sicurezza di cabazitaxel 25 mg/m² osservato nello studio CARD è stato complessivamente coerente con quello osservato negli studi TROPIC e PROSELICA (vedere paragrafo 4.8). L'incidenza di eventi avversi di grado ≥ 3 è stata del 53,2% nel braccio con cabazitaxel rispetto al 46,0% nel braccio con agente AR targeted. L'incidenza di eventi avversi gravi di grado ≥ 3 è stata del 31,7% nel braccio con cabazitaxel rispetto al 37,1% nel braccio con agente AR targeted. L'incidenza di pazienti che hanno interrotto permanentemente il trattamento dello studio a causa di eventi avversi è stata del 19,8% nel braccio con cabazitaxel rispetto all'8,1% nel braccio con agente AR targeted. L'incidenza di pazienti che hanno presentato un evento avverso che ha portato al decesso è stata del 5,6% nel braccio con cabazitaxel rispetto al 10,5% nel braccio con agente AR targeted.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di fornire risultati di studi con cabazitaxel in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nell'indicazione del carcinoma prostatico (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Cabazitaxel è stato valutato in uno studio in aperto multicentrico di fase 1/2 condotto in un totale di 39 pazienti pediatrici (di età compresa fra 4 e 18 anni per la parte di fase 1 dello studio, e fra 3 e 16 anni per la parte di fase 2 dello studio). La parte di fase 2 non ha dimostrato l'efficacia di cabazitaxel come agente singolo nella popolazione pediatrica con glioma pontino intrinseco diffuso (GPID) ricorrente o refrattario e glioma ad alto grado (GAG), trattata alla dose di 30 mg/m².

5.2 Proprietà farmacocinetiche

È stata condotta un'analisi farmacocinetica della popolazione su 170 pazienti tra cui pazienti con tumori solidi in stadio avanzato (n=69), con tumore della mammella metastatico (n=34) e carcinoma prostatico metastatico (n=67). Questi pazienti hanno ricevuto cabazitaxel a dosi di 10 – 30 mg/m² settimanalmente oppure ogni 3 settimane.

Assorbimento

Dopo somministrazione per via endovenosa di 1 ora, di 25 mg/m² di cabazitaxel, a pazienti con carcinoma prostatico metastatico (n=67), il C_{max} è stato di 226 ng/ml (coefficiente di variazione (CV): 107%) ed è stato raggiunto alla fine dell'infusione di 1 ora (T_{max}). L'AUC medio è stato di 991 ng.h/ml (CV: 34%). Non è stata riscontrata una deviazione rilevante nella proporzionalità della dose da 10 a 30 mg/m² in pazienti con tumori solidi avanzati (n=126).

Distribuzione:

Il volume di distribuzione (V_{ss}) è stato pari a 4870 l (2640 l/m² per un paziente con BSA mediana di 1,84 m²) allo stato stazionario.

In vitro, il legame di cabazitaxel a proteine sieriche umane ha raggiunto 89-92% ed è stato di tipo non saturabile fino a 50.000 ng/ml, valore che copre la massima concentrazione osservata in studi clinici. Cabazitaxel si lega principalmente ad albumina sierica umana (82,0%) e a lipoproteine (87,9% per HDL, 69,8% per LDL e 55,8% per VLDL). Il rapporto di concentrazione sangue-plasma *in vitro* nel sangue umano variava da 0,90 a 0,99 indicando quindi che cabazitaxel è equamente distribuito tra sangue e plasma.

Biotrasformazione

Cabazitaxel è ampiamente metabolizzato dal fegato (>95%), principalmente dall'isoenzima CYP3A4 (80% - 90%). Cabazitaxel è il principale composto in circolo nel plasma umano. Nel plasma sono stati rilevati sette metaboliti (comprendenti 3 metaboliti attivi prodotti per O-demetilazione), di cui uno rappresenta il 5% del farmaco. Circa 20 metaboliti di cabazitaxel sono escreti nelle urine e nelle feci.

Sulla base di *studi in vitro*, è possibile un rischio potenziale di inibizione da parte di cabazitaxel a concentrazioni clinicamente rilevanti nei confronti di medicinali che sono substrati del CYP3A. Tuttavia uno studio clinico, ha dimostrato che cabazitaxel (25 mg/m² somministrato come singola infusione per 1 ora) non modifica i livelli plasmatici di midazolam, un substrato test del CYP3A. Pertanto, la co-somministrazione, a dosi terapeutiche, dei substrati del CYP3A e di cabazitaxel nei pazienti, non dovrebbe avere alcun impatto clinico.

Non sussiste alcun rischio potenziale di inibizione di medicinali che siano substrati di altri enzimi CYP (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 e 2D6) e neppure alcun rischio potenziale di induzione da parte di cabazitaxel su medicinali che siano substrati di CYP1A, CYP2C9 e CYP3A. *In vitro* cabazitaxel non ha inibito il principale meccanismo di biotrasformazione del warfarin in 7-idrossiwarfarin, che è mediato dal CYP2C9. Pertanto, *in vivo* non è prevista alcuna interazione farmacocinetica tra cabazitaxel e warfarin.

In vitro cabazitaxel non ha inibito le proteine MRP (Multidrug-Resistant Proteins): MRP1 e MRP2 né il trasportatore organico di cationi (OCT1). Cabazitaxel ha inibito il trasporto della P-glicoproteina

(PgP) (digossina, vinblastina), delle proteine BCRP (Breast-Cancer-Resistant-Proteins) (metotressato) ed il polipeptide di trasporto dell'anione Organico OATP1B3 (CCK8) a concentrazioni pari ad almeno 15 volte rispetto a quanto osservato in ambiente clinico mentre ha inibito il trasporto di OATP1B1 (estradiol-17 β -glucuronide) a concentrazioni pari a solo 5 volte rispetto a quanto osservato in ambito clinico. Pertanto, il rischio di interazione con i substrati di MRP, OCT1, PgP, BCRP e OATP1B3 è improbabile *in vivo* a dosi di 25 mg/m². Il rischio di interazione con il trasportatore OATP1B1 è limitato al periodo dell'infusione (1 ora) e fino a 20 minuti dopo la fine dell'infusione (vedere paragrafo 4.5)

Eliminazione

Dopo infusione endovenosa di 1 ora di [¹⁴C]-cabazitaxel a 25 mg/m² a pazienti, circa l'80% della dose somministrata è stata eliminata in 2 settimane. Cabazitaxel è escreto principalmente nelle feci sotto forma di numerosi metaboliti (76% della dose); mentre l'escrezione renale di cabazitaxel e dei suoi metaboliti rappresenta meno del 4% della dose (2,3% come farmaco immodificato nelle urine).

Cabazitaxel ha avuto una clearance plasmatica elevata pari a 48,5 l/h (26,4 l/h/m² per un paziente con una BSA media di 1,84 m²) ed una lunga emivita terminale di 95 ore.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione condotta su 70 pazienti di 65 anni di età ed oltre (57 dai 65 ai 75 anni di età e 13 pazienti oltre i 75), non è stato osservato alcun effetto dell'età sulla farmacocinetica di cabazitaxel.

Pazienti pediatriche

La sicurezza e l'efficacia di cabazitaxel nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite.

Compromissione epatica

Cabazitaxel è eliminato principalmente tramite metabolismo epatico.

Uno studio specifico condotto su 43 pazienti affetti da tumore con compromissione epatica, non ha mostrato alcuna influenza della compromissione epatica lieve (bilirubina totale compresa tra >1 e \leq 1,5 x ULN o AST >1,5 x ULN) o moderata (bilirubina totale compresa tra >1,5 e \leq 3,0 x ULN) sulle farmacocinetiche di cabazitaxel. La dose massima tollerata (maximum tolerated dose MTD) di cabazitaxel era rispettivamente di 20 e 15 mg/m².

In 3 pazienti con compromissione epatica severa (bilirubina totale >3 ULN), è stata osservata una diminuzione del 39% nella clearance rispetto ai pazienti con compromissione epatica lieve, indicando un effetto della compromissione epatica severa sulla farmacocinetica di cabazitaxel.

La MTD di cabazitaxel in pazienti con compromissione epatica severa non è stata stabilita.

Sulla base dei dati di sicurezza e tollerabilità, la dose di cabazitaxel deve essere ridotta in pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafi 4.2, 4.4). Cabazitaxel Accord è controindicato in pazienti con compromissione epatica moderata e severa (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione renale

Cabazitaxel è escreto solo in minima misura dal rene (2,3% della dose). Un'analisi farmacocinetica di popolazione condotta su 170 pazienti, che ha incluso 14 pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina nel range 30 - 50 ml/min) e 59 con compromissione renale lieve (clearance della creatinina nel range 50 - 80 ml/min) ha dimostrato che la compromissione renale da lieve a moderata non ha avuto effetti significativi sulla farmacocinetica del cabazitaxel. Questo è stato confermato da uno specifico studio comparativo di farmacocinetica in pazienti affetti da tumore solido con una normale funzionalità renale (8 pazienti), moderata (8 pazienti) e severa (9 pazienti) compromissione renale, che hanno ricevuto diversi cicli di cabazitaxel in singola infusione iv fino a 25 mg/m².

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in cani dopo somministrazione di dose singola, per 5 giorni e settimanale, a livelli di esposizione inferiori rispetto ai livelli di esposizione clinica e con una possibile rilevanza per l'uso clinico, sono state necrosi arteriolare/periarteriolare nel fegato, iperplasia dei dotti biliari e/o necrosi epatocellulare (vedere paragrafo 4.2).

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in ratti nel corso di studi di tossicità a dosi ripetute a livelli di esposizione superiori ai livelli di esposizione clinica e con una possibile rilevanza per l'uso clinico, sono state patologie dell'occhio caratterizzate da degenerazione/rigonfiamento delle fibre della lente sottocapsulare. Questi effetti sono stati parzialmente reversibili dopo 8 settimane.

Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con cabazitaxel.

Cabazitaxel non ha indotto mutazioni nel test di Ames (saggio di retromutazione su batteri). Non ha evidenziato proprietà clastogeniche in un test *in vitro* su linfociti umani (nessuna induzione di aberrazione cromosomica strutturale, ma ha aumentato il numero di cellule poliploidi) e ha indotto un aumento di micronuclei nel test *in vivo* su ratti. Tuttavia, questi risultati sulla genotossicità sono intrinseci all'attività farmacologica del composto (inibizione della depolimerizzazione della tubulina) e sono stati osservati con medicinali che presentano la stessa attività farmacologica.

Cabazitaxel non ha influenzato le prestazioni dell'accoppiamento e la fertilità dei ratti maschi trattati. Tuttavia, in studi sulla tossicità a dosi ripetute, sono state osservate degenerazione delle vescicole seminali ed atrofia dei tubuli seminiferi nei testicoli dei ratti e degenerazione testicolare (lieve necrosi di singole cellule dell'epitelio dell'epididimo), nei cani. L'esposizione negli animali è stata simile o inferiore a quella riscontrata nell'uomo trattato con dosi clinicamente rilevanti di cabazitaxel.

Cabazitaxel ha indotto tossicità embriofetale in ratti femmina trattati per via endovenosa una volta al giorno dal 6° al 17° giorno di gestazione legata a tossicità materna, e ha determinato morte fetale e calo del peso medio del feto associato a ritardo di ossificazione scheletrica. L'esposizione negli animali è stata inferiore a quella riscontrata nell'uomo trattato con dosi clinicamente rilevanti di cabazitaxel. Nei ratti cabazitaxel ha passato la barriera placentare.

Nei ratti, cabazitaxel e i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno fino all'1,5% della dose somministrata nell'arco delle 24 ore.

Valutazione del rischio ambientale (Environmental risk assessment ERA)

Dai risultati degli studi sul rischio ambientale è emerso che l'uso di cabazitaxel non determina un rischio significativo per l'ambiente acquatico (vedere paragrafo 6.6 per lo smaltimento di medicinale non usato).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polisorbato 80
Acido citrico
Etanolo anidro

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali a esclusione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Non devono essere usati contenitori per infusione in PVC né set per infusione in poliuretano per la preparazione e somministrazione della soluzione per infusione.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

3 anni.

Dopo l'apertura

Ogni flaconcino è monouso e deve essere usato immediatamente. Se non è utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

Dopo diluizione finale nella sacca/flacone di infusione

La stabilità chimica e fisica della soluzione per infusione è stata dimostrata per 8 ore a temperatura ambiente (15°C-30°C) compreso il tempo di infusione di 1 ora e per 48 ore in frigorifero, compreso il tempo di infusione di 1 ora.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione deve essere usata immediatamente. Se non viene utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione della preparazione pronta sono responsabilità dell'utilizzatore e di norma non devono superare le 24 ore a 2°C – 8°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni sterili validate e controllate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 ml di concentrato in un flaconcino da 6 ml di vetro incolore tubolare (tipo I) con chiusura in gomma siliconizzata grigia da 20 mm (tipo I) ricoperta con pellicola in teflon e sigillata con ghiera in alluminio e una capsula flip-off di plastica viola.

Ogni confezione contiene un flaconcino monouso.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Cabazitaxel deve essere preparato e somministrato solamente da personale addestrato nella manipolazione di agenti citotossici. Il personale in gravidanza non deve manipolare il medicinale. Come per qualsiasi altro agente antineoplastico, si raccomanda di usare cautela durante la manipolazione e la preparazione delle soluzioni di cabazitaxel e di prendere in considerazione l'uso di dispositivi di contenimento, di dispositivi di protezione personale (ad es. guanti) e di procedure di preparazione. Se cabazitaxel, in una qualsiasi fase della manipolazione, dovesse venire a contatto con la pelle, lavare immediatamente e accuratamente la parte interessata con acqua e sapone. Se dovesse entrare in contatto con le mucose, lavare immediatamente e accuratamente la parte interessata con acqua.

Preparazione per la somministrazione endovenosa

NON utilizzare in concomitanza con altri medicinali contenenti cabazitaxel con diversa concentrazione. Cabazitaxel Accord contiene 20 mg/ml di cabazitaxel (almeno 3 ml di volume iniettabile). Ogni flaconcino è monouso e deve essere utilizzato immediatamente. Smaltire la soluzione non utilizzata. Per somministrare la dose prescritta può essere necessario più di un flacone di Cabazitaxel Accord.

Per la preparazione della soluzione per infusione è necessario eseguire in maniera asettica il processo di diluizione.

Preparazione della soluzione per infusione

Fase 1

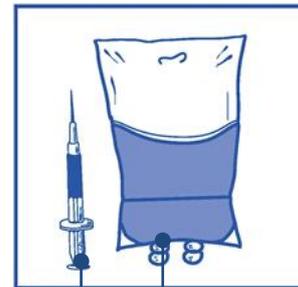
Prelevare in modo asettico con una siringa graduata provvista di ago la quantità necessaria di Cabazitaxel Accord (20 mg/ml di cabazitaxel). Per esempio, una dose di 45 mg di cabazitaxel richiede 2,25 ml di Cabazitaxel Accord.



Concentrato 20 mg/ml

Fase 2

Iniettare la soluzione in un contenitore sterile senza PVC, contenente una soluzione per infusione di glucosio al 5% o di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). La concentrazione della soluzione per infusione deve essere compresa tra 0,10 mg/ml e 0,26 mg/ml.

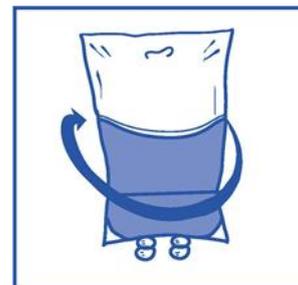


Quantità di concentrato richiesta necessaria

Soluzione di glucosio al 5% o di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per infusione

Fase 3

Estrarre la siringa e miscelare il contenuto della sacca o del flacone di infusione manualmente con un movimento oscillatorio. La soluzione appare trasparente e incolore.



Fase 4

Come per tutti i prodotti ad uso parenterale, la soluzione per infusione ottenuta deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso. Dato che la soluzione per infusione è supersatura, può cristallizzare nel tempo. In questo caso la soluzione non deve essere utilizzata e deve essere eliminata.



La soluzione per infusione deve essere usata immediatamente. Tuttavia, il tempo di conservazione in uso può essere più lungo se vengono rispettate le condizioni specifiche menzionate al paragrafo 6.3.

Durante la somministrazione si raccomanda l'utilizzo di un filtro in linea con misura nominale dei pori di 0,22 micrometri (indicato anche come 0,2 micrometri).

Per la preparazione e somministrazione di cabazitaxel non usare contenitori per infusione in PVC né set di infusione in poliuretano.

Cabazitaxel non deve essere miscelato con altri medicinali tranne quelli menzionati.

Il medicinale non utilizzato o il materiale di scarto devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1448/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 agosto 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
Barcellona, 08040, Spagna

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Lutomska 50, Pabianice,
95-200, Polonia

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, UTRECHT, 3526KV Paola
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare in seguito al ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o come risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco