

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

JEVTANA 60 mg concentrato e solvente per soluzione per infusione.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di concentrato contiene 40 mg di cabazitaxel.

Ogni flaconcino di 1,5 ml (volume nominale) di concentrato contiene 60 mg di cabazitaxel.

Dopo diluizione iniziale con l'intero solvente, ciascun ml di soluzione contiene 10 mg di cabazitaxel.

Nota: sia il flaconcino contenente il concentrato di JEV TANA 60 mg/1,5 ml (volume di riempimento 73,2 mg di cabazitaxel/1,83 ml) che il flaconcino contenente solvente (volume di riempimento 5,67 ml) comprendono un sovra-riempimento per compensare la perdita di liquido durante la preparazione. Il sovra-riempimento assicura che dopo la diluizione del concentrato con l'INTERO contenuto del flaconcino di solvente fornito, si ottenga una soluzione, contenente 10 mg/ml di cabazitaxel.

### Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino di solvente contiene 573,3 mg di etanolo al 96%.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato e solvente per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Il concentrato è una soluzione oleosa trasparente da giallo a giallo-brunastra.

Il solvente è una soluzione limpida ed incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

JEVTANA in combinazione 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 JEV TANA 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 JEV TANA 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 JEVTANA è di 25 mg/m<sup>2</sup> somministrata in forma di infusione endovenosa di 1 ora ogni 3 settimane in combinazione 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

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

Nel caso in cui i pazienti continuino a manifestare una di queste reazioni anche alla dose di 20 mg/m<sup>2</sup>, possono essere considerate una ulteriore riduzione di dose a 15 mg/m<sup>2</sup> oppure l'interruzione di JEVTANA. I dati in pazienti trattati a dose inferiore a 20 mg/m<sup>2</sup> sono limitati.

#### 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 AST  $> 1,5$  x ULN), deve essere ridotta la dose di cabazitaxel a 20 mg/m<sup>2</sup>. La somministrazione di cabazitaxel a pazienti con compromissione epatica lieve deve essere intrapresa con cautela e deve essere effettuato un attento monitoraggio.

In pazienti con compromissione epatica moderata (bilirubina totale compresa tra  $> 1,5$  e  $\leq 3,0$  x ULN), la massima dose tollerata (MDT maximum tolerated dose) era di 15 mg/m<sup>2</sup>. Se il trattamento è previsto in pazienti con compromissione epatica moderata la dose di cabazitaxel non deve superare i 15 mg/m<sup>2</sup>. Tuttavia, sono disponibili limitati dati di efficacia con questa dose.

Cabazitaxel non deve essere somministrato a pazienti con compromissione epatica severa (bilirubina totale  $> 3$  x ULN) (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<sub>CR</sub>:  $<15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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).

### *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).

### *Popolazione pediatrica*

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

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

### Modo di somministrazione

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.

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

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità a cabazitaxel, ad altri taxani o 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 severa (bilirubina totale  $>3 \times \text{ULN}$ ).
- 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 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 generalizzato, 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 JEVTANA (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 gravi) 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  $\geq 3$  può essere necessario rimandare il trattamento o ridurre la dose (vedere paragrafo 4.2). Se i pazienti manifestano diarrea o vomito, può essere somministrato un trattamento con antiemetici di uso comune.

#### *Rischio di serie reazioni gastrointestinali*

Nei pazienti trattati con cabazitaxel sono stati riportati 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  $\geq 2$ , la dose di cabazitaxel deve essere ridotta da  $25 \text{ mg}/\text{m}^2$  a  $20 \text{ mg}/\text{m}^2$  (vedere paragrafo 4.2).

#### Anemia

È stata riportata 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  $< 10 \text{ g}/\text{dL}$  e si devono adottare misure appropriate come clinicamente indicato.

#### Rischio di insufficienza renale

Sono stati riportati 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 riportate 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 riportate 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 negli anziani ( $\geq 65$  anni di età).

#### Pazienti con compromissione epatica

Il trattamento con JEV TANA è controindicato in pazienti con compromissione epatica severa (bilirubina totale  $> 3$  x ULN) (vedere paragrafo 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 con 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

Il solvente contiene 573,3 mg di etanolo al 96% (15% v/v), equivalenti a 14 ml di birra o 6 ml di vino. È quindi nocivo per le persone che soffrono di alcolismo.

Da tenere in considerazione per i gruppi ad alto rischio, quali i pazienti con epatopatia o epilessia.

### **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 inibitori potenti 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 inibitore moderato 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 materno (vedere paragrafo 5.3). Non si può escludere un rischio per il lattante. Cabazitaxel non deve essere usato durante l'allattamento con latte materno.

### Fertilità

Studi condotti su 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 su 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 continuarne l'utilizzo per almeno 6 mesi dopo l'ultima dose di cabazitaxel. A causa della potenziale esposizione tramite il liquido seminale, i pazienti 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 può influenzare 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 JEV TANA in combinazione con prednisone o prednisolone è stata valutata in 371 pazienti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione, trattati con 25 mg/m<sup>2</sup> di cabazitaxel una volta ogni tre settimane in uno studio di fase III controllato, in aperto, randomizzato. I pazienti hanno ricevuto una durata mediana di 6 cicli di cabazitaxel.

Le reazioni avverse più comuni (≥10%) di tutti i gradi sono state anemia (97,3%), leucopenia (95,7%) neutropenia (93,5%), trombocitopenia (47,4%) e diarrea (46,6%). Le reazioni avverse di grado ≥3 più comuni (≥5%) nel gruppo cabazitaxel sono state neutropenia (81,7%), leucopenia (68,2%), anemia (10,5%), neutropenia febbrile (7,5%), diarrea (6,2%).

L'interruzione del trattamento per reazioni avverse si è resa necessaria in 68 pazienti (18,3%) trattati con cabazitaxel. La reazione avversa più comune che ha determinato la sospensione del trattamento con cabazitaxel è stata la 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 ≥3 = G≥3). Le frequenze si basano su tutti i gradi e sono definite come: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100 - <1/10); non comune (≥1/1.000 - <1/100); raro (≥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 combinazione con prednisone o prednisolone nello studio TROPIC (n=371)

Sistemi e Organi	Reazione avversa	Tutti i gradi n (%)		Grado ≥3 n (%)
		Molto comune	Comune	
Infezioni ed Infestazioni	Shock Settico		4 (1,1)	4 (1,1)
	Sepsi		4 (1,1)	4 (1,1)
	Cellulite		6 (1,6)	2 (0,5)
	Infezione delle vie urinarie		27 (7,3)	4 (1,1)
	Influenza		11 (3)	0
	Cistite		10 (2,7)	1 (0,3)
	Infezione vie aeree superiori		10 (2,7)	0
	Herpes zoster		5 (1,3)	0
	Candidosi		4 (1,1)	0
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia <sup>a*</sup>	347 (93,5)		303 (81,7)
	Anemia <sup>a</sup>	361 (97,3)		39 (10,5)
	Leucopenia <sup>a</sup>	355 (95,7)		253 (68,2)
	Trombocitopenia <sup>a</sup>	176 (47,4)		15 (4)
	Neutropenia febbrile		28 (7,5)	28 (7,5)
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità		5 (1,3)	0



Sistemi e Organi	Reazione avversa	Tutti i gradi n (%)		Grado ≥3 n (%)
		Molto comune	Comune	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	59 (15,9)		3 (0,8)
	Disidratazione		18 (4,9)	8 (2,2)
	Iperglicemia		4 (1,1)	3 (0,8)
	Ipotassiemia		4 (1,1)	2 (0,5)
Disturbi psichiatrici	Ansia		11 (3)	0
	Stato confusionale		5 (1,3)	0
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia	41 (11,1)		0
	Neuropatia periferica		30 (8,1)	2 (0,5)
	Neuropatia sensoriale periferica		20 (5,4)	1 (0,3)
	Capogiri		30 (8,1)	0
	Cefalea		28 (7,5)	0
	Parestesia		17 (4,6)	0
	Letargia		5 (1,3)	1 (0,3)
	Ipoestesia		5 (1,3)	0
	Sciatica		4 (1,1)	1 (0,3)
Patologie dell'occhio	Congiuntivite		5 (1,3)	0
	Aumento della lacrimazione		5 (1,3)	0
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito		5 (1,3)	0
	Vertigini		5 (1,3)	0
Patologie cardiache*	Fibrillazione atriale		4 (1,1)	2 (0,5)
	Tachicardia		6 (1,6)	0
Patologie vascolari	Ipotensione		20 (5,4)	2 (0,5)
	Trombosi venosa profonda		8 (2,2)	7 (1,9)
	Iperensione		6 (1,6)	1 (0,3)
	Ipotensione ortostatica		5 (1,3)	1 (0,3)
	Vampate		5 (1,3)	0
	Arrossamento cutaneo		4 (1,1)	0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	44 (11,9)		5 (1,3)
	Tosse	40 (10,8)		0
	Dolore orofaringeo		13 (3,5)	0
	Polmonite		9 (2,4)	6 (1,6)
Patologie gastrointestinali	Diarrea	173 (46,6)		23 (6,2)
	Nausea	127 (34,2)		7 (1,9)
	Vomito	84 (22,6)		7 (1,9)
	Stipsi	76 (20,5)		4 (1,1)
	Dolore addominale	43 (11,6)		7 (1,9)
	Dispepsia		25 (6,7)	0
	Dolore nella parte alta dell'addome		20 (5,4)	0
	Emorroidi		14 (3,8)	0
	Reflusso gastroesofageo		12 (3,2)	0
	Emorragia rettale		8 (2,2)	2 (0,5)
	Bocca secca		8 (2,2)	1 (0,3)

Sistemi e Organi	Reazione avversa	Tutti i gradi n (%)		Grado ≥3 n (%)
		Molto comune	Comune	
	Distensione addominale		5 (1,3)	1 (0,3)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia	37 (10)		0
	Pelle secca		9 (2,4)	0
	Eritema		5 (1,3)	0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore alla schiena	60 (16,2)		14 (3,8)
	Artralgia	39 (10,5)		4 (1,1)
	Dolore alle estremità		30 (8,1)	6 (1,6)
	Spasmi muscolari		27 (7,3)	0
	Mialgia		14 (3,8)	1 (0,3)
	Dolore toracico muscoloscheletrico		11 (3)	1 (0,3)
	Dolore ai fianchi		7 (1,9)	3 (0,8)
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale acuta		8 (2,2)	6 (1,6)
	Insufficienza renale		7 (1,9)	6 (1,6)
	Disuria		25 (6,7)	0
	Coliche renali		5 (1,3)	1 (0,3)
	Ematuria	62 (16,7)		7 (1,9)
	Pollachiuria		13 (3,5)	1 (0,3)
	Idronefrosi		9 (2,4)	3 (0,8)
	Ritenzione urinaria		9 (2,4)	3 (0,8)
	Incontinenza urinaria		9 (2,4)	0
	Ostruzione ureterica		7 (1,9)	5 (1,3)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore pelvico		7 (1,9)	1 (0,3)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	136 (36,7)		18 (4,9)
	Astenia	76 (20,5)		17 (4,6)
	Piressia	45 (12,1)		4 (1,1)
	Edema periferico		34 (9,2)	2 (0,5)
	Infiammazione mucosale		22 (5,9)	1 (0,3)
	Dolore		20 (5,4)	4 (1,1)
	Dolore toracico		9 (2,4)	2 (0,5)
	Edema		7 (1,9)	1 (0,3)
	Brividi		6 (1,6)	0
	Malessere		5 (1,3)	0
Esami diagnostici	Calo ponderale		32 (8,6)	0
	Aumento dell'aspartato aminotrasferasi		4 (1,1)	0
	Aumento delle transaminasi		4 (1,1)	0

<sup>a</sup> sulla base dei valori di laboratorio

\* vedere paragrafo dettagliato che segue

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### *Neutropenia ed eventi clinici associati*

Sulla base dei dati di laboratorio, l'incidenza della neutropenia di grado  $\geq 3$  è stata dell'81,7%.

L'incidenza delle reazioni avverse di grado  $\geq 3$  da neutropenia clinica e neutropenia febbrile è stata rispettivamente del 21,3% e del 7,5%. La neutropenia è stata la reazione avversa più comune che ha determinato la sospensione della somministrazione del farmaco (2,4%).

Tra le complicazioni neutropeniche sono comprese infezioni neutropeniche (0,5%), sepsi neutropenica (0,8%) e shock settico (1,1%), che in alcuni casi hanno avuto esito fatale.

È stato dimostrato che l'uso di G-CSF limita l'incidenza e la severità della neutropenia (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### *Disturbi cardiaci e aritmie*

Tra i disturbi cardiaci gli eventi di tutti i gradi sono stati più comuni nel braccio cabazitaxel con 6 pazienti (1,6%) con aritmie cardiache di Grado  $\geq 3$ . L'incidenza di tachicardia con cabazitaxel è stata dell'1,6%, nessuna delle quali di Grado  $\geq 3$ . L'incidenza di fibrillazione atriale è stata dell'1,1% nel gruppo trattato con cabazitaxel. La comparsa di insufficienza cardiaca è stata più comune con cabazitaxel e si è presentata come evento in 2 pazienti (0,5%). Un paziente nel gruppo cabazitaxel è deceduto a causa di insufficienza cardiaca. In 1 paziente è stata riportata fibrillazione ventricolare ad esito fatale (0,3%) e arresto cardiaco in 2 pazienti (0,5%). Nessuno di questi eventi è stato considerato correlato dallo sperimentatore.

### *Ematuria*

Nello studio EFC11785, la frequenza di ematuria di tutti i gradi è stata del 20,8% a 25 mg/m<sup>2</sup> (vedere paragrafo 5.1). In circa due terzi dei casi sono state identificate cause confondenti quali progressione della malattia, uso di strumentazione, infezione o terapia anticoagulante/FANS/aspirina.

### *Altre anomalie di laboratorio*

L'incidenza di anemia di grado  $\geq 3$ , l'aumento di AST, ALT e della bilirubina sulla base delle anomalie di laboratorio è stata rispettivamente pari a 10,5%, 0,7%, 0,9% e 0,6%.

### *Disturbi gastrointestinali*

Sono state osservate coliti, enterocoliti, gastriti, enterocoliti neutropeniche. Inoltre sono stati riportati casi di emorragia e perforazione gastrointestinale, ileo ed occlusione intestinale (vedere paragrafo 4.4).

### *Patologie respiratorie*

Sono stati riportati 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*

Tra i 371 pazienti trattati con cabazitaxel nello studio sul carcinoma prostatico, 240 pazienti avevano 65 anni e oltre, compresi 70 pazienti con più di 75 anni.

Le reazioni avverse registrate in percentuali uguali o maggiori del 5% nei pazienti di 65 anni e oltre rispetto ai pazienti più giovani sono state le seguenti: affaticamento (40,4% rispetto a 29,8%), neutropenia clinica (24,2% rispetto a 17,6%), astenia (23,8% rispetto a 14,5%), piressia (14,6% rispetto a 7,6%), capogiri (10,0% rispetto a 4,6%), infezione delle vie urinarie (9,6% rispetto a 3,1%) e disidratazione (6,7% rispetto a 1,5%) rispettivamente. Per le reazioni avverse di grado  $\geq 3$  riportate di seguito l'incidenza è stata superiore nei pazienti di 65 anni e oltre rispetto a quella dei pazienti più giovani: neutropenia sulla base delle anomalie dei valori di laboratorio (86,3% rispetto a 73,3%),

neutropenia clinica (23,8% rispetto a 16,8%) e neutropenia febbrile (8,3% rispetto a 6,1%) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Dei 595 pazienti trattati con cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> nello studio sul carcinoma della prostata EFC11785, 420 pazienti avevano 65 anni o più. Le reazioni avverse riportate con frequenza superiore di almeno il 5% nei pazienti di 65 anni o più rispetto ai pazienti più giovani sono state diarrea (42,9% rispetto a 32,6%), affaticamento (30,2% rispetto a 19,4%), astenia (22,4% rispetto a 13,1%), stipsi (20,2% rispetto a 12,6%), neutropenia clinica (12,9% rispetto a 6,3%), neutropenia febbrile (11,2% rispetto a 4,6%) e dispnea (9,5% rispetto a 3,4%).

#### 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 per formare i 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 JEVTANA in combinazione con prednisone o prednisolone sono state esaminate 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 JEVTANA 25 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 neutrofili  $>1.500/\text{mm}^3$ , piastrine  $>100.000/\text{mm}^3$ , emoglobina  $>10$  g/dl, creatinina  $<1,5$  x ULN, bilirubina totale  $<1$  x ULN, AST e ALT  $<1,5$  x 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 JEVTANA, 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 JEVTANA 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 JEVTANA e nel gruppo di confronto.

La sopravvivenza globale è stata significativamente più lunga con JEVTANA 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).

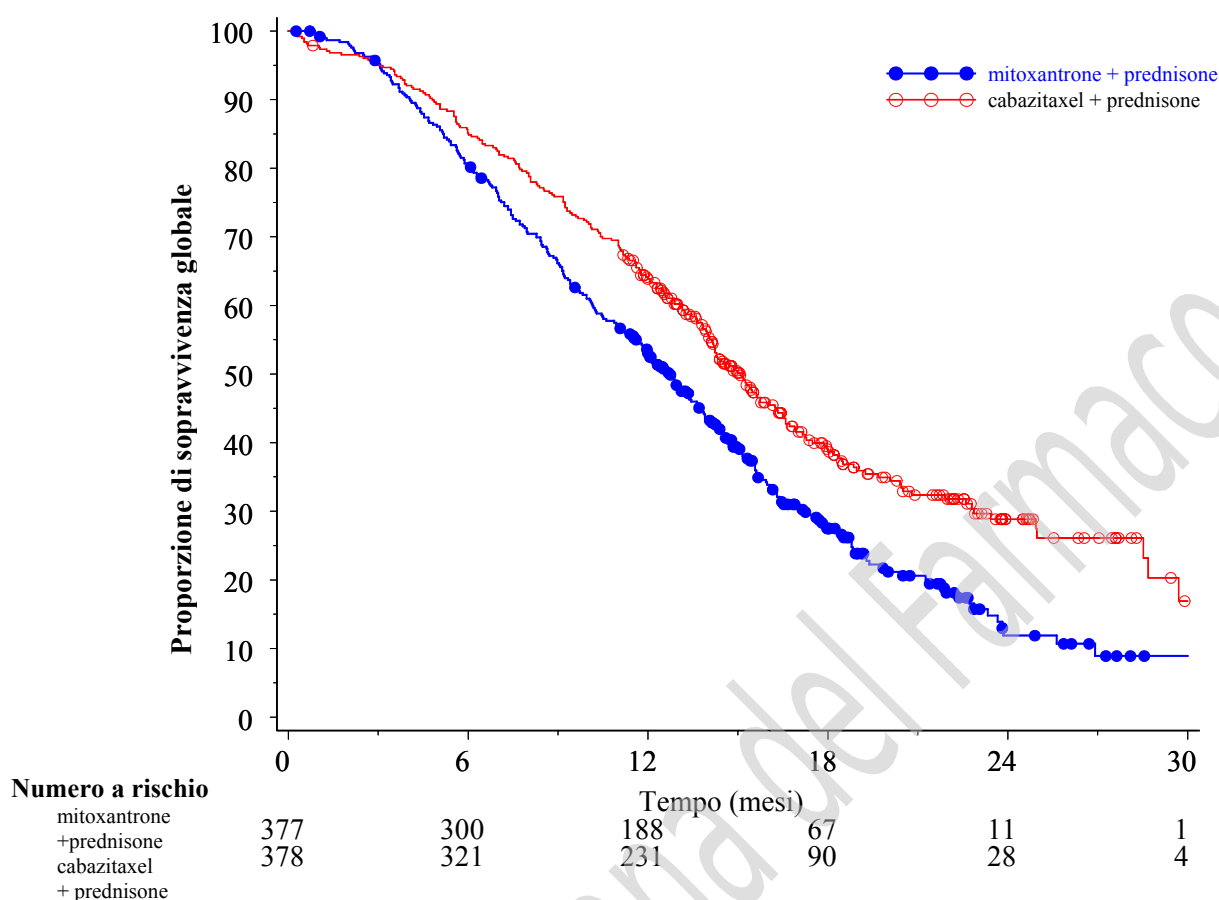
Un sottogruppo di 59 pazienti aveva ricevuto una dose cumulativa di docetaxel  $<225$  mg/m<sup>2</sup> (29 pazienti nel braccio JEVTANA, 30 pazienti nel braccio mitoxantrone). Non vi è stata differenza significativa nella sopravvivenza globale (HR (IC 95%) 0,96 (0,49-1,86)) in questo gruppo di pazienti.

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

	<b>JEVTANA + prednisone n=378</b>	<b>mitoxantrone + prednisone n=377</b>
<b>Sopravvivenza globale</b>		
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) <sup>1</sup> (IC 95%)		0,70 (0,59-0,83)
p-value		$<0,0001$

<sup>1</sup>HR - Hazard Ratio - stimato con un modello Cox; un rapporto di rischio inferiore a 1 è a favore di JEVTANA

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



È stato riscontrato un miglioramento della PFS nel braccio con JEV TANA 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 JEV TANA 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 JEV TANA sono risultati positivi. È stata registrata una progressione del PSA mediana di 6,4 mesi (IC 95%: 5,1-7,3) nel braccio JEV TANA 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 JEV TANA (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/m<sup>2</sup> (n=602) o di 20 mg/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> rispetto a 25 mg/m<sup>2</sup> (vedere tabella 4). Una percentuale maggiore statisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) di pazienti ha mostrato una risposta del PSA nel gruppo 25 mg/m<sup>2</sup> (42,9%) rispetto al gruppo 20 mg/m<sup>2</sup> (29,5%). È stato osservato un rischio maggiore di progressione del PSA statisticamente significativo nei pazienti trattati con la dose di 20 mg/m<sup>2</sup> rispetto

alla dose di 25 mg/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> rispetto al braccio cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> (analisi intent-to-treat) – End point primario di efficacia

	<b>CBZ20+PRED</b> <b>n=598</b>	<b>CBZ25+PRED</b> <b>n=602</b>
<b>Sopravvivenza globale</b>		
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 <sup>a</sup>		
Rispetto a CBZ25+PRED	1,024	-
1-sided 98,89% UCI	1,184	-
1-sided 95% LCI	0,922	-

CBZ20=Cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25=Cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup>, PRED=Prednisone/Prednisolone  
IC= intervallo di confidenza, LCI=limite inferiore dell'intervallo di confidenza, UCI=limite superiore dell'intervallo di confidenza

<sup>a</sup> 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/m<sup>2</sup> rispetto a 25 mg/m<sup>2</sup>.

Il profilo di sicurezza di cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> osservato nello studio EFC11785 era qualitativamente e quantitativamente simile a quello osservato nello studio EFC6193. Lo studio EFC11785 ha dimostrato un migliore profilo di sicurezza per cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>.

Tabella 5 - Riassunto dei dati di sicurezza nel braccio cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> rispetto al braccio cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> nello studio EFC11785

	<b>CBZ20+PRED</b> <b>n=580</b>	<b>CBZ25+PRED</b> <b>n=595</b>
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 <sup>2</sup> : 58 (10,0%) Da 15 a 12 mg/m <sup>2</sup> : 9 (1,6%)	Da 25 a 20 mg/m <sup>2</sup> : 128 (21,5%) Da 20 a 15 mg/m <sup>2</sup> : 19 (3,2%) Da 15 a 12 mg/m <sup>2</sup> : 1 (0,2%)
<b>Reazioni avverse di ogni grado<sup>a</sup> (%)</b>		
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<sup>c</sup> (%)

Neutropenia di grado $\geq 3$	41,8	73,3
Anemia di grado $\geq 3$	9,9	13,7
Trombocitopenia di grado $\geq 3$	2,6	4,2

---

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

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

b Reazioni avverse di grado  $\geq 3$  con un'incidenza maggiore del 5%

c In base ai valori di laboratorio

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha concesso una deroga dall'obbligo di fornire risultati di studi con JEVTANA in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nell'indicazione del carcinoma prostatico (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

JEVTANA 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/m<sup>2</sup>.

#### 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).

A questi pazienti è stato somministrato cabazitaxel a dosi di 10 – 30 mg/m<sup>2</sup> settimanalmente oppure ogni 3 settimane.

#### Assorbimento

Dopo somministrazione per via endovenosa di 1 ora, di 25 mg/m<sup>2</sup> di cabazitaxel, a pazienti con carcinoma prostatico metastatico (n=67), il C<sub>max</sub> è stato di 226 ng/ml (Coefficiente di variazione (CV): 107%) ed è stato raggiunto alla fine dell'infusione di 1 ora (T<sub>max</sub>). 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/m<sup>2</sup> in pazienti con tumori solidi avanzati (n=126).

#### Distribuzione:

Il volume di distribuzione (V<sub>ss</sub>) è stato pari a 4870 l (2640 l/m<sup>2</sup> per un paziente con BSA mediana di 1,84 m<sup>2</sup>) allo steady state.



*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/m<sup>2</sup> somministrato come singola infusione per 1 ora) non modifica i livelli plasmatici di midazolam, un substrato test del CYP3A. Pertanto, la co-somministrazione ai pazienti, 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-17β-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/m<sup>2</sup>. 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 [<sup>14</sup>C]-cabazitaxel a 25 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> per un paziente con una BSA media di 1,84 m<sup>2</sup>) 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 pediatrici*

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

### *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/m<sup>2</sup>.

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). JEVTANA è controindicato in pazienti con compromissione epatica 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, tra cui 14 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/m<sup>2</sup>.

## **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 nonché 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 (ERA)

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Concentrato

Polisorbato 80

Acido citrico

#### Solvente

Etanolo 96%

Acqua per preparazioni iniettabili

### **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**

#### Flaconcini non aperti

3 anni.

#### Dopo l'apertura

I flaconcini di concentrato e di solvente devono essere usati immediatamente. Se non sono utilizzati immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

#### Dopo diluizione iniziale del concentrato con il solvente

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 1 ora a temperatura ambiente (15°C-30°C).

Da un punto di vista microbiologico, la miscela concentrato-solvente deve essere usata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utilizzatore e di norma non devono superare le 24 ore a 2°C - 8°C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni sterili controllate e validate.

#### 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 (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

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Non conservare in frigorifero.

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

#### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una confezione contiene un flaconcino di concentrato e un flaconcino di solvente.

- Concentrato: 1,5 ml di concentrato in un flaconcino da 15 ml di vetro incolore (tipo I) con chiusura in gomma clorobutilica grigia sigillata con ghiera in alluminio coperta da una capsula flip-off di plastica verde chiaro. Ogni flaconcino contiene 60 mg di cabazitaxel in un volume nominale di 1,5 ml (volume di riempimento: 73,2 mg di cabazitaxel/1,83 ml). Questo volume di riempimento è stato stabilito durante lo sviluppo di JEV TANA per compensare la perdita di liquidi durante la preparazione della miscela concentrato-solvente. Tale sovra-riempimento assicura che dopo diluizione con l'intero contenuto del solvente fornito con JEV TANA, ci sia un volume estraibile minimo di 6 ml della miscela concentrato-solvente contenenti 10 mg/ml di JEV TANA corrispondenti alla quantità di 60 mg per flaconcino indicata in etichetta.
- Solvente: 4,5 ml di solvente in flaconcino da 15 ml di vetro incolore (tipo I) con chiusura in gomma clorobutilica grigia sigillata con ghiera in alluminio di colore dorato, coperta da una capsula flip-off di plastica trasparente. Ogni flaconcino contiene un volume nominale di 4,5 ml (volume di riempimento: 5,67 ml). Questo volume di riempimento è stato stabilito durante lo sviluppo ed il sovra-riempimento assicura che dopo l'aggiunta dell'intero contenuto del flaconcino solvente al flaconcino di concentrato di JEV TANA 60 mg, la concentrazione della miscela concentrato-solvente sarà di 10 mg/ml di JEV TANA.

#### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

JEV TANA deve essere preparato e somministrato solamente da personale addestrato nella manipolazione di agenti citotossici. Il personale in gravidanza non deve manipolare il prodotto. Come per qualsiasi altro agente antineoplastico, si raccomanda di usare cautela durante la manipolazione e la preparazione delle soluzioni di JEV TANA 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 JEV TANA, 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.

Diluire sempre il concentrato per soluzione per infusione con **tutto** il solvente fornito prima di aggiungerlo alla soluzione per infusione.

Leggere attentamente l'**INTERO** paragrafo prima della miscelazione e diluizione. JEV TANA richiede **DUE** diluizioni prima della somministrazione. Seguire le istruzioni riportate qui sotto per la preparazione.

Nota: sia il flaconcino contenente il concentrato di JEV TANA 60 mg/1,5 ml (volume di riempimento 73,2 mg di cabazitaxel/1,83 ml) che il flaconcino contenente il solvente (volume di riempimento 5,67 ml) comprendono un sovra-riempimento per compensare la perdita di liquido durante la preparazione. Il sovra-riempimento assicura che dopo la diluizione con l'**INTERO** contenuto del flaconcino di solvente fornito, si ottenga una soluzione, contenente 10 mg/ml di cabazitaxel.

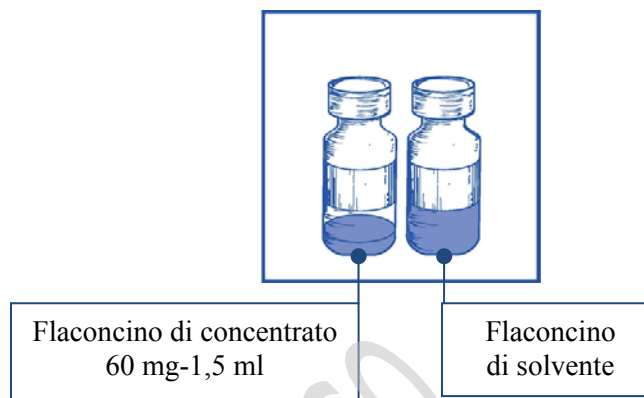
Per la preparazione della soluzione per infusione è necessario eseguire in maniera asettica il processo di diluizione a due fasi riportato di seguito.

Fase 1: Diluizione iniziale del concentrato per soluzione per infusione con il solvente fornito.

### **Fase 1.1**

Controllare il flaconcino contenente il concentrato-solvente e il solvente fornito.

La soluzione di concentrato e il solvente devono essere trasparenti.



### **Fase 1.2**

Usando una siringa provvista di ago, prelevare in modo asettico l'intero contenuto del solvente fornito capovolgendo in parte il flaconcino.

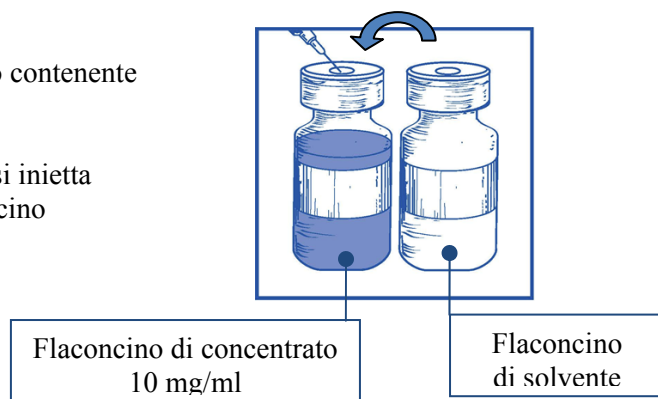


### **Fase 1.3**

Iniettare l'intero contenuto nel corrispondente flaconcino contenente il concentrato.

Per ridurre al massimo la formazione di schiuma mentre si inietta il solvente, orientare l'ago sulla parete interna del flaconcino contenente il concentrato ed iniettare lentamente.

Una volta ricostituita la soluzione ottenuta contiene 10 mg/ml di cabazitaxel.



### **Fase 1.4**

Rimuovere la siringa e l'ago e miscelare manualmente capovolgendo delicatamente, ripetere il capovolgimento fino ad ottenere una soluzione limpida ed omogenea. Potrebbero essere necessari approssimativamente 45 secondi.



### Fase 1.5

Lasciare riposare la soluzione per circa 5 minuti e quindi controllare che la soluzione sia omogenea e trasparente.

E' normale il persistere della schiuma anche dopo il tempo indicato.

La miscela concentrato-solvente così ottenuta contiene 10 mg/ml di cabazitaxel (almeno 6 ml di volume somministrabile).

La seconda diluizione deve essere effettuata immediatamente (entro 1 ora) come specificato nella Fase 2. Più di un flaconcino della miscela concentrato-solvente può essere necessario per somministrare la dose prescritta.



Miscela concentrato-solvente 10 mg/ml

### Fase 2: seconda diluizione (finale) per infusione

#### Fase 2.1

Prelevare in modo asettico con una siringa graduata provvista di ago la quantità necessaria della miscela concentrato-solvente (10 mg/ml di cabazitaxel).

Per esempio, una dose di 45 mg di JEVTANA richiede 4,5 ml della miscela concentrato solvente preparata seguendo la Fase 1.

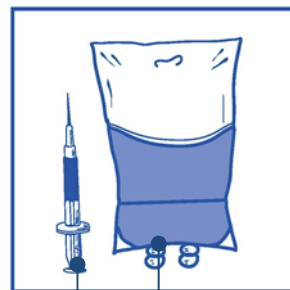
Poiché la schiuma potrebbe persistere sulle pareti del flaconcino di questa soluzione, preparata seguendo la procedura nella Fase 1, è preferibile inserire l'ago della siringa al centro del flaconcino durante il prelievo.



Miscela concentrato-solvente 10 mg/ml

## Fase 2.2

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.

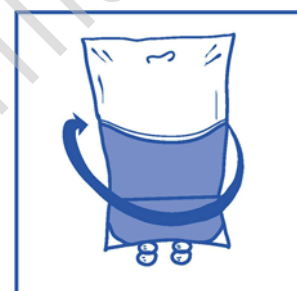


Miscela di concentrato-solvente necessaria

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

## Fase 2.3

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



## Fase 2.4

Come con tutti i prodotti ad uso parenterale, la soluzione per infusione ottenuta deve essere ispezionata visivamente. 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 JEVTANA non usare contenitori per infusione in PVC né set di infusione in poliuretano.

JEVTANA non deve essere miscelato con altri prodotti 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

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

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

EU/1/11/676/001

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 17 Marzo 2011

Data dell'ultimo rinnovo: 19 Novembre 2015

**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>

Agenzia Italiana del Farmaco



## **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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Germany

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 quarter, par. 7) della direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

## **D. ALTRE 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 concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato 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 viene 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)

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Agenzia Italiana del Farmaco