

cabazitaxel

Bula para profissional da saúde

Solução Injetável

40 mg/1,0 mL e 60 mg/1,5 mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cabazitaxel

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Concentrado para infusão:

40 mg/1,0 mL (solução para administração parenteral após diluição): embalagem com 1 frasco ampola com 1,0 mL de solução injetável + 1 frasco ampola com 3,0 mL de solução diluente. Dose única.

60 mg/1,5 mL (solução para administração parenteral após diluição): embalagem com 1 frasco ampola com 1,5 mL de solução injetável + 1 frasco ampola com 4,5 mL de solução diluente. Dose única.

USO INTRAVENOSO (IV)

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Frasco ampola concentrado 40 mg/1,0 mL+ frasco ampola diluente 3,0 mL:

Cada frasco ampola do concentrado 40 mg/1,0 mL para solução para infusão contém:

cabazitaxel 40 mg*
excipientes** q.s.p. 1,0 mL

***40 mg de cabazitaxel (livre de solvente e anidro) em um volume nominal de 1,0 mL (volume de envase: 1,22 mL por 48,8 mg de cabazitaxel).**

Este volume de envase foi estabelecido durante o desenvolvimento de cabazitaxel para compensar as perdas de líquido durante a preparação da pré-mistura. Este excesso garante que, após a diluição com o conteúdo TOTAL do diluente (3,78 mL) que acompanha o medicamento cabazitaxel, resulte em um volume mínimo extraível da pré-mistura de 4 mL contendo 10 mg/mL de cabazitaxel, correspondendo a quantidade rotulada de 40 mg de cabazitaxel por frasco ampola. Cada mL do produto concentrado para infusão contém 40 mg de cabazitaxel.

**Excipientes: polissorbato 80 e ácido cítrico.

Cada frasco ampola do diluente contém um volume nominal de 3,0 mL (volume de envase: 3,78 mL) de solução de álcool etílico absoluto e água para injetáveis.

Este volume de envase foi estabelecido durante o desenvolvimento, e o excesso garante que após a adição de **TODO** o conteúdo do frasco-ampola do diluente (3,78 mL) ao frasco ampola do concentrado de 40 mg/1,0 mL de cabazitaxel, resulte em uma solução de pré-mistura de 10 mg/mL de cabazitaxel.

Frasco ampola concentrado 60 mg/1,5mL+ frasco ampola diluente 4,5 mL :

Cada frasco ampola do concentrado da solução para infusão contém:

cabazitaxel 60 mg*
excipientes** q.s.p. 1,5 mL

***60 mg de cabazitaxel (livre de solvente e anidro) em um volume nominal de 1,5 mL (volume de envase: 1,83 mL por 73,2 mg de cabazitaxel).**

Este volume de envase foi estabelecido durante o desenvolvimento de cabazitaxel para compensar as perdas de líquido durante a preparação da pré-mistura. Este excesso garante que, após a diluição com o conteúdo TOTAL do diluente (5,67 mL) que acompanha o medicamento cabazitaxel, resulte em um volume mínimo extraível da pré-mistura de 6 mL contendo 10 mg/mL de cabazitaxel, correspondendo a quantidade rotulada de 60 mg de cabazitaxel por frasco ampola. Cada mL do produto concentrado para infusão contém 40 mg de cabazitaxel.

**Excipientes: polissorbato 80 e ácido cítrico.

Cada frasco ampola do diluente contém um volume nominal de 4,5 mL (volume de envase: 5,67 mL) de solução de álcool etílico absoluto e água para injetáveis.

Este volume de envase foi estabelecido durante o desenvolvimento, e o excesso garante que após a adição de **TODO** o conteúdo do frasco-ampola do diluente (5,67 mL) ao frasco ampola do concentrado de 60 mg/1,5 mL de cabazitaxel, resulte em uma solução de pré-mistura de 10 mg/mL de cabazitaxel.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O cabazitaxel em associação com prednisona ou prednisolona é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração, previamente tratados com um regime contendo docetaxel.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Pacientes adultos

A eficácia e a segurança de cabazitaxel em associação com prednisona ou prednisolona foram avaliadas em um estudo randomizado, aberto, internacional, multicêntrico de Fase III, em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração, previamente tratado com um regime contendo docetaxel.

Sobrevida global (OS) foi o desfecho primário de eficácia do estudo.

Desfechos secundários incluíram Sobrevida Livre de Progressão [SLP (definida como o tempo da randomização até a progressão do tumor, progressão do Antígeno Prostático Específico (PSA), progressão da dor ou morte por qualquer causa, o que ocorrer primeiro)], Taxa de Resposta Tumoral baseada nos Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos (RECIST), progressão do Antígeno Prostático Específico (definida como um aumento $\geq 25\%$ ou $> 50\%$ em pacientes não responsivos ou responsivos ao PSA, respectivamente), resposta do Antígeno Prostático Específico (redução dos níveis de PSA sérico de pelo menos 50%), progressão da dor [avaliada através da escala de Intensidade da Dor Presente (PPI) do questionário McGill-Melzack e um Escore de Analgesia (AS)] e resposta à dor (definida como redução de mais de 2 pontos do basal mediano da PPI sem aumento concomitante no AS, ou redução $\geq 50\%$ do uso de analgésicos do basal do AS médio sem aumento concomitante da dor).

Um total de 755 pacientes foram randomizados para receber cabazitaxel 25 mg/m² intravenosamente a cada 3 semanas, por um máximo de 10 ciclos com prednisona ou prednisolona oral 10 mg diariamente (n=378), ou para receber mitoxantrona 12 mg/m² intravenosamente a cada 3 semanas por um máximo de 10 ciclos com prednisona ou prednisolona oral 10 mg diariamente (n=377).

Este estudo incluiu pacientes com mais de 18 anos de idade com câncer de próstata metastático resistente à castração mensurável pelos critérios RECIST ou doença não mensurável com níveis de PSA em elevação ou aparecimento de novas lesões, e status de performance do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) entre 0 e 2. Os pacientes deveriam ter neutrófilos $> 1500/\text{mm}^3$, plaquetas $> 100.000/\text{mm}^3$, hemoglobina $> 10\text{g/dL}$, creatinina $< 1,5 \times \text{LSN}$ (Limite Superior da Normalidade), bilirrubina total $< 1 \times \text{LSN}$, AST/TGO $< 1,5 \text{ LSN}$, e ALT/TGP $< 1,5 \text{ LSN}$.

Pacientes com histórico de insuficiência cardíaca congestiva ou infarto do miocárdio nos 6 meses anteriores, ou pacientes com arritmias cardíacas descontroladas, angina pectoris e/ou hipertensão não foram incluídos no estudo.

Dados demográficos, incluindo idade, raça e status de performance do ECOG (0 a 2) foram balanceados entre os braços de tratamento. No grupo tratado com cabazitaxel, a idade média foi na faixa de 68 anos (46-92) e a distribuição racial foi 83,9% Caucasianos, 6,9% Asiáticos, 5,3% Negros e 4% Outros.

O número mediano de ciclos foi 6 no grupo tratado com cabazitaxel e 4 no grupo da mitoxantrona. O número de pacientes que completaram o tratamento do estudo (10 ciclos) foi, respectivamente, 29,4% e 13,5% no grupo tratado com cabazitaxel e no grupo comparador.

A sobrevida global foi mais longa no braço do cabazitaxel, com pacientes tratados com cabazitaxel tendo 30% de redução do risco de morte, em comparação à mitoxantrona [hazard ratio = 0,70, IC 95% (0,59-0,83)].

Tabela 1 - Eficácia de cabazitaxel no tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (análise de Intenção de Tratamento - ITT) - Desfecho primário

	cabazitaxel + prednisona n=378	mitoxantrona + prednisona n=377
Sobrevida Global		
Número de pacientes com mortes (%)	234 (61,9 %)	279 (74%)
Sobrevida mediana (meses) (IC 95%)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Hazard Ratio (HR) ¹ (IC 95%)	0,70 (0,59-0,83)	
Valor de p	< 0,0001	

¹HR estimado utilizando o modelo de Cox; um hazard ratio menor que 1 favorece o cabazitaxel

Houve uma melhora da SLP no braço do cabazitaxel em comparação ao braço da mitoxantrona, 2,8 (2,4-3,0) meses versus 1,4 (1,4-1,7) respectivamente, HR (IC 95%) 0,74 (0,64-0,86), $p < 0,0001$.

Houve uma taxa mais elevada significativa de resposta tumoral de 14,4% (IC 95%: 9,6-19,3) em pacientes no braço do cabazitaxel comparado a 4,4% (IC 95%: 1,6-7,2) nos pacientes no braço da mitoxantrona, $p = 0,0005$.

Os desfechos secundários de PSA foram positivos no braço do cabazitaxel. Houve uma progressão mediana do PSA de 6,4 meses (IC 95%: 5,1-7,3) para pacientes no braço do cabazitaxel, em comparação a 3,1 meses (IC 95%: 2,2-4,4) no braço da mitoxantrona, HR 0,75 meses (IC 95%: 0,63-0,90), $p = 0,0010$. A resposta do PSA foi 39,2% em pacientes do braço do cabazitaxel (IC 95%: 33,9-44,5) versus 17,8% em pacientes tratados com mitoxantrona (IC 95%: 13,7-22,0), $p = 0,0002$.

Mitoxantrona é utilizada como quimioterapia inicial para o tratamento de pacientes com dor relacionada ao câncer de próstata metastático resistente à castração. Não houve diferença estatística entre os dois braços de tratamento quanto à progressão da dor e resposta à dor.

Em um estudo Fase III de não inferioridade, randomizado, aberto, multicêntrico, multinacional, (estudo EFC11785), 1200 pacientes com câncer da próstata metastático resistente à castração, previamente tratados com um regime contendo docetaxel, foram randomizados para receber cabazitaxel 25 mg/m² (n = 602) ou 20 mg/m² (n = 598). A sobrevida global (OS) foi o desfecho primário de eficácia.

O estudo cumpriu o seu objetivo primário demonstrando a não inferioridade do cabazitaxel 20 mg/m² em comparação a 25 mg/m² (vide tabela 2). Uma porcentagem maior de pacientes no grupo de 25 mg/m² (42,9%) em comparação com o grupo de 20 mg/m² (29,5%), mostraram uma resposta de PSA estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Foi observado um risco estatístico significativamente maior de progressão do PSA nos pacientes com a dose de 20 mg/m² frente a dose de 25 mg/m² (HR 1,195; IC 95%: 1,025-1,393). Não houve diferença estatística em relação aos outros desfechos secundários (PFS, resposta tumoral e resposta da dor, progressão do tumor e da dor e quatro subcategorias de FACT-P).

Tabela 2 - Sobrevida global no estudo EFC 11785 comparando o braço de cabazitaxel 25 mg/m² versus o braço cabazitaxel 20 mg/m² (análise de Intenção de Tratamento) - Desfecho primário de eficácia

	CBZ20+PRED n = 598	CBZ25+PRED n = 602
Sobrevida Global		
Número de pacientes mortos (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
Sobrevida mediana (meses) (IC 95%) Hazard ratio (HR) ¹	13,4 (12,19 - 14,88)	14,5 (13,47 - 15,28)
Versus cabazitaxel 25 + prednisona	1,024	-
1-lado 98,89% LSIC	1,184	-
2-lado 95% LIIC	0,922	-

CBZ20=cabazitaxel 20 mg/m², CBZ25=cabazitaxel 25 mg/m², PRED = prednisona/prednisolona.

IC = intervalo de confiança, LIIC = limite inferior do intervalo de confiança, LSIC = limite superior do intervalo de confiança.

¹HR estimado utilizando o modelo de regressão Cox Hazard Proporcional. Um hazard ratio < 1 indica um risco menor do cabazitaxel 20 mg/m² em relação ao 25 mg/m².

O estudo EFC11785 demonstrou um melhor perfil de segurança para a dose de cabazitaxel 20 mg/m². O perfil de segurança de cabazitaxel 25 mg/m² observado neste estudo foi qualitativamente e quantitativamente semelhante ao observado no estudo EFC6193. Os pacientes no grupo 20 mg/m², receberam uma média de 6 ciclos (duração média de 18 semanas), enquanto que os pacientes no grupo de 25 mg/m² receberam uma média de 7 ciclos (duração média de 21 semanas). No grupo 25 mg/m², 128 pacientes (21,5%) tiveram a dose reduzida de 25 para 20 mg/m², 19 pacientes (3,2%) tiveram dose reduzida de 20 para 15 mg/m² e 1 paciente (0,2%) teve dose reduzida de 15 para 12 mg/m². No grupo de 20 mg/m², 58 pacientes (10,0%) tiveram dose reduzida de 20 para 15 mg/m² e 9 pacientes (1,6%) tiveram dose reduzida de 15 para 12 mg/m². Todos os graus de reações adversas com uma incidência superior a 10% foram maiores em pacientes tratados com 25 mg/m² do que em pacientes tratados com 20 mg/m²: diarreia (39,8% versus 30,7%), náusea (32,1% versus 24,5%), fadiga (27,1% versus 24,7%), hematúria (20,8% versus 14,1%), astenia (19,7% versus

15,3%), diminuição do apetite (18,5% versus 13,1%), vômitos (18,2% versus 14,5%), constipação (18,0% versus 17,6%), dor nas costas (13,9% versus 11,0%), neutropenia clínica (10,9% versus 3,1%), infecção do trato urinário (10,8% versus 6,9%), neuropatia sensorial periférica (10,6% versus 6,6%) e disgeusia (10,6% versus 7,1%). Reações adversas grau ≥ 3 com uma incidência mais elevada que 5% foram observadas somente em pacientes tratados com 25 mg/m²: neutropenia clínica (9,6% a 25 mg/m² versus 2,4% a 20 mg/m²) e neutropenia febril (9,2% a 25 mg/m² versus 2,1% a 20 mg/m²). Houve menos anormalidades hematológicas relatadas em pacientes tratados com 20 mg/m² em comparação com pacientes tratados com 25 mg/m², com base nos valores laboratoriais: 73,3% para 25 mg/m² versus 41,8%, para 20 mg/m² para neutropenia grau ≥ 3 ; 13,7% versus 9,9%, respectivamente, para anemia grau ≥ 3 ; 4,2% versus 2,6%, respectivamente, para trombocitopenia grau ≥ 3 .

Pacientes pediátricos

O cabazitaxel foi avaliado em um estudo aberto, multicêntrico, conduzido em duas fases, em um total de 39 pacientes pediátricos. A Fase 1 de escalonamento de dose estabeleceu a dose máxima tolerada (DMT) de cabazitaxel em pacientes pediátricos (com idades entre 4-18 anos) com tumores sólidos recorrentes ou refratários com base na dose limitante de toxicidade (DLTs). A Fase 2 avaliou a atividade e a segurança de cabazitaxel na DMT em pacientes pediátricos (com idades entre 3-16 anos) com glioma de alto grau (HGG) recorrente ou refratário ou glioma pontino intrínseco difuso (GPID). Os desfechos primários na Fase 2 foram a taxa de resposta objetiva e a duração da resposta.

Todos os pacientes receberam profilaxia com G-CSF. Na Fase 1, foram incluídos 23 pacientes tratados com doses entre 20 mg/m² e 35 mg/m². A dose máxima tolerada (DMT) foi estabelecida em 30 mg dose/m².

Na Fase 2, foram incluídos 16 pacientes e tratados com 30 mg/m². Foram avaliados 11 pacientes para eficácia. Não houve resposta objetiva em pacientes com GPID ou HGG.

Os Eventos Adversos Emergentes de Tratamento (TEAEs) mais frequentes ($\geq 25\%$) em qualquer grau, foram fadiga (39,1%), dor de cabeça, diarreia, náuseas (todos em 34,8%), vômitos (30,4%) e constipação (26,1%) nos pacientes da Fase 1; e diarreia (43,8%), disfagia (37,5%), náusea (31,3%), vômitos e dor de cabeça (ambos 25,0%) nos pacientes da Fase 2.

Os eventos adversos graves (SAEs) relatados em mais de 2 pacientes em qualquer parte do estudo incluíram neutropenia febril em 5 pacientes (21,7%) na Fase 1; e neutropenia febril, reação anafilática e progressão da doença, todos relatados em 3 pacientes (18,8%) na Fase 2.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O cabazitaxel é um agente antineoplásico que age interrompendo a rede de microtúbulos nas células. O cabazitaxel se liga à tubulina e promove a agregação da tubulina em microtúbulos, ao passo que inibe, simultaneamente, sua desagregação. Isto leva à estabilização dos microtúbulos, que resulta na inibição das funções celulares de mitose e interfase.

Propriedades farmacodinâmicas

O cabazitaxel demonstrou um amplo espectro de atividade antitumoral contra tumores humanos avançados xenotransplantados em camundongos, incluindo glioblastomas humanos intracranianos. cabazitaxel é ativo em tumores sensíveis ao docetaxel. Adicionalmente, cabazitaxel demonstrou atividade em modelos tumorais insensíveis à quimioterapia, incluindo docetaxel.

Propriedades farmacocinéticas

Uma análise farmacocinética populacional foi realizada em 170 pacientes incluindo pacientes com tumores sólidos avançados (n = 69), câncer de mama metastático (n = 34) e câncer de próstata metastático (n = 67). Esses pacientes receberam doses de cabazitaxel variando de 10 a 30 mg/m² semanalmente ou a cada 3 semanas.

• Absorção

Após 1 hora de administração IV de cabazitaxel em uma dose de 25 mg/m², em pacientes com câncer de próstata metastático (n = 67), a C_{máx} média foi de 226 ng/mL (coeficiente de variação, CV 107%) e foi alcançada ao final da infusão de 1 hora (T_{máx}). A ASC média foi 991 ng.h/mL (CV: 34%).

Não foi observado desvio significativo para a proporcionalidade de dose de 10 para 30 mg/m² em pacientes com tumores sólidos avançados (n = 126).

• Distribuição

O volume de distribuição (V_{ss}) foi 4870 L [2640 L/m² para um paciente com uma área de superfície corporal (BSA)

mediana de 1,84 m²] no estado de equilíbrio.

In vitro, a ligação do cabazitaxel a proteínas plasmáticas humanas foi de 89 a 92% e não foi saturável até 50.000 ng/mL, que cobre a concentração máxima observada em estudos clínicos. cabazitaxel é ligado principalmente à albumina humana plasmática (82,1%) e lipoproteínas (87,9% para HDL, 69,8% para LDL e 55,8% para VLDL). *In vitro*, a taxa de concentração sangue/plasma no sangue humano variou de 0,90 a 0,99 indicando que cabazitaxel foi igualmente distribuído entre sangue e plasma.

• Metabolismo

O cabazitaxel é extensivamente metabolizado no fígado ($\geq 95\%$), principalmente pela isoenzima CYP3A4 (80 a 90%). O cabazitaxel é o principal componente circulante no plasma humano. Sete metabólitos foram detectados no plasma (incluindo 3 metabólitos ativos gerados a partir da O-desmetilação), com o principal representando 5% da exposição original. Cerca de 20 metabólitos de cabazitaxel são excretados na urina e fezes humanas.

Com base nos estudos *in vitro*, o risco potencial de inibição por cabazitaxel em concentrações clinicamente relevantes é possível com relação a drogas que são principais substratos do CYP3A. O cabazitaxel não inibe outras enzimas CYP. Além disso, o cabazitaxel não induz isoenzimas CYP (CYP1A, CYP2C e CYP3A) *in vitro*.

Estudos de interação em humanos têm demonstrado que cabazitaxel (25mg/m² administrado como infusão simples de 1 hora) não modificou os níveis plasmáticos de midazolam, um substrato de CYP3A. Portanto, cabazitaxel não é um inibidor da CYP3A *in vivo*.

• Eliminação

Após 1 hora de infusão IV de [¹⁴C]-cabazitaxel em uma dose de 25 mg/m² em pacientes, aproximadamente 80% da dose administrada foi eliminada em 2 semanas. cabazitaxel é excretado principalmente nas fezes na forma de numerosos metabólitos (76% da dose), enquanto a excreção renal de cabazitaxel e metabólitos representa menos de 3,7% da dose (2,3% como droga inalterada na urina). Após 1 hora de infusão intravenosa a concentração plasmática do cabazitaxel pode ser descrita pelo modelo farmacocinético de três compartimentos, com meias-vidas α , β e γ de 4 minutos, 2 horas e 95 horas, respectivamente.

O cabazitaxel tem um elevado *clearance* plasmático de 48,5 L/h (26,4 L/h/m² para um paciente com BSA mediana de 1,84 m²).

• Interações medicamentosas

O cabazitaxel é principalmente metabolizado pela CYP3A.

A administração repetida de cetoconazol (400 mg uma vez ao dia), um forte inibidor da CYP3A, resultou em um decréscimo de 20% no *clearance* do cabazitaxel, correspondente a um aumento de 25% na AUC. A administração concomitante com aprepitanto, um inibidor moderado da CYP3A, não teve efeito sobre o *clearance* ou exposição do cabazitaxel. A administração repetida de rifampicina (600 mg uma vez por dia), um forte indutor da CYP3A, resultou em um aumento de 21% no *clearance* do cabazitaxel, correspondendo a um decréscimo de 17% na AUC.

A prednisona/prednisolona administrada na dose de 10 mg diariamente não afetou a farmacocinética de cabazitaxel.

In vitro, cabazitaxel não inibiu a proteína de múltipla resistência a drogas (MRP): MRP1 e MRP2 ou os transportadores de cátions orgânicos (OCT1). O cabazitaxel inibiu o transporte da glicoproteína-P [(P-gp) (digoxina, vinblastina)], das proteínas resistente ao câncer de mama [(BCRP) (metotrexato)] e dos polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos [(OATP1B3) (CCK8)], em concentrações pelo menos 15 vezes o que foi observado na prática clínica, ao mesmo tempo que inibiu o transporte de OATP1B1 (estradiol-17 β -glucoronida) em concentrações de apenas 5 vezes o que foi observado na prática clínica. Portanto, o risco de interação com substratos da MRP, OCT1, P-gp e OATP1B3, é improvável *in vivo* na dose de 25 mg/m². O risco de interação com o transportador OATP1B1 é possivelmente notado durante a duração da infusão (1 hora) e até 20 minutos após o término da infusão.

• Populações especiais

Idosos: na análise de farmacocinética populacional não foi observada diferença significativa na farmacocinética do cabazitaxel entre pacientes ≤ 65 anos de idade (n=100) e mais velhos (n=70).

Pacientes pediátricos: Os parâmetros farmacocinéticos para o cabazitaxel foram determinados em um estudo Fase 1 e 2 em pacientes pediátricos com tumores sólidos usando um modelo de população desenvolvido de PK em população pediátrica.

Após a administração de cabazitaxel 20-35 mg/m² com uma infusão de 1 hora a cada 3 semanas em 31 pacientes com idade de 3 a 18 anos, as concentrações plasmáticas de cabazitaxel puderam ser descritas por um modelo farmacocinético de três compartimentos com meias-vidas α -, β - e γ - de 3,5 minutos, 1,1 hora e 59,0 horas, respectivamente.

O cabazitaxel teve uma depuração plasmática elevada de 37,7 L/h (35,6 L/h/m² para um paciente com uma área de superfície corporal mediana de 1,06 m²) e um grande volume de distribuição em estado estacionário de 1889 L (1782 L/m², para um paciente com área de superfície corporal mediana de 1,06 m²).

Na dose máxima tolerada de 30 mg/m², a C_{máx} média foi de 331 ng/mL (CV de 54%, n = 14) e a AUC média foi de 863 ng.h/mL (CV: 36%, n = 20) em pacientes pediátricos.

Insuficiência hepática: O cabazitaxel é eliminado principalmente via metabolismo hepático.

Um estudo específico com 43 pacientes com câncer não apresentou influência na farmacocinética de cabazitaxel em pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina total > 1 a ≤ 1,5 x LSN ou AST > 1,5 x LSN) ou moderada (bilirrubina total > 1,5 a ≤ 3,0 x LSN). A dose de cabazitaxel máxima tolerada (DMT) foi de 20 e 15 mg/m², respectivamente. Em 3 pacientes com insuficiência hepática severa (bilirrubina total > 3 x LSN), uma redução de 39% na depuração foi observada quando comparados a pacientes com insuficiência hepática leve, indicando algum efeito da insuficiência hepática severa sobre a farmacocinética do cabazitaxel. A DMT de cabazitaxel em pacientes com insuficiência hepática severa não foi estabelecida.

Com base em dados de segurança e tolerabilidade, a dose de cabazitaxel deve ser reduzida em doentes com insuficiência hepática leve (vide item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”). O cabazitaxel é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática severa (vide item “4. CONTRAINDICAÇÕES”).

Insuficiência renal: cabazitaxel é minimamente excretado através dos rins (2,3% da dose). A análise farmacocinética populacional realizada em 170 pacientes incluindo 14 pacientes com insuficiência renal moderada (*clearance* de creatinina na faixa de 30 a 50 mL/min) e 59 pacientes com insuficiência renal leve (*clearance* de creatinina na faixa de 50 a 80 mL/min) demonstrou que insuficiência renal leve a moderada não tem efeitos significativos na farmacocinética de cabazitaxel.

Isto foi confirmado por um estudo farmacocinético comparativo específico em pacientes com câncer sólido com função renal normal (8 pacientes), moderada (8) e insuficiência renal severa (9), que receberam vários ciclos de cabazitaxel em infusão IV única de até 25 mg/m².

Efeito no eletrocardiograma

Em um estudo multicêntrico, aberto, de braço único, foram avaliados 94 pacientes com tumores sólidos que receberam cabazitaxel na dose de 25 mg/m² a cada 3 semanas. Avaliações durante o Ciclo 1 no Dia 1 até 24 horas, não mostraram alterações > 10 ms no intervalo QTc médio em relação ao basal. No entanto, pequenos aumentos no intervalo QTc (por exemplo < 10 ms) devido ao cabazitaxel não pode ser excluído devido a limitações do desenho do estudo.

Dados de segurança pré-clínica

• Toxicologia geral

Efeitos no fígado

Hiperplasia do ducto biliar, necrose arteriolar/periarteriolar e/ou necrose hepatocelular foram observadas em cães após dose única [0,25 mg/kg (5 mg/m²), administração de 5 dias [0,2 mg/kg (4 mg/m²)] e administração semanal [(0,325 mg/kg (6,5 mg/m²)). Foi demonstrada em fígado de ratos, pigmentação das células de Kupffer e degeneração/regeneração de ductos biliares na maior dose letal de 10 mg/kg (60 mg/m²), em um estudo de 10 ciclos.

Neurotoxicidade

Neurotoxicidade periférica irreversível caracterizada histopatologicamente por degeneração nos nervos ciáticos e nas raízes dos nervos lombossacrais foi observada em camundongos após 10 ou 20 semanas após uma administração única. O nível de efeito não observável (NOEL) foi 15 mg/kg (45 mg/m²) após administração intravenosa única com duração de 1 hora.

Neurotoxicidade central caracterizada histopatologicamente por necrose neuronal e/ou vacuolização no cérebro, tumefação axonal, e degeneração na coluna cervical foram observadas em camundongos após uma administração intravenosa única, com duração de 1 hora, de 15 mg/kg (45 mg/m²) considerada suficientemente excessiva com relação à máxima exposição humana. O NOEL foi de 10 mg/kg [(30 mg/m²) (aproximadamente 7 vezes a ASC em pacientes com câncer, na dose recomendada para humanos)] após administração intravenosa única com duração superior a 1 hora.

Distúrbios oculares

Edema/degeneração da fibra subcapsular do cristalino foi observada em ratos durante um estudo de toxicidade de 10

ciclos com 10-20 mg/kg [(60-120 mg/m² (aproximadamente 2 vezes a ASC em pacientes com câncer, na dose recomendada para humanos)]. O NOEL para achados microscópicos no cristalino foi 5 mg/kg [(30 mg/m² (aproximadamente a ASC em pacientes com câncer, na dose recomendada para humanos)]. Estes efeitos não foram reversíveis após 8 semanas.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico de cabazitaxel.

Mutagenicidade

O cabazitaxel demonstrou resultado negativo no teste de mutação reversa bacteriana (teste de Ames).

Genotoxicidade

O cabazitaxel não se mostrou clastogênico em um teste *in vitro* em linfócitos humanos (não houve indução de aberração cromossômica estrutural, porém ocorreu aumento do número de células poliploides) e induziu um aumento de micronúcleos no teste *in vivo* em ratos em doses $\geq 0,5$ mg/kg. No entanto, estes achados de genotoxicidade (por mecanismo aneugênico) são inerentes à atividade farmacológica do componente (inibição da despolimerização da tubulina).

Teratogenicidade

Estudos pré-clínicos em ratas e coelhas mostraram que o cabazitaxel é embriotóxico, fetotóxico e abortivo. Quando ratas receberam cabazitaxel intravenosamente uma vez por dia do 6º ao 17º dia de gestação, toxicidade embriofetal foi observada em exposições menores do que aquela observada em humanos que receberam doses clinicamente relevantes de cabazitaxel consistindo em mortes fetais e redução do peso médio fetal associada com retardo na ossificação do esqueleto. O cabazitaxel não produziu anomalias fetais em ratos e coelhos. cabazitaxel atravessou a barreira placentária em ratos. Após uma única administração intravenosa de [¹⁴C]-cabazitaxel na dose de 0,08 mg/kg para ratas lactantes, menos de 1,5% da dose foi encontrada no leite materno após 24 horas.

Comprometimento da fertilidade

O cabazitaxel não afetou o desempenho de acasalamento nem a fertilidade de ratos machos tratados com a dose de 0,05; 0,1 e 0,2 mg/kg/dia. No entanto, em estudos de múltiplos ciclos, foram observadas degeneração da vesícula seminal e atrofia dos túbulos seminíferos nos testículos de ratos tratados intravenosamente com cabazitaxel na dose de 5 mg/kg e degeneração testicular mínima em cães (necrose mínima de célula epitelial única no epidídimo) tratados na dose de 0,5 mg/kg. Exposições em animais foram semelhantes ou inferiores às observadas em humanos recebendo doses clinicamente relevantes de cabazitaxel.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O cabazitaxel está contraindicado em pacientes com:

- Histórico de reações severas de hipersensibilidade ao cabazitaxel ou outras drogas formuladas com polissorbato 80;
- Contagem neutrofílica $< 1.500/mm^3$;
- Insuficiência hepática severa (bilirrubina total > 3 LSN);
- Uso concomitante com vacina contra febre amarela.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência hepática severa.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Supressão da medula óssea

Pode ocorrer supressão da medula óssea manifestada como neutropenia, anemia, trombocitopenia ou pancitopenia (vide informações adicionais abaixo de precauções na neutropenia e anemia).

Neutropenia

Pacientes tratados com cabazitaxel podem receber G-CSF profilático, conforme diretrizes da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e/ou diretrizes institucionais atuais, para reduzir o risco ou gerenciar complicações decorrentes de neutropenia (neutropenia febril, neutropenia prolongada ou infecção neutropênica).

A profilaxia primária com G-CSF deve ser considerada em pacientes com características clínicas de alto risco (idade > 65 anos, condição de desempenho ruim, episódios anteriores de neutropenia febril, extenso campo de radiação prévio, estado nutricional ruim ou outras comorbidades graves) que os predisõem ao aumento das complicações da neutropenia

prolongada.

O uso de G-CSF demonstrou limitar a incidência e severidade da neutropenia.

Neutropenia é a reação adversa mais comum de cabazitaxel (vide item "9. REAÇÕES ADVERSAS"). Monitorização da contagem sanguínea total é essencial, com frequência semanal, durante o primeiro ciclo e antes de cada ciclo de tratamento subsequente, de modo que a dosagem possa ser ajustada, se necessário (vide item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR").

Reduza a dose em caso de neutropenia febril ou neutropenia prolongada, apesar de tratamento apropriado (vide item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR").

Reinicie o tratamento somente quando os neutrófilos recuperarem o nível $\geq 1.500/\text{mm}^3$ (vide item "4. CONTRAINDICAÇÕES").

Reações de hipersensibilidade

Todos os pacientes devem receber pré-medicação antes do início da infusão de cabazitaxel (vide item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"). Os pacientes devem ser rigorosamente monitorizados para reações de hipersensibilidade, especialmente durante a primeira e segunda infusão. Reações de hipersensibilidade podem ocorrer em poucos minutos após o início da infusão de cabazitaxel; portanto, recursos e equipamentos para o tratamento de hipotensão e broncoespasmo devem estar disponíveis.

Reações severas podem ocorrer e podem incluir rash/eritema generalizados, hipotensão e broncoespasmo. Reações severas de hipersensibilidade requerem descontinuação imediata do cabazitaxel e terapia apropriada. Pacientes com histórico de reações severas de hipersensibilidade não devem receber cabazitaxel (vide item "4. CONTRAINDICAÇÕES").

Sintomas gastrintestinais

Pacientes que apresentarem diarreia após administração de cabazitaxel devem ser tratados com medicação antidiarreica comumente utilizada. Medidas apropriadas devem ser tomadas para reidratar os pacientes. Adiar o tratamento ou reduzir a dose pode ser necessário em casos de diarreia de grau ≥ 3 (vide item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"). Pacientes que apresentarem náusea ou vômito devem ser tratados com antieméticos comumente utilizados.

Casos de hemorragia e perfuração gastrintestinal, íleo paralítico, colite, incluindo desfecho fatal, foram relatados em pacientes tratados com cabazitaxel. Recomenda-se cautela no tratamento de pacientes com maior risco de desenvolvimento de complicações gastrintestinais: pacientes com neutropenia, idosos, sob uso concomitante de AINE, em terapia antiplaquetária ou anticoagulante e pacientes com histórico de radioterapia pélvica, doença gastrintestinal, tais como ulceração e sangramento gastrintestinal.

Os sintomas tais como dor e sensibilidade abdominal, febre, constipação persistente, diarreia, com ou sem neutropenia, podem ser manifestações precoces de toxicidade intestinal grave e devem ser avaliadas e prontamente tratadas. Se necessário, o tratamento com cabazitaxel deve ser adiado ou descontinuado.

Neuropatia periférica

Casos de neuropatia periférica, neuropatia sensorial periférica (por exemplo, parestesias disestesias e neuropatia motora periférica) foram observados em pacientes que receberam cabazitaxel. Os pacientes em tratamento com cabazitaxel devem ser aconselhados a informar o seu médico antes de continuar o tratamento, caso desenvolvam sintomas de neuropatia, como dor, ardor, formiguento, dormência ou fraqueza. Os médicos devem avaliar a presença ou agravamento da neuropatia antes de cada tratamento. O tratamento deve ser postergado até a melhora dos sintomas. A dose de cabazitaxel deve ser reduzida de $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ para $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ para neuropatia periférica de grau > 2 persistente.

Anemia

Anemia foi observada em pacientes que receberam cabazitaxel (vide item "9. REAÇÕES ADVERSAS"). Hemoglobina e hematócrito devem ser verificados antes do tratamento com cabazitaxel e se o paciente apresenta sinais ou sintomas de anemia ou perda de sangue. Recomenda-se precaução em pacientes com hemoglobina $< 10 \text{ g}/\text{dL}$ e medidas apropriadas devem ser tomadas, se clinicamente indicado.

Distúrbios renais

Distúrbios renais foram relatados em associação com sepse, desidratação severa decorrente de diarreia, vômito e uropatia obstrutiva. Insuficiência renal, incluindo casos com desfecho fatal, foi observada. Medidas apropriadas devem ser tomadas para identificar a causa e os pacientes devem ser tratados intensivamente se isso ocorrer. A função renal deve ser monitorada.

Distúrbios urinários

Cistite devido ao fenômeno de *radiation recall* foi relatada com a terapia com cabazitaxel em pacientes que receberam anteriormente radioterapia pélvica e regime contendo docetaxel (vide item “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Devem ser iniciadas medidas apropriadas. Pode ser necessário interromper ou descontinuar a terapia com cabazitaxel.

A hidratação adequada deve ser realizada durante todo o tratamento com cabazitaxel. O paciente deve ser aconselhado a relatar qualquer alteração significativa no volume urinário diário. A creatinina sérica deve ser medida no início do tratamento, a cada hemograma e sempre que o paciente relatar uma alteração no débito urinário.

Distúrbios respiratórios

Pneumonia intersticial/pneumonite, doença intersticial pulmonar e síndrome da angústia respiratória aguda foram relatadas e podem estar associadas com desfecho fatal (vide item “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Se ocorrerem novos ou agravamento de sintomas pulmonares, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados, prontamente investigados e adequadamente tratados. Interrupção da terapia com cabazitaxel é recomendada até que o diagnóstico esteja disponível. O início precoce de medidas de suporte pode ajudar a melhorar a condição. O benefício de retomar o tratamento com cabazitaxel deve ser cuidadosamente avaliado.

Arritmias cardíacas

Foram relatadas arritmias cardíacas, mais frequentemente taquicardia e fibrilação atrial (vide item “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Gravidez e lactação

Devido a potencial exposição através do líquido seminal, homens com parceiras com potencial de engravidar devem utilizar contracepção confiável ao longo do tratamento e recomenda-se que tais medidas continuem sendo utilizadas por até 6 meses após a última dose de cabazitaxel.

Não existem dados do uso de cabazitaxel em mulheres grávidas. Cabazitaxel demonstrou ser genotóxico por um mecanismo aneugênico. Em estudos pré-clínicos em ratas e coelhas, o cabazitaxel também demonstrou ser embriotóxico, fetotóxico e abortivo em exposições significativamente menores do que aquelas esperadas no nível de dose recomendada para humanos. O cabazitaxel atravessa a barreira placentária (vide item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínica”).

cabazitaxel não é recomendado durante a gravidez.

Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Dados de farmacocinética disponíveis em animais demonstraram excreção de cabazitaxel e seus metabólitos no leite (vide item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínica”).

cabazitaxel não deve ser utilizado durante a lactação.

Fertilidade

O efeito de cabazitaxel na fertilidade humana é desconhecido. Estudos em animais demonstraram que cabazitaxel afetou o sistema reprodutivo masculino em ratos e cães (vide item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínica”).

Antes do tratamento com cabazitaxel, é aconselhado que homens procurem orientação sobre a conservação do esperma.

Populações especiais

Pacientes idosos

Pacientes idosos (≥ 65 anos de idade) podem estar mais sujeitos a apresentar certas reações adversas, incluindo neutropenia ou neutropenia febril (vide item “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Pacientes com insuficiência hepática

O cabazitaxel é extensivamente metabolizado no fígado (vide item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas - metabolismo”).

cabazitaxel é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática severa [(bilirrubina total $> 3 \times$ LSN) (vide item “4. CONTRAINDICAÇÕES”).]

A dose deve ser reduzida para 20 mg/m^2 em pacientes com insuficiência hepática leve [(bilirrubina total $> 1 \text{ a } \leq 1,5 \times$

LSN ou AST > 1,5 x LSN) (vide item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas – Populações especiais” e item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).]

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, com base no perfil de segurança, cabazitaxel pode ter influência moderada na habilidade de dirigir e operar máquinas, uma vez que pode causar fadiga e tontura. Pacientes devem ser aconselhados a não dirigir ou operar máquinas se apresentarem essas reações adversas durante o tratamento.

Apresentação de 40 mg/ 1,0 mL + 3,0 diluente:

Este medicamento contém **ÁLCOOL** na quantidade de 359,9 mg [o diluente de cabazitaxel é uma solução 12,04 % (v/v) de álcool etílico absoluto em água para injetáveis].

Apresentação de 60 mg/ 1,5 mL + 4,5 diluente:

Este medicamento contém **ÁLCOOL** na quantidade de 539,8 mg [o diluente de cabazitaxel é uma solução 12,04 % (v/v) de álcool etílico absoluto em água para injetáveis].

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento

O metabolismo de cabazitaxel é modificado pela administração concomitante de substâncias conhecidas como fortes inibidores (ex: cetoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) ou fortes indutores (ex: rifampicina, carbamazepina ou fenitoína) da CYP3A.

Portanto, **a coadministração de cabazitaxel com fortes inibidores da CYP3A deve ser evitada**. No entanto, se esta coadministração não puder ser evitada, um monitoramento cuidadoso quanto à toxicidade e uma redução da dose do cabazitaxel devem ser considerados.

A coadministração com fortes indutores da CYP3A deve ser também evitada, uma vez que podem diminuir a exposição do cabazitaxel (vide item “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

In vitro, cabazitaxel também tem demonstrado inibir o transporte de proteínas dos polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos OATP1B1. O risco de interação com substratos de OATP1B1 (ex: estatinas, valsartana, repaglinida) é possivelmente notado durante a infusão (1 hora) ou até 20 minutos após o final da infusão, e pode conduzir a um aumento na exposição dos substratos de OATP1B1.

Prednisona/prednisolona administrada na dose de 10 mg diariamente não afetou a farmacocinética de cabazitaxel.

A administração de vacinas com vírus vivo ou vivo-atenuado em pacientes imunocomprometidos por agentes quimioterápicos pode resultar em infecções graves ou fatais. A vacinação com uma vacina de vírus vivo-atenuado deve ser evitada em pacientes que receberam cabazitaxel. As vacinas de vírus morto ou inativado podem ser administradas, no entanto, a resposta a tais vacinas pode estar diminuída.

Medicamento-alimento

Pelo fato de cabazitaxel ser um medicamento de uso exclusivamente intravenoso, não foram realizados estudos clínicos formais de interação medicamento-alimento.

Medicamento-exames laboratoriais e não-laboratoriais

Baseado nos resultados do estudo pivotal Fase III, não há evidências de quaisquer interações de cabazitaxel com exames laboratoriais e não-laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Não refrigerar.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Estabilidade da solução após diluição inicial no frasco-ampola

Após diluição inicial do concentrado de cabazitaxel 40 mg/1,0 mL ou 60 mg/1,5 mL com o diluente que acompanha o produto, em condições assépticas e sob responsabilidade do profissional de saúde, a mistura concentrado-diluente

resultante deve ser utilizada imediatamente para evitar contaminação microbológica (por bactérias, vírus e fungos), sendo que sua estabilidade física e química foi demonstrada por até 1 hora e 30 minutos se armazenada em temperatura ambiente.

Estabilidade da solução após diluição final na bolsa de infusão

Após diluição final na bolsa/frasco de infusão, a solução para infusão apresenta estabilidade física e química de até 12 horas em temperatura ambiente (incluindo 1 hora de infusão) e até 60 horas quando armazenada sob refrigeração (incluindo 1 hora de infusão) e a estabilidade microbológica está diretamente relacionada com o diluente utilizado, sendo de responsabilidade do profissional de saúde assegurá-la por meio de procedimentos assépticos internos.

Uma vez que a solução para infusão é supersaturada, pode ocorrer cristalização com o tempo. Neste caso, a solução não deve ser utilizada e deve ser descartada.

As condições informadas para o armazenamento das soluções reconstituídas e diluídas garantem somente os aspectos físico-químicos das preparações.

Do ponto de vista microbológico elas devem ser utilizadas imediatamente e só poderão ser armazenadas conforme condições descritas, se forem manipuladas com técnicas assépticas controladas e validadas.

A garantia das condições assépticas é de inteira responsabilidade do profissional de saúde/instituição.

Características do medicamento

Antes da diluição, cabazitaxel é uma solução oleosa límpida, de coloração amarela a amarela acastanhada. O diluente é um líquido límpido incolor.

Após diluição com 3,0 mL ou 4,5 mL de diluente, cabazitaxel é uma solução transparente de coloração levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

INSTRUÇÕES DE PREPARO

• Informações gerais acerca de incompatibilidades

cabazitaxel não deve ser misturado com outros medicamentos.

Sempre dilua cabazitaxel 40 mg/1,0 mL ou 60 mg/1,5 mL concentrado para solução para infusão com o diluente fornecido juntamente com o produto antes de adicioná-lo às soluções de infusão.

O cabazitaxel contém polissorbato 80, que é conhecido por aumentar a taxa de extração de [di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP)] do cloreto de polivinila (PVC).

Não use recipientes para infusão contendo PVC ou kits de infusão de poliuretano para o preparo e administração da solução para infusão.

• Recomendações para o manuseio seguro

Assim como para qualquer outro agente antineoplásico, deve-se ter cautela no manuseio e preparo de soluções de cabazitaxel. O uso de luvas é recomendado.

Se cabazitaxel, em qualquer etapa do manuseio, entrar em contato com a pele, lave imediata e completamente com sabão e água. Caso o produto entre em contato com membranas mucosas, lave imediata e completamente com água.

cabazitaxel deve ser preparado e administrado somente por profissionais treinados no manuseio de agentes citotóxicos.

Profissionais grávidas não devem manusear o produto.

• Etapas para o Preparo da solução para administração intravenosa

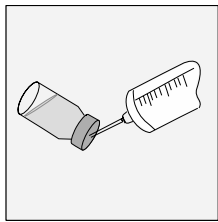
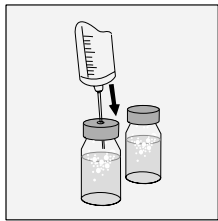
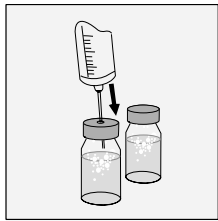
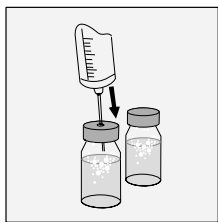
Leia cuidadosamente TODAS as etapas para preparo das soluções para a administração intravenosa de cabazitaxel **ANTES** de misturar e diluir o produto.

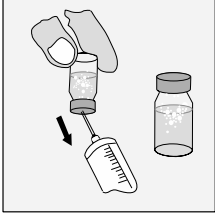

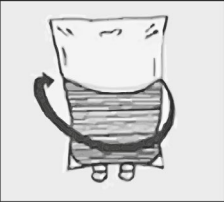

cabazitaxel necessita de **DUAS** diluições antes da sua administração. Siga as instruções de preparo da solução fornecidas abaixo.

Note que tanto o frasco-ampola do concentrado de cabazitaxel 40 mg/1,0 mL (volume de envase: 48,8 mg de cabazitaxel/1,22 mL) quanto do diluente (volume de envase: 3,78 mL) ou 60 mg/1,5 mL (volume de envase: 73,2 mg

de cabazitaxel/1,83 mL) quanto do diluente (volume de envase: 5,67 mL) contém um excesso de volume para compensar as perdas de líquido durante a preparação. Este excesso garante que, após a diluição com o conteúdo **TOTAL** do diluente que acompanha o produto, resulte em uma solução inicial diluída de cabazitaxel, 10 mg/mL.

O seguinte processo de diluição envolvendo **DUAS ETAPAS** deve ser realizado sob condições assépticas para a preparação da solução para infusão.

ETAPA 1: PRIMEIRA DILUIÇÃO	
<p>Etapa 1.1 Inspeccione o frasco-ampola do concentrado de cabazitaxel 40 mg/1,0 mL ou 60 mg/1,5 mL e o frasco-ampola do diluente. O concentrado de cabazitaxel é uma solução oleosa de coloração amarela a amarela acastanhada e deve estar límpida.</p>	
<p>Etapa 1.2 De forma asséptica, utilizando uma seringa acoplada a uma agulha, retire TODO o conteúdo do diluente fornecido, invertendo parcialmente o frasco-ampola.</p>	
<p>Etapa 1.3 Injete TODO o conteúdo da seringa dentro do frasco-ampola do concentrado de cabazitaxel 40 mg/1,0 mL ou 60 mg/1,5 mL. Para limitar o máximo possível a formação de espuma quando da injeção do diluente, direcione a agulha para a parede interna do frasco-ampola da solução concentrada e injete o diluente lentamente. Uma vez reconstituída, a solução resultante contém 10 mg/mL de cabazitaxel.</p>	
<p>Etapa 1.4 Remova a seringa e a agulha e misture manualmente e suavemente através de inversões repetidas do frasco-ampola, até que se obtenha uma solução límpida e homogênea. Este procedimento pode levar, aproximadamente, 45 segundos.</p>	
<p>Etapa 1.5 Deixe a solução em repouso por aproximadamente 5 minutos e verifique, então, se a solução está límpida e homogênea. É normal que a espuma persista após este período. Esta mistura resultante de concentrado-diluente contém 10 mg/mL de cabazitaxel (no mínimo 5 mL de volume disponível quando diluir o frasco-ampola de 40 mg/1,0 mL e no mínimo 6 mL de volume disponível, quando diluir o frasco-ampola 60 mg/1,5 mL). A segunda diluição deve ser realizada imediatamente para evitar contaminação microbológica, sendo a estabilidade física e química demonstrada em até 1 hora e 30 minutos se armazenada em temperatura ambiente, conforme detalhado na Etapa 2 a seguir.</p>	
<p>Mais do que um frasco-ampola da solução inicialmente diluída pode ser necessário para administrar a dose prescrita. Por exemplo, uma dose de 45 mg de cabazitaxel requer 4,5 mL da mistura concentrado-diluente preparada na Etapa 1.</p>	
ETAPA 2: SEGUNDA DILUIÇÃO (FINAL) PARA INFUSÃO	

<p>Etapa 2.1 De forma asséptica retire a quantidade necessária da solução inicialmente diluída (Etapa 1) de [cabazitaxel (10 mg/mL de cabazitaxel)] com uma seringa graduada acoplada a uma agulha. Considerando que a espuma pode persistir na parede do frasco-ampola da solução inicialmente diluída (ETAPA 1) de [cabazitaxel (10 mg/mL)], é preferível posicionar a agulha da seringa no meio da solução, para extraí-la do frasco-ampola.</p>	
<p>Etapa 2.2 Injete o conteúdo em um recipiente estéril livre de PVC, contendo solução glicosilada a 5% ou solução de cloreto de sódio a 0,9% para infusão. A concentração da solução para infusão deve estar entre 0,10 mg/mL e 0,26 mg/mL.</p>	
<p>Etapa 2.3 Remova a seringa e misture manualmente o conteúdo da bolsa ou frasco de infusão, utilizando movimentos oscilantes.</p>	
<p>Etapa 2.4 Assim como todos os produtos de uso parenteral, a solução para infusão resultante deve ser inspecionada visualmente antes do uso. Soluções contendo precipitados devem ser descartadas.</p>	

Preparo e administração

- O cabazitaxel é administrado por uma infusão de 1 hora.
- Não use recipientes para infusão contendo PVC.
- Não use kits de infusão de poliuretano.

Utilize um filtro em linha com tamanho de poro nominal de 0,22 micrômetros (também conhecido com 0,2 micrômetros) durante a administração.

A solução para infusão de cabazitaxel deve ser utilizada imediatamente. Entretanto, o tempo de armazenamento em uso pode ser prolongado sob condições específicas (vide item "7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO").

Uma vez que a solução para infusão é supersaturada, pode ocorrer cristalização ao longo do tempo. Neste caso, a solução não deve ser utilizada e deve ser descartada.

Quaisquer materiais não utilizados ou resíduos de produto devem ser descartados de acordo com os requerimentos locais.

O cabazitaxel não deve ser misturado com quaisquer outros medicamentos.

Posologia

O uso de cabazitaxel deve ser exclusivo a unidades especializadas na administração de produtos citotóxicos e o produto deve ser administrado sob a supervisão de um médico experiente no uso de quimioterapia contra o câncer.

• Pré-medicação

Utilize como pré-medicação, antes da administração de cabazitaxel, as seguintes medicações intravenosas para reduzir a incidência e severidade de reação de hipersensibilidade:

- Anti-histamínico (dexclorfeniramina 5 mg ou difenidramina 25 mg ou equivalente),
- Corticosteroide (dexametasona 8 mg ou equivalente) e
- Antagonista H₂ [(ranitidina ou equivalente) (vide item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES")].

Profilaxia antiemética é recomendada e pode ser dada por via oral ou por via intravenosa, como necessário. Durante todo o tratamento, a hidratação adequada do paciente precisa ser assegurada, a fim de evitar complicações como insuficiência renal.

• Posologia

A dose recomendada de cabazitaxel é 25 mg/m², administrada como infusão intravenosa de 1 hora a cada 3 semanas, em associação com 10 mg prednisona (ou prednisolona) oral administrada diariamente durante todo o tratamento com cabazitaxel.

Ajustes de doses

Modificações na dose devem ser feitas se o paciente apresentar as seguintes reações adversas:

Tabela 2: Modificações de dose recomendadas para reações adversas em pacientes tratados com cabazitaxel

Reações adversas	Modificações na dose
Neutropenia prolongada (mais de 1 semana) grau ≥ 3 , apesar de medicação apropriada incluindo G-CSF	Retarde o tratamento até que a contagem neutrofílica seja > 1500 células/mm ³ , então reduza a dose de cabazitaxel de 25 mg/m ² para 20 mg/m ² .
Neutropenia febril ou infecção neutropênica	Retarde o tratamento até melhora ou resolução e até que a contagem neutrofílica seja > 1500 células/mm ³ , então reduza a dose de cabazitaxel de 25 mg/m ² para 20 mg/m ² .
Diarreia grau ≥ 3 ou diarreia persistente, apesar de medicação apropriada, reposição de fluidos e eletrólitos	Retarde o tratamento até melhora ou resolução, então reduza a dose de cabazitaxel de 25 mg/m ² para 20 mg/m ² .
Neuropatia periférica grau > 2	Retarde o tratamento até melhora, então considere a redução da dose.

Descontinue o tratamento com cabazitaxel se o paciente continuar apresentando quaisquer destas reações na dose de 20 mg/m².

Não há estudos dos efeitos de cabazitaxel administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa.

Populações especiais

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de cabazitaxel em crianças não foram estabelecidas. O uso de cabazitaxel não é recomendado nesta população.

Pacientes idosos

Não é recomendado ajuste específico de dose de cabazitaxel em pacientes idosos (vide item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacocinéticas”).

Pacientes com insuficiência hepática

O cabazitaxel é extensivamente metabolizado no fígado. Pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina total > 1 a $\leq 1,5$ x LSN ou AST $> 1,5$ x LSN), **devem ter a dose reduzida para 20 mg/m²**. A administração de cabazitaxel em pacientes com insuficiência hepática leve deve ser realizada com cautela e estreito acompanhamento de segurança. Dados limitados de eficácia estão disponíveis para recomendar cabazitaxel a 15 mg/m², dose máxima tolerada em pacientes com insuficiência hepática moderada (bilirrubina total $> 1,5$ a $\leq 3,0$ x LSN) (vide item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacocinéticas – Populações Especiais”).

cabazitaxel não deve ser administrado a pacientes com insuficiência hepática severa [(bilirrubina total > 3 x LSN) (vide item “4. CONTRAINDICAÇÕES”; item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacocinéticas – Populações Especiais”)].

Pacientes com insuficiência renal

cabazitaxel é minimamente excretado através dos rins. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal que não necessitam de hemodiálise. Pacientes com doença renal em estágio final (CLCR < 15 mL/min/1,73m²), em razão da sua condição e limitação de dados disponíveis, devem ser tratados com cautela e monitorizados cuidadosamente durante o tratamento (vide item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas”).

Uso concomitante de medicamentos

Deve-se evitar o uso concomitante de medicamentos que sejam fortes indutores ou inibidores da CYP3A. No entanto, se o paciente necessitar da coadministração de um forte inibidor da CYP3A, deve-se considerar uma redução de 25% da dose de cabazitaxel (vide item “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

A seguinte taxa de frequência CIOMS é utilizada para as reações adversas a seguir:

Reação muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ e < 1.000), muito rara ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Estudos Clínicos

A segurança de cabazitaxel em associação com prednisona ou prednisolona foi avaliada em 371 pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração, em um estudo randomizado, aberto, controlado de Fase III. Os pacientes receberam uma duração mediana de 6 ciclos de cabazitaxel ou 4 de mitoxantrona.

As reações adversas muito comuns ($\geq 10\%$) de grau 1 - 4 foram anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, diarreia, fadiga, náusea, vômito, constipação, astenia, dor abdominal, hematúria, dor nas costas, anorexia, neuropatia periférica (incluindo neuropatia periférica sensorial e motora), pirexia, dispneia, disgeusia, tosse, artralgia e alopecia.

As reações adversas comuns ($\geq 5\%$) de grau ≥ 3 ocorridas em pacientes que receberam cabazitaxel foram neutropenia, leucopenia, anemia, neutropenia febril, diarreia, fadiga e astenia.

Ocorreu descontinuação do tratamento devido a reações adversas à droga em 68 pacientes (18,3%) no grupo do cabazitaxel e em 31 pacientes (8,4%) no grupo tratado com mitoxantrona. A reação adversa mais comum que levou à descontinuação do tratamento no grupo tratado com cabazitaxel foi neutropenia e insuficiência renal.

Foram relatadas mortes por outras causas que não a progressão da doença dentro de 30 dias da última dose do medicamento estudado em 18 pacientes (4,9%) tratados com cabazitaxel e em 3 pacientes ($< 1\%$) tratados com mitoxantrona. A reação adversa fatal mais comum em pacientes tratados com cabazitaxel foi devido a infecções (n = 5). A maioria (4 de 5 pacientes) das reações adversas fatais relacionada à infecção no TROPIC ocorreu após uma única dose de cabazitaxel.

Tabela 3 - Incidência de reações adversas relatadas e anormalidades hematológicas em pacientes recebendo cabazitaxel em associação com prednisona e pacientes recebendo mitoxantrona em associação com prednisona

	cabazitaxel 25 mg/m ² a cada 3 semanas em associação com prednisona 10 mg diariamente n=371		mitoxantrona 12 mg/m ² a cada 3 semanas em associação com prednisona 10 mg diariamente n=371	
Sistema corporal / Termo preferido	Todos os graus n (%)	Graus 3/4 n (%)	Todos os graus n (%)	Graus 3/4 n (%)
Distúrbios do sangue e sistema linfático				
Anemia ^a	361 (97,3%)	39 (10,5%)	302 (81,4%)	18 (4,9%)
Leucopenia ^a	355 (95,7%)	253 (68,2%)	343 (92,5%)	157 (42,3%)

Neutropenia ^a	347 (93,5%)	303 (81,7%)	325 (87,6%)	215 (58,0%)
Trombocitopenia ^a	176 (47,4%)	15 (4%)	160 (43,1%)	6 (1,6%)
Neutropenia febril	---	28 (7,5%)	---	5 (1,3%)
Distúrbios gastrintestinais				
Diarreia	173 (46,6%)	23 (6,2%)	39 (10,5%)	1 (0,3%)
Náusea	127 (34,2%)	7 (1,9%)	85 (22,9%)	1 (0,3%)
Vômito	84 (22,6%)	7 (1,9%)	38 (10,2%)	0
Constipação	76 (20,5%)	4 (1,1%)	57 (15,4%)	2 (0,5%)
Dor abdominal	43 (11,6%)	7 (1,9%)	13 (3,5%)	0
Dispepsia	25 (6,7%)	0	6 (1,6%)	0
Dor abdominal superior	20 (5,4%)	0	5 (1,3%)	0
Hemorroida	14 (3,8%)	0	3 (0,8%)	0
Refluxo gastroesofágico	12 (3,2%)	0	3 (0,8%)	0
Hemorragia retal	8 (2,2%)	2 (0,5%)	4 (1,1%)	0
Boca seca	8 (2,2%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0
Distensão abdominal	5 (1,3%)	1 (0,3%)	3 (0,8%)	0
Distúrbios gerais				
Fadiga	136 (36,7%)	18 (4,9%)	102 (27,5%)	11 (3,0%)
Astenia	76 (20,5%)	17 (4,6%)	46 (12,4%)	9 (2,4%)
Pirexia	45 (12,1%)	4 (1,1%)	23 (6,2%)	1 (0,3%)
Inflamação de mucosa	22 (5,9%)	1 (0,3%)	10 (2,7%)	1 (0,3%)
Dor	20 (5,4%)	4 (1,1%)	18 (4,9%)	7 (1,9%)
Dor no peito	9 (2,4%)	2 (0,5%)	6 (1,6%)	1 (0,3%)
Edema	7 (1,9%)	1 (0,3%)	2 (0,5%)	0
Calafrios	6 (1,6%)	0	3 (0,8%)	0
Mal-estar	5 (1,3%)	0	3 (0,8%)	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo				
Dor nas costas	60 (16,2%)	14 (3,8%)	45 (12,1%)	11 (3,0%)
Artralgia	39 (10,5%)	4 (1,1%)	31 (8,4%)	4 (1,1%)
Dor nas extremidades	30 (8,1%)	6 (1,6%)	27 (7,3%)	4 (1,1%)
Espasmos musculares	27 (7,3%)	0	10 (2,7%)	0
Mialgia	14 (3,8%)	1 (0,3%)	10 (2,7%)	0
Dor torácica musculoesquelética	11 (3%)	1 (0,3%)	10 (2,7%)	0
Dor no flanco	7 (1,9%)	3 (0,8%)	2 (0,5%)	0
Distúrbios do metabolismo e nutricionais				
Anorexia	59 (15,9%)	3 (0,8%)	39 (10,5%)	3 (0,8%)
Desidratação	18 (4,9%)	8 (2,2%)	10 (2,7%)	3 (0,8%)
Hiperglicemia	4 (1,1%)	3 (0,8%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Hipocalcemia	4 (1,1%)	2 (0,5%)	3 (0,8%)	0
Distúrbios psiquiátricos				
Ansiedade	11 (3%)	0	4 (1,1%)	0
Estado confusional	5 (1,3%)	0	4 (1,1%)	3 (0,8%)
Distúrbios renais e do trato urinário				
Hematúria	62 (16,7%)	7 (1,9%)	14 (3,8%)	2 (0,5%)
Disúria	25 (6,7%)	0	5 (1,3%)	0
Incontinência urinária	9 (2,4%)	0	1 (0,3%)	0
Insuficiência renal aguda	8 (2,2%)	6 (1,6%)	0	0
Cólica renal	5 (1,3%)	1 (0,3%)	0	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino				
Dispneia	44 (11,9%)	5 (1,3%)	17 (4,6%)	3 (0,8%)
Tosse	40 (10,8%)	0	22 (5,9%)	0

Dor orofaríngea	13 (3,5%)	0	10 (2,7%)	0
Infecção do trato respiratório superior	10 (2,7%)	0	5 (1,3%)	0
Pneumonia	9 (2,4%)	6 (1,6%)	2 (0,5%)	2 (0,5%)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Alopecia	37 (10,0%)	0	18 (4,9%)	0
Pele seca	9 (2,4%)	0	4 (1,1%)	0
Eritema	5 (1,3%)	0	2 (0,5%)	0
Infecções				
Infecção do trato urinário	27 (7,3%)	4 (1,1%)	11 (3,0%)	3 (0,8%)
Gripe	11 (3%)	0	6 (1,6%)	1 (0,3%)
Cistite	10 (2,7%)	1 (0,3%)	5 (1,3%)	1 (0,3%)
Celulite infecciosa	6 (1,6%)	2 (0,5%)	3 (0,8%)	3 (0,8%)
Herpes zoster	5 (1,3%)	0	3 (0,8%)	0
Candidíase	4 (1,1%)	0	2 (0,5%)	0
Distúrbios do sistema nervoso				
Disgeusia	41 (11,1%)	0	15 (4,0%)	0
Neuropatia periférica	30 (8,1%)	2 (0,5%)	4 (1,1%)	1 (0,3%)
Vertigem	30 (8,1%)	0	21 (5,7%)	2 (0,5%)
Cefaleia	28 (7,5%)	0	19 (5,1%)	0
Neuropatia sensorial periférica	20 (5,4%)	1 (0,3%)	5 (1,3%)	0
Parestesia	17 (4,6%)	0	12 (3,2%)	0
Letargia	5 (1,3%)	1 (0,3%)	3 (0,8%)	1 (0,3%)
Hipoestesia	5 (1,3%)	0	3 (0,8%)	0
Distúrbios oculares				
Conjuntivite	5 (1,3%)	0	2 (0,5%)	0
Lacrimação aumentada	5 (1,3%)	0	4 (1,1%)	0
Distúrbios do ouvido e labirinto				
Zumbido	5 (1,3%)	0	2 (0,5%)	0
Distúrbios cardíacos				
Taquicardia	6 (1,6%)	0	0	0
Fibrilação atrial	4 (1,1%)	2 (0,5%)	3 (0,8%)	1 (0,3%)
Distúrbios vasculares				
Hipotensão	20 (5,4%)	2 (0,5%)	9 (2,4%)	1 (0,3%)
Trombose venosa profunda	8 (2,2%)	7 (1,9%)	5 (1,3%)	3 (0,8%)
Hipertensão	6 (1,6%)	1 (0,3%)	5 (1,3%)	1 (0,3%)
Hipotensão ortostática	5 (1,3%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0
Ondas de calor	5 (1,3%)	0	2 (0,5%)	0
Investigacionais				
Perda de peso	32 (8,6%)	0	28 (7,5%)	1 (0,3%)
Aumento de aspartato aminotransferase	4 (1,1%)	0	3 (0,8%)	1 (0,3%)
Aumento de transaminase	4 (1,1%)	0	1 (0,3%)	0
^a Baseado em valores laboratoriais				

Descrição das reações adversas selecionadas:

Distúrbios gerais e condições no local da administração

Edema periférico foi observado com incidência de 9,2% em todos os graus e em uma incidência de 0,5% e 0,3% em grau ≥ 3 no braço do cabazitaxel e no braço da mitoxantrona, respectivamente.

Foi observada dor com incidência de 5,4% e 4,9% em todos os graus e 1,1% e 1,9% nos graus ≥ 3 no braço do cabazitaxel

e no braço da mitoxantrona, respectivamente.

Neutropenia e eventos clínicos associados

Incidência de neutropenia grau ≥ 3 baseada em dados laboratoriais foi de 81,7%. As incidências de reações adversas grau ≥ 3 de neutropenia clínica e neutropenia febril foram respectivamente 21,3% e 7,5%. Neutropenia foi a reação adversa mais comum levando à descontinuação da droga (2,4%). Complicações neutropênicas incluíram infecções neutropênicas (0,5%), sepse neutropênica (0,8%) e choque séptico (1,1%), que em alguns casos resultou em desfecho fatal.

O uso de G-CSF demonstrou limitar a incidência e severidade da neutropenia (vide item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR” e item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Distúrbios cardíacos e arritmias

Todos os graus de eventos relacionados a distúrbios cardíacos foram mais comuns no grupo do cabazitaxel, no qual 6 pacientes (1,6%) tiveram arritmias cardíaca de grau ≥ 3 . A incidência de taquicardia no grupo do cabazitaxel foi de 1,6%, nenhuma de grau ≥ 3 . A incidência de fibrilação atrial foi de 1,1% no grupo do cabazitaxel.

Distúrbios renais e do trato urinário

Foi observada insuficiência renal em 2,2% em todos os graus e 1,6% nos graus ≥ 3 no braço do cabazitaxel.

Foi observada hematuria em todos os graus em 20,8% no estudo EFC11785. Causas diversas, como a progressão da doença, instrumentação, infecção ou terapia de anticoagulação /AINE/ aspirina foram identificados em quase dois terços dos casos.

Distúrbios gastrintestinais

Foram observadas colite, enterocolite, gastrite e enterocolite neutropênica. Também foram relatadas hemorragia e perfuração gastrintestinal, obstrução do íleo e intestino.

Distúrbios respiratórios

Casos de pneumonia intersticial/pneumonite, doença intersticial pulmonar e síndrome da angústia respiratória aguda, incluindo casos com desfecho fatal foram relatados (vide item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Investigações

A incidência de anemia grau ≥ 3 , AST/TGO aumentada, ALT/TGP aumentada e bilirrubina aumentada, baseadas em anormalidades laboratoriais foram 10,6%, 0,9%, 1,1% e 0,6%, respectivamente.

Foi observada perda de peso de todos os graus em 8,6% e 7,5% e de grau ≥ 3 , em 0% e 0,3% no grupo do cabazitaxel e no grupo da mitoxantrona, respectivamente.

Pacientes idosos

Dos 371 pacientes tratados com cabazitaxel no estudo de câncer de próstata, 240 pacientes tinham 65 anos de idade ou mais, incluindo 70 pacientes com mais de 75 anos. As seguintes reações adversas foram relatadas em taxas $\geq 5\%$ mais elevadas em pacientes com 65 anos ou mais em comparação a pacientes mais jovens: fadiga (40,4% vs 29,8%), neutropenia clínica (24,2% vs 17,6%), astenia (23,8% vs 14,5%), pirexia (14,6% vs 7,6%), vertigem (10,0% vs 4,6%), infecção do trato urinário (9,6% vs 3,1%) e desidratação (6,7% vs 1,5%), respectivamente.

A incidência das seguintes reações adversas grau ≥ 3 foi mais elevada em pacientes ≥ 65 anos em comparação a pacientes mais jovens: neutropenia baseada em anormalidades laboratoriais (86,3% vs 73,3%), neutropenia clínica (23,8% vs 16,8%) e neutropenia febril (8,3% vs 6,1%) (vide item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Dos 595 pacientes tratados com cabazitaxel 25 mg/m² com câncer de próstata no estudo EFC 11785, 420 pacientes tinham 65 anos ou mais. As reações adversas relatadas com taxas ao menos 5% mais elevadas em pacientes com 65 anos de idade ou mais em comparação com pacientes mais jovens foram diarreia (42,9% vs 32,6%), fadiga (30,2% vs 19,4%), astenia (22,4% vs. 13,1%), constipação (20,2% vs 12,6%), neutropenia clínica (12,9% vs 6,3%), neutropenia febril (11,2% vs 4,6%) e dispneia (9,5% vs 3,4%).

Experiência Pós-Comercialização

Distúrbios renais e urinários

Cistite devido ao fenômeno *radiation recall* foi relatada com frequência incomum (vide item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Atenção: este produto é um medicamento novo, e embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não existe antídoto conhecido para cabazitaxel. No caso de superdose, o paciente deve ser mantido em unidade especializada e ser rigorosamente monitorizado. Pacientes devem receber G-CSF terapêutico tão logo quanto possível após descoberta da superdose. Outras medidas sintomáticas apropriadas devem ser tomadas.

As complicações antecipadas decorrentes da superdose podem ser exacerbação de reações adversas, tais como supressão da medula óssea e distúrbios gastrintestinais.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. M.S.: 1.0043.1196

Farm. Resp. Subs.: Dra. Ivanete A. Dias Assi – CRF-SP 41.116

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 12/12/2022.

Fabricado e Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, 3565 – Itapevi – SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira



CENTRAL DE ATENDIMENTO
www.eurofarma.com
euroatende@eurofarma.com

0800-704-3876



INSTRUÇÕES DE PREPARO PARA UTILIZAR CABAZITAXEL 40 MG/1,0 ML OU 60 MG/1,5 ML

CONCENTRADO PARA INFUSÃO E O FRASCO-AMPOLA DILUENTE. É IMPORTANTE QUE SE LEIA ATENTAMENTE ESTA INSTRUÇÃO NA SUA TOTALIDADE ANTES DO PREPARO DA MISTURA CONCENTRADO-DILUENTE DE cabazitaxel OU DA SOLUÇÃO PARA INFUSÃO DE cabazitaxel

1. FÓRMULA cabazitaxel concentrado para infusão é uma solução oleosa límpida, de coloração amarela a amarela acastanhada, contendo 40 mg/mL de cabazitaxel em polissorbato 80 e ácido cítrico. O diluente de cabazitaxel é uma solução a 12,04% (v/v) de álcool etílico absoluto em água para injetáveis.

2. APRESENTAÇÃO cabazitaxel é apresentado em frascos-ampola com doses unitárias.

Cada embalagem contém um frasco-ampola de cabazitaxel 40 mg/1,0 mL ou 60 mg/1,5 mL e um frasco-ampola diluente. cabazitaxel deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), não refrigerar. Nesta condição, o prazo de validade é de 24 meses para cabazitaxel 40 mg/1,0 mL ou 60 mg/1,5 mL a partir da data da fabricação.

2.1.1. Frasco-ampola de 40 mg/1,0 mL

O frasco-ampola de cabazitaxel 40 mg/1,0 mL é de vidro incolor de 15 mL, fechado com tampa de borracha cinza, lacre de alumínio e tampa verde.

O frasco-ampola de cabazitaxel contém 40 mg de cabazitaxel por 1,0 mL de polissorbato 80 e ácido cítrico.

2.1.2. Frasco-ampola de 60 mg/1,5 mL

O frasco ampola de cabazitaxel 60 mg/1,5 mL é de vidro incolor de 15 mL, fechado com tampa de borracha cinza, lacre de alumínio e tampa verde.

O frasco ampola de cabazitaxel contém 60 mg de cabazitaxel por 1,5 mL de polissorbato 80 e ácido cítrico.

2.1.1. Frasco-ampola diluente de cabazitaxel 40 mg/1,0 mL

- O frasco-ampola diluente de cabazitaxel 40 mg/1,0 mL é de vidro incolor de 15 mL, fechado com tampa de borracha cinza, lacre de alumínio e tampa branca.

- O diluente de cabazitaxel 40 mg/1,0 mL é uma solução a 12,04 % (v/v) de álcool etílico absoluto em água para injetáveis.

- Cada frasco-ampola diluente de cabazitaxel 40 mg/1,0 mL contém 3,0 mL (volume de envase: 5,67 mL). A adição de TODO o conteúdo do frasco-ampola do diluente (3,78 mL) ao conteúdo do frasco-ampola do concentrado de cabazitaxel 40 mg/1,0 mL deve ser realizada para assegurar a concentração de 10 mg/mL de cabazitaxel após a mistura concentrado-diluente.

2.2.2. Frasco-ampola diluente de cabazitaxel 60 mg/1,5 mL

- O frasco-ampola diluente de cabazitaxel 60 mg/1,5 mL é de vidro incolor de 15 mL, fechado com tampa de borracha cinza, lacre de alumínio e tampa branca.

- O diluente de cabazitaxel 60 mg/1,5 mL é uma solução a 12,04 % (v/v) de álcool etílico absoluto em água para injetáveis.

- Cada frasco-ampola diluente de cabazitaxel 60 mg/1,5 mL contém 4,5 mL (volume de envase: 5,67 mL). A adição de TODO o conteúdo do frasco-ampola do diluente (5,67 mL) ao conteúdo do frasco-ampola do concentrado de cabazitaxel 60 mg/1,5 mL deve ser realizada para assegurar a concentração de 10 mg/mL de cabazitaxel após a mistura concentrado-diluente.

3. RECOMENDAÇÕES PARA O MANUSEIO SEGURO

Assim como para qualquer outro agente antineoplásico, deve-se ter cautela no manuseio e preparo de soluções de cabazitaxel. O uso de luvas é recomendado.

Se cabazitaxel, em qualquer etapa do manuseio, entrar em contato com a pele, lave imediata e completamente com sabão e água. Caso o produto entre em contato com membranas mucosas, lave imediata e completamente com água.

O cabazitaxel deve ser preparado e administrado somente por profissionais treinados no manuseio de agentes citotóxicos.

Profissionais grávidas não devem manusear o produto.

4. PREPARO DA SOLUÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

Leia cuidadosamente TODAS as etapas para preparo das soluções para a administração intravenosa de cabazitaxel **ANTES** de misturar e diluir o produto.

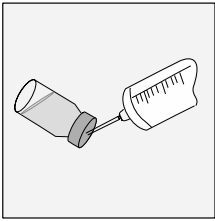
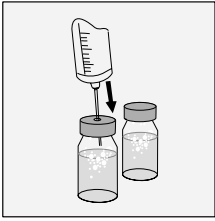
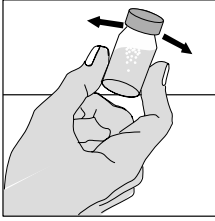
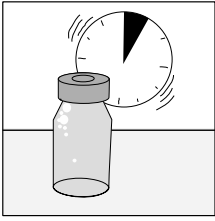
O cabazitaxel necessita de **DUAS** diluições antes da sua administração. Siga as instruções de preparo da solução

fornecidas abaixo.

Note que tanto o frasco-ampola do concentrado de cabazitaxel 40 mg/1,0 mL (volume de envase: 48,8 mg de cabazitaxel/1,22 mL) quanto do diluente (volume de envase: 3,78 mL) contêm um excesso de volume para compensar as perdas de líquido durante a preparação. Este excesso garante que, após a diluição com o conteúdo **TOTAL** do diluente que acompanha o produto, resulte em uma solução inicial diluída de cabazitaxel, 10 mg/mL.

Note que tanto o frasco-ampola do concentrado de cabazitaxel 60 mg/1,5 mL (volume de envase: 73,2 mg de cabazitaxel/1,83 mL) quanto do diluente (volume de envase: 5,67 mL) contêm um excesso de volume para compensar as perdas de líquido durante a preparação. Este excesso garante que, após a diluição com o conteúdo **TOTAL** do diluente que acompanha o produto, resulte em uma solução inicial diluída de cabazitaxel, 10 mg/mL.

O seguinte processo de diluição envolvendo **DUAS ETAPAS** deve ser realizado sob condições assépticas para a preparação da solução para infusão.

ETAPA 1: PRIMEIRA DILUIÇÃO	
<p>Etapa 1.1 Inspeção o frasco-ampola do concentrado de cabazitaxel 40 mg/1,0 mL ou 60 mg/1,5 mL e o frasco-ampola do diluente. O concentrado de cabazitaxel é uma solução oleosa de coloração amarela a amarela acastanhada e deve estar límpida.</p>	
<p>Etapa 1.2 De forma asséptica, utilizando uma seringa acoplada a uma agulha, retire TODO o conteúdo do diluente fornecido, invertendo parcialmente o frasco-ampola.</p>	
<p>Etapa 1.3 Injete TODO o conteúdo da seringa dentro do frasco-ampola do concentrado de cabazitaxel 40 mg/1,0 mL ou 60 mg/1,5 mL. Para limitar o máximo possível a formação de espuma quando da injeção do diluente, direcione a agulha para a parede interna do frasco-ampola da solução concentrada e injete o diluente lentamente. Uma vez reconstituída, a solução resultante contém 10 mg/mL de cabazitaxel.</p>	
<p>Etapa 1.4 Remova a seringa e a agulha e misture manualmente e suavemente através de inversões repetidas do frasco-ampola, até que se obtenha uma solução límpida e homogênea. Este procedimento pode levar, aproximadamente, 45 segundos.</p>	
<p>Etapa 1.5 Deixe a solução em repouso por aproximadamente 5 minutos e verifique, então, se a solução está límpida e homogênea. É normal que a espuma persista após este período. Esta mistura resultante de concentrado-diluente contém 10 mg/mL de cabazitaxel (no mínimo 5 mL de volume disponível, quando diluir o frasco-ampola de 40 mg/mL e no mínimo 6 mL de volume disponível, quando diluir o frasco-ampola 60 mg/1,5 mL). A segunda diluição deve ser realizada imediatamente para evitar contaminação microbológica, sendo a estabilidade física e química demonstrada em até 1 hora e 30 minutos se armazenada em temperatura ambiente, conforme detalhado na Etapa 2 a seguir.</p>	

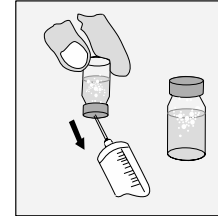
Mais do que um frasco-ampola da solução inicialmente diluída pode ser necessário para administrar a dose prescrita. Por exemplo, uma dose de 45 mg de cabazitaxel requer 4,5 mL da mistura concentrado-diluyente preparada na Etapa 1.

ETAPA 2: SEGUNDA DILUIÇÃO (FINAL) PARA INFUSÃO

Etapa 2.1

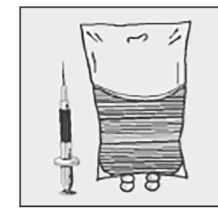
De forma asséptica retire a quantidade necessária da **solução inicialmente diluída (Etapa 1)** de [cabazitaxel (10 mg/mL de cabazitaxel)] com uma seringa graduada acoplada a uma agulha.

Considerando que a espuma pode persistir na parede do frasco-ampola da solução inicialmente diluída (ETAPA 1) de [cabazitaxel (10 mg/mL)], é preferível posicionar a agulha da seringa no meio da solução, para extraí-la do frasco-ampola.



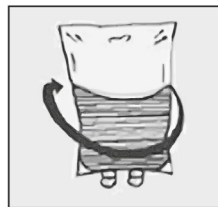
Etapa 2.2

Injete o conteúdo em um recipiente estéril livre de PVC, contendo solução glicosilada a 5% ou solução de cloreto de sódio a 0,9% para infusão. A concentração da solução para infusão deve estar entre 0,10 mg/mL e 0,26 mg/mL.



Etapa 2.3

Remova a seringa e misture manualmente o conteúdo da bolsa ou frasco de infusão, utilizando movimentos oscilantes.



Etapa 2.4

Assim como todos os produtos de uso parenteral, a solução para infusão resultante deve ser inspecionada visualmente antes do uso. **Soluções contendo precipitados devem ser descartadas.**



Preparo e administração

- cabazitaxel é administrado por uma infusão de 1 hora.
- Não use recipientes para infusão contendo PVC.
- Não use kits de infusão de poliuretano.

Utilize um filtro em linha com tamanho de poro nominal de 0,22 micrômetros (também conhecido com 0,2 micrômetros) durante a administração.

A solução para infusão de cabazitaxel deve ser utilizada imediatamente. Entretanto, o tempo de armazenamento em uso pode ser prolongado sob condições específicas (vide item “7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO”).

Uma vez que a solução para infusão é supersaturada, pode ocorrer cristalização ao longo do tempo. Neste caso, a solução não deve ser utilizada e deve ser descartada.

5. INUTILIZAÇÃO DOS MATERIAIS

Quaisquer materiais não utilizados ou resíduos de produto devem ser descartados de acordo com os requerimentos locais.

O cabazitaxel não deve ser misturado com quaisquer outros medicamentos.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No do expediente	Assunto	Data do expediente	No do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/12/2016	2550663/16-3	10459 – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	Solução injetável 60 mg/1,5mL
12/05/2017	0872668/17-0	10452 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VPS	Solução injetável 60 mg/1,5mL
30/11/2018	1130440/18-5	10452 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	3. Características Farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de Usar Dizeres Legais	VPS	Solução injetável 60 mg/1,5mL
15/07/2019	0616436/19-6	10452 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2019	0133768/19-8	Ampliação do prazo de validade do medicamento	10/06/2019	7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações adversas	VPS	Solução injetável 60 mg/1,5mL
07/08/2019	1942094/19-3	10452 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres legais	VPS	Solução injetável 60 mg/1,5mL
15/07/2020	2290636/20-3	10450 - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2019	2293017/19-5	Inclusão de nova apresentação	06/04/2020	Identificação 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar Dizeres legais Instruções de preparo	VPS	Solução injetável 60 mg/1,5mL e 40 mg/1,0mL
			03/06/2019	0496353/19-9	Substituição de local de fabricação de medicamento estéril	15/06/2020			
23/03/2021	1116266/21-0	10450 - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Frase Vigimed	VPS	Solução injetável 60 mg/1,5mL e 40 mg/1,0mL
07/11/2022	4912734/22-5	10450 - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres legais	VPS	Solução injetável 60 mg/1,5mL e 40 mg/1,0mL
Não aplicável	Não aplicável	10450 - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 7. Cuidados de Armazenamento	VPS	Solução injetável 60 mg/1,5mL e 40 mg/1,0mL

							do medicamento Dizeres Legais		
--	--	--	--	--	--	--	-------------------------------------	--	--