

JEVTANA[®]

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

60 mg/1,5 mL

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

JEVTANA®
cabazitaxel

APRESENTAÇÃO

Concentrado para infusão 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 diluente. Dose única.

USO INTRAVENOSO (IV). USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Frasco-ampola concentrado:

Cada frasco-ampola do concentrado para solução para infusão contém 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 JEV TANA 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 JEV TANA, resulte em um volume mínimo extraível da pré-mistura de 6 mL contendo 10 mg/mL de JEV TANA, correspondendo a quantidade rotulada de 60 mg de cabazitaxel por frasco-ampola.

Excipientes: polissorbato 80.

Cada mL do produto concentrado para infusão contém 40 mg de cabazitaxel.

Frasco-ampola diluente:

Cada frasco-ampola do diluente contém um volume nominal de 4,5 mL (volume de envase: 5,67 mL) de solução de etanol 96% 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 JEV TANA, resulte em uma solução de pré-mistura de 10 mg/mL de JEV TANA.

1. INDICAÇÕES

JEV TANA em associação com prednisona ou prednisolona é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-refratário, previamente tratados com um regime contendo docetaxel.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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 hormônio-refratário, 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 hormônio-refratário 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 hormônio-refratário (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 (IC95%)	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 (IC95%) 0,74 (0,64-0,86), p< 0,0001.

Houve uma taxa mais elevada significativa de resposta tumoral de 14,4% (IC95%: 9,6-19,3) em pacientes no braço do cabazitaxel comparado a 4,4% (IC95%: 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 (IC95%: 5,1-7,3) para pacientes no braço do cabazitaxel, em comparação a 3,1 meses (IC95%: 2,2-4,4) no braço da mitoxantrona, HR 0,75 meses (IC95%: 0,63-0,90), p = 0,0010. A resposta do PSA foi 39,2% em pacientes do braço do cabazitaxel (IC95%: 33,9-44,5) versus 17,8% em pacientes tratados com mitoxantrona (IC95%: 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 avançado hormônio-refratário. Não houve diferença estatística entre os dois braços de tratamento quanto à progressão da dor e resposta à dor.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

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

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/m^2 para um paciente com uma área de superfície corporal (BSA) mediana de $1,84 \text{ m}^2$) 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

Cabazitaxel é extensivamente metabolizado no fígado ($\geq 95\%$), principalmente pela isoenzima CYP3A4 (80 a 90%).

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 (25 mg/m^2 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 [^{14}C]-cabazitaxel em uma dose de 25 mg/m^2 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 $48,5 \text{ L/h}$ ($26,4 \text{ L/h/m}^2$ para um paciente com BSA mediana de $1,84 \text{ m}^2$).

• Interações medicamentosas

Indutores ou potentes inibidores da CYP3A podem afetar o cabazitaxel, uma vez que o cabazitaxel é principalmente metabolizado pela CYP3A.

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). 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/m^2 . 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: Segurança e eficácia de JEVTANA não foi estabelecida em crianças.

Insuficiência hepática: Não foram conduzidos estudos formais em pacientes com insuficiência hepática. No entanto, como cabazitaxel é eliminado principalmente via metabolismo hepático, o aumento da exposição pode ser esperado.

Insuficiência renal: Cabazitaxel é minimamente excretado através dos rins (2,3% da dose). Não foram realizados estudos formais de farmacocinética com cabazitaxel em pacientes com insuficiência renal. No entanto, 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.

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

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

Genotoxicidade

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 ≥ 0,5 mg/kg. No entanto, estes achados de genotoxicidade 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. 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

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

JEVTANA está contraindicado em pacientes com:

- Histórico de reações severas de hipersensibilidade ao cabazitaxel ou outras drogas formuladas com polissorbato 80;
- Contagem neutrofílica $<1.500/\text{mm}^3$;
- Insuficiência hepática (bilirrubina $\geq 1 \times \text{LSN}$, ou AST/TGO e/ou ALT/TGP $\geq 1,5 \times \text{LSN}$).

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Neutropenia

Pacientes tratados com JEV TANA 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).

O uso de G-CSF tem demonstrado limitar a incidência e severidade da neutropenia. 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 predispõem ao aumento das complicações da neutropenia prolongada.

Neutropenia é a reação adversa mais comum de JEV TANA (vide “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.

Reduza a dose em caso de neutropenia febril ou neutropenia prolongada, apesar de tratamento apropriado (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Reinicie o tratamento somente quando os neutrófilos recuperarem o nível $\geq 1.500/\text{mm}^3$ (vide “Contraindicações”).

Reações de hipersensibilidade

Todos os pacientes devem receber pré-medicação antes do início da infusão de JEV TANA (vide “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 JEV TANA.

Sintomas gastrintestinais

Pacientes que apresentarem diarreia após administração de JEV TANA devem ser tratados com medicação antidiarreica comumente utilizada. Medidas apropriadas devem ser tomadas para reidratar os pacientes. Adiar o tratamento ou reduzir a dosagem pode ser necessário em casos de diarreia de grau ≥ 3 (vide “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.

Anemia

Anemia foi observada em pacientes que receberam cabazitaxel (vide “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 $<10 \text{ g/dL}$ 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.

Arritmias cardíacas

Foram relatadas arritmias cardíacas, mais frequentemente taquicardia e fibrilação atrial (vide “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 JEV TANA.

Não existem dados do uso de cabazitaxel em mulheres grávidas. Em estudos pré-clínicos em ratas e coelhas, o cabazitaxel foi 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 “Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-Clínica”).

JEVTANA 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 “Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-Clínica”).

JEVTANA não deve ser utilizado durante a lactação.

O efeito de JEV TANA na fertilidade humana é desconhecido. Estudos em animais demonstraram que cabazitaxel afetou o sistema reprodutivo em ratos e cães (vide “Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-Clínica”).

Populações especiais

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de JEV TANA em crianças não foram estabelecidas.

Pacientes idosos

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

Não é recomendado ajuste específico de dose de JEV TANA em pacientes idosos (vide “Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas”).

Pacientes com insuficiência hepática

O cabazitaxel é extensivamente metabolizado no fígado e a insuficiência hepática é provável que aumente as concentrações plasmáticas de cabazitaxel (vide “Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas – Metabolismo”).

Não foram conduzidos estudos formais em pacientes com insuficiência hepática. Como medida de precaução, **JEVTANA não deve ser administrado a pacientes com insuficiência hepática** [bilirrubina $\geq 1 \times$ LSN, ou AST/TGO e/ou ALT/TGP $\geq 1,5 \times$ LSN] (vide “Contraindicação”).

A insuficiência hepática aumenta o risco de complicações severas e potencialmente fatais em pacientes recebendo outros medicamentos pertencentes à mesma classe de JEV TANA.

Pacientes com insuficiência renal

JEVTANA é minimamente excretado através dos rins. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve (clearance de creatinina (CL_{CR}): 50 a 80 mL/min). Dados em pacientes com insuficiência renal moderada (CL_{CR} : 30 a 50 mL/min) e severa ($CL_{CR} < 30$ mL/min) ou com doença renal em estágio final, são limitados; portanto, esses pacientes devem ser tratados com cautela e monitorizados cuidadosamente durante o tratamento (vide “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 “Interações Medicamentosas”).

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, JEVTANA 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.

Este medicamento contém **ÁLCOOL** na quantidade de 573,3 mg (o diluente de JEVTANA é uma solução 13% (p/p) de etanol 96% 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 “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 JEVTANA 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

JEVTANA deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Não refrigerar.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

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 JEVTANA 60 mg/1,5 mL com o diluente, a mistura concentrado-diluente resultante é estável por 1 hora 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 pode ser armazenada por até 8 horas em temperatura ambiente (incluindo 1 hora de infusão).

Estabilidade química e física da solução para infusão foi demonstrada por 48 horas sob refrigeração (incluindo 1 hora de infusão).

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.

Características físicas e organolépticas

O concentrado de JEVTANA é uma solução oleosa límpida, amarela a amarela-acastanhada. O diluente é uma solução límpida e incolor.

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**

JEVTANA não deve ser misturado com outros medicamentos.

Sempre dilua JEVTANA 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.

JEVTANA 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 JEVTANA. O uso de luvas é recomendado.

Se JEVTANA, 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.

JEVTANA 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 JEVTANA

ANTES de misturar e diluir o produto.

JEVTANA 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 JEVTANA 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 JEVTANA, 10 mg/mL.

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

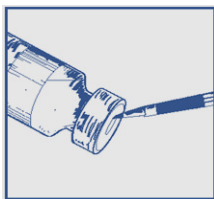
ETAPA 1: PRIMEIRA DILUIÇÃO

Etapas 1.1

Inspecione o frasco-ampola do concentrado de JEVTANA 60 mg/1,5 mL e o frasco-ampola do diluente. O concentrado de JEVTANA é uma solução oleosa, amarela a amarela-acastanhada e deve estar límpida.

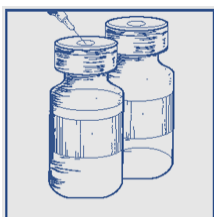
Etapas 1.2

De forma asséptica, utilizando uma seringa acoplada a uma agulha, retire **TUDO** o conteúdo do diluente fornecido, invertendo parcialmente o frasco-ampola.



Etapa 1.3

Injete **TODO** o conteúdo da seringa dentro do frasco-ampola do concentrado de JEVTANA 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 JEVTANA.



Etapa 1.4

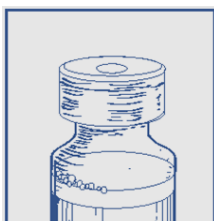
Remova a seringa e a agulha e misture manualmente e suavemente através de inversões repetidas do frasco-ampola, até que se obtenha uma solução límpida e homogênea. Este procedimento pode levar, aproximadamente, 45 segundos.



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 6 mL de volume disponível). **A segunda diluição deve ser realizada imediatamente (dentro de 1 hora), conforme detalhado na Etapa 2 a seguir.**



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 JEVTANA requer 4,5 mL da mistura concentrado-diluente preparada na Etapa 1.

ETAPA 2: SEGUNDA DILUIÇÃO (FINAL) PARA INFUSÃO

Etapa 2.1

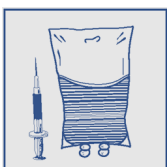
De forma asséptica retire a quantidade necessária da **solução inicialmente diluída (Etapa 1)** de JEVTANA (10 mg/mL de JEVTANA) com uma seringa graduada acoplada a uma agulha.

Considerando que a espuma pode persistir na parede do frasco-ampola da solução inicialmente diluída (ETAPA 1) de Jevtana (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

- JEVTANA 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 JEVTANA deve ser utilizada imediatamente. Entretanto, o tempo de armazenamento em uso pode ser prolongado sob condições específicas (vide “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. JEVTANA não deve ser misturado com quaisquer outros medicamentos.

Posologia

O uso de JEVTANA 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 JEV TANA, 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 “Advertências e Precauções”).

Profilaxia antiemética é recomendada e pode ser dada por via oral ou por via intravenosa, como necessário.

• Posologia

A dose recomendada de JEV TANA 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 JEV TANA.

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 JEV TANA

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 JEV TANA 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 JEV TANA 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 JEV TANA 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 JEV TANA se o paciente continuar apresentando quaisquer destas reações na dose de 20 mg/m².

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

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).

A segurança de cabazitaxel em associação com prednisona ou prednisolona foi avaliada em 371 pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-refratário, em um estudo randomizado, aberto, controlado de Fase III. Os pacientes receberam uma duração mediana de 6 ciclos de JEV TANA 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 JEV TANA e em 3 pacientes ($< 1\%$) tratados com mitoxantrona. A reação adversa fatal mais comum em pacientes tratados com JEV TANA 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 JEV TANA.

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 (taxa

de incidência pelo menos 2% mais elevada no grupo tratado com cabazitaxel em comparação ao grupo tratado com mitoxantrona)

	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				
Neutropenia ^a	347 (93,5%)	303 (81,7%)	325 (87,6%)	215 (58,0%)
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%)
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
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%)
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%)
Espasmos musculares	27 (7,3%)	0	10 (2,7%)	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%)
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
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
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Alopecia	37 (10,0%)	0	18 (4,9%)	0
Infecções				
Infecção do trato urinário	27 (7,3%)	4 (1,1%)	11 (3,0%)	3 (0,8%)
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

Sistema corporal / Termo preferido	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	
	Todos os graus n (%)	Graus 3/4 n (%)	Todos os graus n (%)	Graus 3/4 n (%)
Neuropatia sensorial periférica	20 (5,4%)	1 (0,3%)	5 (1,3%)	0
Distúrbios vasculares				
Hipotensão	20 (5,4%)	2 (0,5%)	9 (2,4%)	1 (0,3%)

^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 “Posologia e Modo de Usar” e “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.

Distúrbios gastrintestinais

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

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 (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 “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 de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não existe antídoto conhecido para JEVANA. 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 gastrointestinais.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA USO RESTRITO A HOSPITAIS

MS 1.1300.1098
Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo
CRF-SP 9.815

Registrado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP
CNPJ 02.685.377/0001-57
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst
Frankfurt am Main - Alemanha

Importado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 02.685.377/0008-23

Ou

Registrado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP
CNPJ 02.685.377/0001-57
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Aventis Pharma, Dagenham
Rainham Road South
Dagenham Essex RM 10 7XS
Inglaterra

Importado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 02.685.377/0008-23

Ou

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Aventis Pharma, Dagenham

Rainham Road South

Dagenham Essex RM 10 7XS

Inglaterra

Embalado por:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst

Frankfurt am Main – Alemanha

Importado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

® Marca Registrada

Atendimento ao Consumidor



0800-703-0014

sac.brasil@sanofi.com



IB161214

INSTRUÇÕES DE PREPARO PARA UTILIZAR JEV TANA 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 JEV TANA OU DA SOLUÇÃO PARA INFUSÃO DE JEV TANA

1. FÓRMULA

JEV TANA concentrado para infusão é uma solução oleosa límpida, amarela a amarela-acastanhada, contendo 40 mg/mL de cabazitaxel em polissorbato 80. O diluente de JEV TANA é uma solução a 13% (p/p) de etanol em água para injetáveis.

2. APRESENTAÇÃO

JEV TANA é apresentado em frascos-ampola com doses unitárias.

Cada embalagem contém um frasco-ampola de JEV TANA 60 mg/1,5 mL e um frasco-ampola diluente.

JEV TANA deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), não refrigerar. Nesta condição, o prazo de validade é de 36 meses para JEV TANA 60 mg/1,5 mL.

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

- O frasco-ampola de JEV TANA 60 mg/1,5 mL é de vidro incolor de 15 mL, fechado com tampa de borracha cinza, lacre de alumínio e tampa verde clara.
- O frasco-ampola de JEV TANA contém 60 mg de cabazitaxel por 1,5 mL de polissorbato 80.

2.2. Frasco-ampola diluente de JEV TANA 60 mg/1,5 mL

- O frasco-ampola diluente de JEV TANA 60 mg/1,5 mL é de vidro incolor de 15 mL, fechado com tampa de borracha cinza, lacre de alumínio dourado e tampa incolor.
- O diluente de JEV TANA 60 mg/1,5 mL é uma solução a 13% (p/p) de etanol em água para injetáveis.
- Cada frasco-ampola diluente de JEV TANA 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 JEV TANA 60 mg/1,5 mL deve ser realizada para assegurar a concentração de 10 mg/mL de cabazitaxel para 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 JEV TANA. O uso de luvas é recomendado.

Se JEV TANA, 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.

JEV TANA 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 JEV TANA

ANTES de misturar e diluir o produto.

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

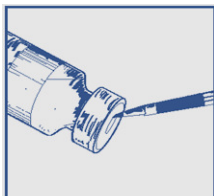
Note que tanto o frasco-ampola do concentrado de JEV TANA 60 mg/1,5 mL (volume de envase: 73,2 mg de cabazitaxel/1,83 mL) quanto do diluente (volume de envase: 5,67 mL) contém um excesso de volume para compensar as perdas de líquido durante a preparação. Este excesso garante que, após a diluição com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

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

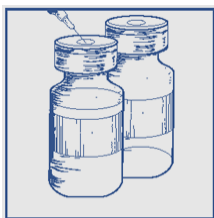
ETAPA 1: PRIMEIRA DILUIÇÃO

Etapa 1.1. Inspeção o frasco-ampola do concentrado de JEVTANA 60 mg/1,5 mL e o frasco ampola do diluente. O concentrado de JEVTANA é uma solução oleosa, amarela a amarela-acastanhada e deve estar límpida.

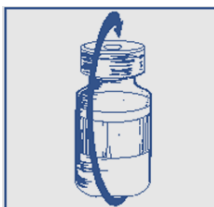
Etapa 1.2. De forma asséptica, utilizando uma seringa acoplada a uma agulha, retire **TODO** o conteúdo do diluente fornecido, invertendo parcialmente o frasco-ampola.



Etapa 1.3. Injete **TODO** o conteúdo da seringa dentro do frasco-ampola do concentrado de JEVTANA 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 JEVTANA.

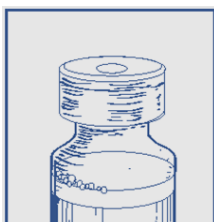


Etapa 1.4. Remova a seringa e a agulha e misture manualmente e suavemente através de inversões repetidas do frasco-ampola, até que se obtenha uma solução límpida e homogênea. Este procedimento pode levar, aproximadamente, 45 segundos.



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 6 mL de volume disponível). **A segunda diluição deve ser realizada imediatamente (dentro de 1 hora), conforme detalhado na Etapa 2 a seguir.**

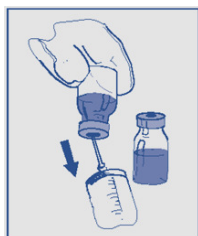


Mais do que um frasco-ampola da solução inicialmente diluída pode ser necessário para administrar a dose prescrita. Por exemplo, uma dose de 45 mg de JEVTANA requer 4,5 mL da mistura concentrado-diluente preparada na Etapa 1.

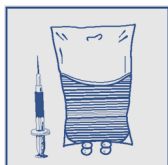
ETAPA 2: SEGUNDA DILUIÇÃO (FINAL) PARA INFUSÃO

Etapa 2.1. De forma asséptica retire a quantidade necessária da **solução inicialmente diluída (Etapa 1)** de JEV TANA (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 Jevtana (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

- JEV TANA 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 JEV TANA deve ser utilizada imediatamente. Entretanto, o tempo de armazenamento em uso pode ser prolongado sob condições específicas (vide “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 DE MATERIAIS

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

JEV TANA não deve ser misturado com quaisquer outros medicamentos.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/04/2013	0272522/13	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/04/2013	0272522/13	10458 - MEDICAMENT O NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/04/2013	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibiliza- ção do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	60 MG SOL INJ CX FA VD INC X 1,5 ML + DIL X 4,5 ML
06/06/2013	0450525/13-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de bula	06/06/2013	0450525/13-5	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de bula	06/06/2013	COMPOSIÇÃO (DCB do diluente) 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?/ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMEN-TO PODE ME CAUSAR?/ 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	60 MG SOL INJ CX FA VD INC X 1,5 ML + DIL X 4,5 ML
05/11/2013	0933306/13-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de	05/11/2013	0933306/13-1	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de	05/11/2013	COMPOSIÇÃO (descrição mais detalhado do volume de envase) 4. O QUE DEVO	VP/VPS	60 MG SOL INJ CX FA VD INC X 1,5 ML + DIL X 4,5 ML

		Texto de bula			Texto de bula		SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?/ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. MODO DE USAR INSTRUÇÕES DE PREPARO		
10/06/2014	0460663/14-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2014	0460663/14-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2014	Dizeres legais	VP/VPS	60 MG SOL INJ CX FA VD INC X 1,5 ML + DIL X 4,5 ML
13/02/2015		10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2015		10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?/ 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	60 MG SOL INJ CX FA VD INC X 1,5 ML + DIL X 4,5 ML