

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. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento, em associação com prednisona ou prednisolona, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de próstata com metástase hormônio-refratário (que não responde ao tratamento hormonal), previamente tratados com um regime contendo docetaxel.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Cabazitaxel é um agente antineoplásico (que evita ou inibe o crescimento e a disseminação de tumores), que atua nos processos celulares impedindo que as células consigam terminar o processo de divisão e multiplicação celular, reduzindo assim a proliferação das células tumorais.

Considerando que a administração do medicamento JEV TANA é realizada exclusivamente por via intravenosa, o início da ação farmacológica do seu princípio ativo, cabazitaxel, é imediato.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

JEV TANA não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- Pacientes com histórico de reações alérgicas severas ao cabazitaxel ou outras drogas formuladas com polissorbato 80;
- Pacientes cuja contagem do número de neutrófilos (quantidade de tipo de célula branca do sangue) seja $<1.500/\text{mm}^3$;
- Pacientes com redução da função do fígado (bilirrubina $\geq 1 \times$ LSN (limite superior da normalidade), ou enzima AST/TGO e/ou enzima ALT/TGP $\geq 1,5 \times$ LSN).

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com redução da função do fígado.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Neutropenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue)

Pacientes tratados com JEV TANA podem receber profilaxia de G-CSF (fator de estimulação de colônias de granulócitos) para reduzir o risco ou administrar complicações decorrentes de neutropenia (neutropenia acompanhada de febre, 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 perfil de elevado risco clínico (idade > 65 anos, debilitado, episódios anteriores de

neutropenia acompanhada de febre, extenso recebimento prévio de radiação, 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 “Quais os males que este medicamento pode me causar?”). A monitorização da contagem do sangue 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.

A dose deve ser reduzida em caso de neutropenia acompanhada de febre ou neutropenia prolongada, apesar de tratamento apropriado (vide “Como devo usar este medicamento?”).

O tratamento deve ser reiniciado somente quando os neutrófilos recuperarem o nível $\geq 1.500/\text{mm}^3$ (vide “Quando não devo usar este medicamento?”).

Reações alérgicas

Todos os pacientes devem receber pré-medicação antes do início da administração de JEV TANA (vide “Como devo usar este medicamento?”). Os pacientes devem ser rigorosamente monitorizados para reações alérgicas, especialmente durante a primeira e segunda administração. Reações alérgicas podem ocorrer em poucos minutos após o início da administração de cabazitaxel; portanto, recursos e equipamentos para o tratamento de pressão baixa e broncoespasmo (contração dos brônquios levando a chiado no peito) devem estar disponíveis. Reações severas podem ocorrer e podem incluir erupções na pele/vermelhidão generalizadas, pressão baixa e broncoespasmo. Reações alérgicas severas requerem descontinuação imediata do cabazitaxel e terapia apropriada. Pacientes com histórico de reações alérgicas severas após uso de JEV TANA não devem receber o medicamento novamente (vide “Quando não devo usar este medicamento?”).

Sintomas do aparelho gastrointestinal

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. Retardo no tratamento ou redução da dosagem pode ser necessária para diarreia de grau ≥ 3 (vide “Como devo usar este medicamento?”). Pacientes que apresentarem náusea ou vômito devem ser tratados com medicamentos comumente utilizados contra estes males. Casos de hemorragia e perfuração gastrointestinal, íleo paralítico, colite, incluindo casos fatais foram relatados em pacientes tratados com cabazitaxel. Os pacientes com maior risco de desenvolvimento de complicações gastrointestinais: pacientes com neutropenia, idosos, sob uso concomitante de AINE, em terapia antiplaquetária ou anticoagulante e pacientes com histórico de radioterapia pélvica, doença gastrointestinal, tais como ulceração e sangramento gastrointestinal, devem ser cuidadosamente observados.

Os sintomas tais como dor e sensibilidade abdominal, febre, constipação persistente, diarreia, com ou sem neutropenia, podem ser manifestações precoces de toxicidade gastrointestinal grave, estes devem ser prontamente informados ao médico para avaliação e tratamento. O tratamento com cabazitaxel pode ser adiado ou interrompido, caso necessário.

Anemia

Anemia foi observada em pacientes que receberam cabazitaxel (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”). 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 dos rins

Distúrbios dos rins foram relatados em associação com sepse (infecção generalizada), desidratação severa decorrente de diarreia, vômito e uropatia obstrutiva (bloqueio do fluxo de urina). Redução da função dos rins, incluindo casos com desfecho fatal, foi observada. Medidas apropriadas devem ser tomadas para identificar a causa e os pacientes devem ser tratados intensamente se isso ocorrer. A função dos rins deve ser monitorada.

Arritmias cardíacas

Foram relatadas arritmias cardíacas (descompasso dos batimentos do coração), mais frequentemente taquicardia (aceleração do ritmo cardíaco) e fibrilação atrial (o ritmo cardíaco é geralmente irregular e rápido) (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

Gravidez e amamentação

Devido a potencial exposição através do líquido seminal, homens com parceiras com potencial de engravidar devem utilizar métodos confiáveis para evitar a gravidez 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 animais, o cabazitaxel foi tóxico ao embrião e ao feto, e foi abortivo em exposições significativamente menores do que aquelas esperadas no nível de dose recomendada para humanos. O cabazitaxel atravessa a barreira placentária.

JEV TANA não é recomendado durante a gravidez.

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

Estudos em animais demonstraram que cabazitaxel e seus metabólitos são excretados no leite. Portanto, **JEVTANA não deve ser utilizado durante a amamentação.**

O efeito de JEV TANA na fertilidade humana é desconhecido. Estudos em animais demonstraram que cabazitaxel afetou o sistema reprodutivo.

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 acompanhada de febre (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

Não é recomendado ajuste específico de dose de JEV TANA em pacientes idosos.

Pacientes com redução da função do fígado

JEV TANA é extensivamente metabolizado no fígado e é provável que a redução da função do fígado aumente as concentrações de JEV TANA.

Não foram conduzidos estudos formais em pacientes com redução da função do fígado. Como medida de precaução, JEV TANA não deve ser administrado a pacientes com redução da função do fígado cujos limites de enzimas estejam acima do limite da normalidade.

A redução da função do fígado aumenta o risco de complicações severas e potencialmente fatais em pacientes recebendo outros medicamentos pertencentes à mesma classe de JEV TANA. JEV TANA não deve ser administrado em pacientes com redução da função do fígado (vide “Quando não devo usar este medicamento?”).

Pacientes com redução da função dos rins

JEV TANA é minimamente excretado através dos rins. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com redução leve da função dos rins. Dados em pacientes com redução moderada e severa da função dos rins ou com doença dos rins em estágio final, são limitados; portanto, esses pacientes devem ser tratados com cautela e monitorizados cuidadosamente durante o tratamento.

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, o médico deve considerar uma redução 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, JEV TANA 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 JEV TANA é uma solução 13% (p/p) de etanol 96% em água para injetáveis).

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 enzima CYP3A. Portanto, **a coadministração de cabazitaxel com fortes inibidores da enzima 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.

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 (1hora) ou até 20 minutos após o final da infusão, e pode conduzir a um aumento na exposição dos substratos de OATP1B1.

A 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 recebendo 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 dos estudos realizados com o medicamento, não há evidências de quaisquer interações de cabazitaxel com exames laboratoriais e não-laboratoriais.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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 do medicamento

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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Por ser um medicamento que deverá ser manipulado e administrado exclusivamente por profissionais experientes, as orientações para manipulação, diluição, preparo da infusão intravenosa, administração e descarte do medicamento, além das orientações sobre o uso da pré-medicação estão contidas no texto de bula destinado aos profissionais de saúde. Em caso de dúvidas, consulte o seu médico.

A dose recomendada de JEVTANA 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 JEVTANA.

A duração do tratamento com JEV TANA depende da resposta de cada paciente ao tratamento, bem como dos eventos adversos decorrentes do tratamento relatados pelo paciente. Esses fatores serão avaliados periodicamente pelo médico. Converse com o seu médico caso você tenha questionamentos sobre a duração apropriada do seu tratamento. 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, conforme recomendado pelo médico.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Seu médico terá as instruções de quando administrar este medicamento para você. Entretanto, se você acha que uma dose não foi administrada, converse com seu médico.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

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

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento), reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento), reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento), reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

A segurança de cabazitaxel em associação com prednisona ou prednisolona foi avaliada em um estudo clínico de Fase III, realizado com pacientes com câncer de próstata com metástase hormônio-refratário (que não responde ao tratamento hormonal). 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, cansaço, náusea, vômito, prisão de ventre, fraqueza, dor abdominal, sangue na urina, dor nas costas, anorexia, neuropatia periférica (incluindo neuropatia periférica sensorial e motora), febre, falta de ar, alteração ou diminuição do paladar, tosse, dor nas articulações e perda de cabelo.

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

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 dos rins.

Foram relatadas mortes por outras causas que não a progressão da doença dentro de 30 dias da última dose do medicamento em estudo 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 estudo ocorreram após uma única dose de JEV TANA.

Tabela 1 – Incidência de reações adversas relatadas e anormalidades hematológicas (relacionadas ao sangue) 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)

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 (%)
Distúrbios do sangue e sistema linfático				
Neutropenia (diminuição de neutrófilos no sangue) ^a	347 (93,5%)	303 (81,7%)	325 (87,6%)	215 (58,0%)
Anemia (diminuição de glóbulos vermelhos no sangue) ^a	361 (97,3%)	39 (10,5%)	302 (81,4%)	18 (4,9%)
Leucopenia (diminuição de glóbulos brancos no sangue) ^a	355 (95,7%)	253 (68,2%)	343 (92,5%)	157 (42,3%)
Trombocitopenia (diminuição de plaquetas no sangue) ^a	176 (47,4%)	15 (4%)	160 (43,1%)	6 (1,6%)
Neutropenia acompanhada de febre	---	28 (7,5%)	---	5 (1,3%)

Sistema corporal / Termo preferido	cabazitaxel 25 mg/m² a cada 3 semanas em associação com prednisona 10 mg diariamente n=371		mitoxantrona 12 mg/m² 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 (%)
Distúrbios gastrointestinais				
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
Prisão de ventre	76 (20,5%)	4 (1,1%)	57 (15,4%)	2 (0,5%)
Dor abdominal	43 (11,6%)	7 (1,9%)	13 (3,5%)	0
Má digestão	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 (refluxo de conteúdo do estômago para o esôfago, normalmente ácido, provocando queimação)	12 (3,2%)	0	3 (0,8%)	0
Distúrbios gerais				
Cansaço	136 (36,7%)	18 (4,9%)	102 (27,5%)	11 (3,0%)
Fraqueza	76 (20,5%)	17 (4,6%)	46 (12,4%)	9 (2,4%)
Febre	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 (cartilagens)				
Dor nas costas	60 (16,2%)	14 (3,8%)	45 (12,1%)	11 (3,0%)
Dor nas articulações	39 (10,5%)	4 (1,1%)	31 (8,4%)	4 (1,1%)
Espasmos musculares (contrações súbitas e involuntárias do músculo)	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 dos rins e do trato urinário				
Sangue na urina	62 (16,7%)	7 (1,9%)	14 (3,8%)	2 (0,5%)
Dificuldade para urinar	25 (6,7%)	0	5 (1,3%)	0
Dificuldade em controlar a urina	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				
Falta de ar	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				
Perda de cabelo	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				
Alteração ou diminuição do paladar	41 (11,1%)	0	15 (4,0%)	0
Neuropatia periférica (doença que afeta os nervos periféricos)	30 (8,1%)	2 (0,5%)	4 (1,1%)	1 (0,3%)
Tontura	30 (8,1%)	0	21 (5,7%)	2 (0,5%)
Dor de cabeça	28 (7,5%)	0	19 (5,1%)	0
Neuropatia sensorial periférica (doença que afeta os nervos sensoriais periféricos)	20 (5,4%)	1 (0,3%)	5 (1,3%)	0
Distúrbios vasculares				
Pressão baixa	20 (5,4%)	2 (0,5%)	9 (2,4%)	1 (0,3%)

Baseado em valores laboratoriais

Descrição das reações adversas selecionadas:

Distúrbios gerais e condições no local da administração

Inchaço nas extremidades do corpo 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 grupo do cabazitaxel e no grupo 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 grupo do cabazitaxel e no grupo 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 acompanhada de febre foram respectivamente 21,3% e 7,5%. Neutropenia foi a reação adversa mais comum levando à descontinuação da droga (2,4%). Complicações relacionadas à neutropenia incluíram infecções neutropênicas (0,5%), sepse neutropênica (infecção generalizada associada com diminuição dos neutrófilos na corrente sanguínea) (0,8%) e choque séptico (pressão baixa associada à infecção generalizada; trata-se de uma forma mais grave de sepse) (1,1%), que em alguns casos resultou em desfecho fatal.

O uso de G-CSF demonstrou limitar a incidência e severidade da neutropenia (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

Distúrbios do coração e arritmias

Todos os graus de eventos relacionados a distúrbios do coração foram mais comuns no grupo do cabazitaxel, no qual 6 pacientes (1,6%) apresentaram 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 (tipo de arritmia cardíaca, na qual o ritmo cardíaco é geralmente irregular e rápido) foi de 1,1% no grupo do cabazitaxel.

Distúrbios nos rins e do trato urinário

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

Distúrbios do aparelho digestivo

Foram observadas colite (inflamação do intestino grosso), enterocolite (inflamação no intestino grosso e delgado), gastrite (inflamação do estômago) e enterocolite neutropênica (complicação da inflamação do intestino observada em pacientes com neutropenia). Também foram relatadas hemorragia e perfuração gastrointestinal, obstrução do íleo e intestino.

Investigações

A incidência de anemia grau ≥ 3 , enzimas do fígado aumentadas (AST/TGO e ALT/TGP) e bilirrubina (pigmento amarelo produto da degradação da hemoglobina) aumentada, baseadas em anormalidades laboratoriais foram 10,6%, 0,9% e 1,1%, 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

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: cansaço (40,4% vs 29,8%), neutropenia (24,2% vs 17,6%), fraqueza (23,8% vs 14,5%), febre (14,6% vs 7,6%), tontura (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 acompanhada de febre (8,3% vs 6,1%) (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

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, informe seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTO?

Não existe antídoto conhecido para JEV TANA. 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 apropriadas para alívio dos sintomas devem ser tomadas.

As complicações antecipadas decorrentes da superdose podem ser exacerbação de reações adversas, tais como supressão da medula óssea (diminuição da produção de células sanguíneas) e distúrbios gastrointestinais.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. 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

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. ADVERTÊN- CIAS 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