

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de concentrado contém 20 mg de cabazitaxel.

Um frasco para injetáveis de 3 ml de concentrado contém 60 mg de cabazitaxel.

Excipiente com efeito conhecido

O medicamento contém 395 mg/ml de etanol anidro, portanto cada frasco para injetáveis de 3 ml contém 1,185 mg de etanol anidro.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

O concentrado é uma solução límpida, incolor a amarelo pálido ou amarelo-acastanhado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cabazitaxel Accord em associação com prednisona ou prednisolona é indicado no tratamento de doentes adultos com carcinoma da próstata metastizado resistente à castração previamente tratados com um regime contendo docetaxel (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O uso de cabazitaxel deverá ser restrito a unidades especializadas na administração de citostáticos e só deverá ser administrado sob a supervisão de um médico com experiência no uso de quimioterapia antineoplásica. Devem estar disponíveis instalações e equipamento para o tratamento de reações de hipersensibilidade graves, como hipotensão e broncospasmo (ver secção 4.4).

Pré-medicação

O regime de pré-medicação recomendado deve ser realizado, pelo menos, 30 minutos antes de cada administração de cabazitaxel com os seguintes medicamentos intravenosos de modo a diminuir o risco e a gravidade da hipersensibilidade:

- antihistamínico (5 mg de dexclorofeniramina ou 25 mg de difenidramina ou equivalente),
- corticosteroide (8 mg de dexametasona ou equivalente), e
- antagonista H2 (ranitidina ou equivalente) (ver secção 4.4).

Recomenda-se a profilaxia com antieméticos que pode ser administrada por via oral ou intravenosa, conforme seja necessário.

Durante o tratamento deve ser assegurada uma hidratação adequada dos doentes de modo a evitar complicações como a insuficiência renal.

Posologia

A dose recomendada de cabazitaxel é de 25 mg/m² administrada em perfusão intravenosa de 1 hora de 3 em 3 semanas em associação com 10 mg de prednisona ou prednisolona administrada por via oral, diariamente, durante todo o tratamento.

Ajuste da dose

Devem ser feitas alterações de dose se os doentes apresentarem as seguintes reações adversas (os Graus referem-se aos Critérios de Terminologia Gerais para Efeitos Adversos [CTCAE 4.0]).

Tabela 1 – Alterações de dose recomendadas para reações adversas em doentes tratados com cabazitaxel

Reações adversas	Alterações de dose
Neutropenia de grau ≥ 3 prolongada (superior a 1 semana) apesar de tratamento adequado incluindo G-CSF	Adiar tratamento até a contagem dos neutrófilos ser >1.500 células/mm ³ e em seguida reduzir a dose de cabazitaxel de 25 mg/m ² para 20 mg/m ² .
Neutropenia febril ou infecção neutropénica	Adiar o tratamento até melhoria ou resolução e até a contagem de neutrófilos ser >1.500 células/mm ³ e em seguida reduzir a dose de cabazitaxel de 25 mg/m ² para 20 mg/m ² .
Diarreia de grau ≥ 3 ou diarreia persistente apesar de tratamento apropriado, incluindo reposição eletrolítica e de fluidos	Adiar o tratamento até melhoria ou resolução e em seguida reduzir a dose de cabazitaxel de 25 mg/m ² para 20 mg/m ² .
Neuropatia periférica de grau ≥ 2	Adiar o tratamento até melhoria e em seguida reduzir a dose de cabazitaxel de 25 mg/m ² para 20 mg/m ² .

Se os doentes continuarem a apresentar alguma destas reações com a dose de 20 mg/m², pode ser considerada uma redução adicional da dose para 15 mg/m² ou a descontinuação de cabazitaxel. Os dados em doentes com doses inferiores a 20 mg/m² são limitados.

Uso de medicação concomitante

Deve ser evitado o uso concomitante de medicamentos que sejam indutores potentes ou inibidores potentes do CYP3A. No entanto, se os doentes necessitarem da coadministração de um inibidor potente de CYP3A, deve considerar-se uma redução de 25% da dose de cabazitaxel (ver secções 4.4 e 4.5).

Populações especiais

Doentes com compromisso hepático

Cabazitaxel é extensamente metabolizado a nível hepático. A dose de cabazitaxel em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total >1 até $\leq 1,5$ x limite superior normal (LSN) ou com a aspartato aminotransferase (AST) $>1,5$ x LSN), deve ser reduzida para 20 mg/m². A administração de cabazitaxel em doentes com compromisso hepático ligeiro, deve ser realizada com precaução e monitorização cuidadosa da segurança.

Em doentes com compromisso hepático moderado (bilirrubina total $> 1,5$ até $\leq 3,0$ x LSN), a dose máxima tolerada (DMT) foi de 15 mg/m². Se o tratamento contemplar doentes com compromisso hepático moderado, a dose de cabazitaxel não deve exceder os 15 mg/m². Contudo, os dados disponíveis de eficácia desta dose são limitados.

Cabazitaxel Accord não deve ser administrado a doentes com compromisso hepático grave (bilirrubina total > 3 x LSN) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Doentes com compromisso renal

Cabazitaxel é excretado pelo rim de forma mínima. Não é encessário ajuste de dose em doentes com afeção renal, que não necessitem de hemodiálise. Os doentes em fase terminal de doença renal (depuração de creatinina $CL_{CR} < 15$ ml/min/1,73 m²), devido à sua condição e dados disponíveis limitados, devem ser tratados com precaução e monitorizados cuidadosamente durante o tratamento. (ver secções 4.4 e 5.2)

Idosos

Na população idosa não é recomendado um ajuste de dose específico no uso de cabazitaxel (ver também as secções 4.4, 4.8 e 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de cabazitaxel na população pediátrica.

A segurança e eficácia de cabazitaxel em crianças e adolescentes com menos de 18 anos não foi estabelecida (ver secção 5.1).

Modo de administração

Cabazitaxel Accord é para utilização intravenosa.

Para instruções sobre a preparação e administração do medicamento, ver a secção 6.6.

Não devem ser usados contentores de perfusão em PVC e conjuntos de perfusão em poliuretano.

Cabazitaxel Accord não pode ser misturado com qualquer outro medicamento para além dos mencionados na secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade ao cabazitaxel, a outros taxanos, ao polissorbato 80 ou a qualquer excipiente mencionado na secção 6.1.
- Contagem de neutrófilos inferior a $1.500/\text{mm}^3$.
- Compromisso hepático grave (bilirrubina total $> 3 \times \text{LSN}$).
- Vacinação concomitante com vacina da febre amarela (ver secção 4.5)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações de hipersensibilidade

Todos os doentes devem ser pré-medicados antes do início da perfusão de cabazitaxel (ver secção 4.2).

Os doentes devem ser observados atentamente para a ocorrência de reações de hipersensibilidade, especialmente durante a primeira e a segunda perfusão. As reações de hipersensibilidade podem ocorrer alguns minutos após início da perfusão de cabazitaxel pelo que devem estar disponíveis instalações e equipamento para o tratamento de hipotensão e broncospasmo. Podem ocorrer reações graves que podem incluir exantema/eritema generalizado, hipotensão e broncospasmo. Reações de hipersensibilidade graves requerem a interrupção imediata de cabazitaxel e terapêutica apropriada. Doentes com reação de hipersensibilidade devem interromper o tratamento com cabazitaxel (ver secção 4.3).

Supressão da medula óssea

Pode ocorrer supressão da medula óssea que se manifesta como neutropenia, anemia, trombocitopenia, ou pancitopenia (ver "Risco de neutropenia" e "Anemia" na secção 4.4 abaixo).

Risco de neutropenia

Os doentes tratados com cabazitaxel podem fazer profilaxia com G-CSF, de acordo com os procedimentos em vigor da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) e/ou os procedimentos institucionais em vigor de forma a reduzir ou controlar o risco de complicações neutropénicas (neutropenia febril, neutropenia prolongada ou infeção neutropénica). A profilaxia primária com G-CSF deverá ser considerada em doentes com quadro clínico de alto risco (idade > 65 anos, mau estado geral, episódios prévios de neutropenia febril, áreas de irradiação prévia extensas, estado de nutrição deficiente ou outras comorbilidades graves) que os predisponha a um aumento de complicações devido a neutropenia prolongada. O uso de G-CSF mostrou limitar a incidência e gravidade da neutropenia.

A neutropenia é a reação adversa mais comum de cabazitaxel (ver secção 4.8). A monitorização semanal do hemograma completo é essencial durante o ciclo 1 e em seguida antes de cada ciclo de tratamento de forma a que, se necessário, a dose seja ajustada.

A dose deverá ser reduzida em caso de neutropenia febril ou neutropenia prolongada apesar de tratamento apropriado (ver secção 4.2).

Os doentes devem iniciar novamente o tratamento apenas quando os neutrófilos voltarem ao nível de $\geq 1.500/\text{mm}^3$ (ver secção 4.3).

Doenças gastrointestinais

Sintomas tais como dor e sensibilidade abdominal, febre, obstipação persistente, diarreia, com ou sem neutropenia, podem ser manifestações precoces de toxicidade gastrointestinal grave e devem ser avaliadas e tratadas prontamente. O adiamento ou descontinuação do tratamento com cabazitaxel pode ser necessário.

Risco de náusea, vômitos, diarreia e desidratação

Se os doentes apresentarem diarreia após a administração de cabazitaxel podem ser tratados com os antidiarreicos habituais. Devem ser tomadas as medidas adequadas para rehidratar os doentes. A diarreia pode ocorrer com mais frequência em doentes que tenham recebido previamente radiação abdomino-pélvica. A desidratação é mais comum em doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Devem ser tomadas medidas apropriadas para rehidratar os doentes e para monitorizar e corrigir os níveis eletrolíticos séricos, particularmente o potássio. Pode ser necessário adiar o tratamento ou reduzir a dose em caso de diarreia de grau ≥ 3 (ver secção 4.2). Se os doentes apresentarem náuseas ou vômitos podem ser tratados com os antieméticos habituais.

Risco de reacções gastrointestinais graves

A hemorragia e perfuração gastrointestinal (GI), ileus, colite, incluindo consequências fatais, têm sido notificadas em doentes medicados com cabazitaxel (ver secção 4.8). É aconselhada precaução no tratamento de doentes com maior risco de desenvolverem complicações gastrointestinais: doentes com neutropenia, idosos, doentes medicados concomitantemente com AINEs, doentes em terapia antiplaquetária ou anti-coagulante e doentes com história de radioterapia pélvica ou doenças gastrointestinais tais como ulceração e sangramento gastrointestinal.

Neuropatia periférica

Foram observados casos de neuropatia periférica e neuropatia periférica sensitiva (p.ex., parestesia, diástesia) e neuropatia periférica motora em doentes tratados com cabazitaxel. Os doentes a fazer tratamento com cabazitaxel devem ser aconselhados a informar o seu médico, antes de continuarem o tratamento, se sentiram sintomas de neuropatia tais como dor, sensação de queimadura, formiguelo, adormecimento ou fraqueza. Os médicos devem avaliar a presença ou agravamento de neuropatia antes de cada tratamento. O tratamento deve ser adiado até melhoria dos sintomas. A dose de cabazitaxel deve ser reduzida de 25 mg/m^2 para 20 mg/m^2 em caso de neuropatia periférica persistente de grau ≥ 2 (ver secção 4.2).

Anemia

Foi observada anemia em doentes a receber cabazitaxel (ver secção 4.8). A hemoglobina e o hematócrito devem ser verificados antes do tratamento com cabazitaxel e se os doentes apresentarem sinais ou sintomas de anemia ou perda de sangue. Recomenda-se precaução em doentes com hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$ e devem ser tomadas as medidas apropriadas conforme clinicamente indicado.

Risco de insuficiência renal

Foram notificadas complicações renais associadas a sépsis, desidratação grave devida a diarreia, vômitos e uropatia obstrutiva. Foram observados casos de insuficiência renal incluindo alguns com resultado fatal. Se tal ocorrer devem ser tomadas medidas apropriadas para identificar a causa e tratar os doentes intensivamente.

Durante o tratamento com cabazitaxel deve ser assegurada uma hidratação adequada. O doente deve ser avisado para notificar de imediato qualquer alteração significativa no volume de urina diário. A creatinina sérica deve ser medida no início do tratamento, com cada hemograma e sempre que o doente notifique uma alteração do débito urinário. O tratamento com cabazitaxel deve ser interrompido em caso de qualquer degradação da função renal até insuficiência renal $\geq \text{CTCAE } 4.0$ Grau 3.

Doenças respiratórias

Foram notificados casos de pneumonia intersticial/pneumonite e doença pulmonar intersticial e podem estar associados a um resultado fatal (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados imediatamente investigados e tratados convenientemente, caso se desenvolvam novos sintomas pulmonares ou o seu agravamento. A interrupção da terapêutica com cabazitaxel é recomendada até que o diagnóstico esteja disponível. O uso precoce de medidas de cuidados de suporte pode ajudar a melhorar a condição. Deve ser cuidadosamente avaliado o benefício de retomar o tratamento com cabazitaxel.

Risco de arritmias cardíacas

Foram notificadas arritmias cardíacas, mais frequentemente taquicardia e fibrilhação auricular (ver secção 4.8)

Idosos

Os doentes idosos (≥ 65 anos de idade) têm maior probabilidade de apresentar certas reações adversas incluindo neutropenia e neutropenia febril (ver secção 4.8).

Doentes com compromisso hepático

O tratamento com Cabazitaxel Accord é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (bilirrubina total $> 3 \times$ LSN) (ver secções 4.3 e 5.2).

A dose deve ser reduzida para doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total >1 até $\leq 1,5 \times$ LSN ou AST $>1,5 \times$ LSN) (ver secções 4.2 e 5.2).

Interações

Deve evitar-se a administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A dado que podem aumentar as concentrações plasmáticas de cabazitaxel (ver secções 4.2 e 4.5). Se a administração concomitante com um inibidor potente do CYP3A não puder ser evitada, deve considerar-se uma monitorização atenta da toxicidade e uma redução da dose de cabazitaxel (ver secções 4.2 e 4.5).

Deve evitar-se a administração concomitante com indutores potentes de CYP3A dado que podem reduzir as concentrações plasmáticas de cabazitaxel (ver secções 4.2 e 4.5).

Excipientes

Este medicamento contém 1185 mg de álcool (etanol) em cada frasco para injetáveis que é equivalente a 395 mg/ml. A quantidade em cada frasco para injetáveis deste medicamento é equivalente a 30 ml de cerveja ou 12 ml de vinho.

É pouco provável que a quantidade de álcool neste medicamento tenha efeitos em adultos e adolescentes, e é pouco provável que os seus efeitos em crianças sejam perceptíveis.

Pode ter alguns efeitos em crianças mais pequenas, como por exemplo sonolência. O álcool presente neste medicamento pode alterar os efeitos de outros medicamentos. Fale com o seu médico ou farmacêutico se está a tomar outros medicamentos.

Se está grávida ou a amamentar, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se é dependente de álcool, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Uma dose de 60 mg deste medicamento administrada a um adulto com um peso de 70 kg resultaria numa exposição de 17 mg/kg de etanol, a qual pode causar um aumento da concentração de álcool no sangue de cerca de 2,8 mg/100 ml. Para comparação, um adulto que beba um copo de vinho ou 500 ml de cerveja tem uma concentração de álcool no sangue de cerca de 50 mg/100 ml.

Medida contracetiva

Os homens devem utilizar medidas contracetivas durante o tratamento e durante 4 meses após a interrupção do tratamento com cabazitaxel (ver secção 4.6).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos *in vitro* mostraram que cabazitaxel é principalmente metabolizado através do CYP3A (80% a 90%) (ver secção 5.2).

Inibidores do CYP3A

A administração repetida de cetoconazol (400 mg uma vez por dia), um inibidor potente do CYP3A, resultou numa diminuição de 20% na depuração do cabazitaxel, que corresponde a um aumento de 25% na AUC. Portanto, a administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A (p.ex. cetoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) deve ser evitada uma vez que pode ocorrer um aumento das concentrações plasmáticas de cabazitaxel. (ver secções 4.2 e 4.4).

A administração concomitante de aprepitant, um inibidor moderado do CYP3A, não teve efeito na depuração do cabazitaxel.

Indutores do CYP3A

A administração repetida de rifampicina (600 mg uma vez por dia), um indutor potente do CYP3A, resultou num aumento de 21% na depuração do cabazitaxel, que corresponde a uma diminuição de 17% na AUC. Portanto, a administração concomitante de indutores potentes do CYP3A (p. ex. fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) deve ser evitada uma vez que pode ocorrer uma diminuição das concentrações plasmáticas do cabazitaxel (ver secções 4.2 e 4.4). Além disso, os doentes devem evitar tomar hipericão.

OATP1B1

O cabazitaxel mostrou também inibir *in vitro* as proteínas transportadoras do Polipéptido Transportador de Aniões Orgânicos (OATP1B1). O risco de interação com os substratos da OATP1B1 (por ex., estatinas, valsartan, repaglinida) é possível, principalmente durante a perfusão (1 hora) e até 20 minutos após o fim desta. Recomenda-se um intervalo de 12 horas antes da perfusão e de, pelo menos, 3 horas após o fim da perfusão, antes de administrar os substratos da OATP1B1.

Vacinação

A administração de vacinas vivas ou atenuadas em doentes imunocomprometidos por agentes quimioterápicos pode resultar em infeções graves ou fatais. A vacinação com vacina atenuada deve ser evitada em doentes a receber cabazitaxel. Podem ser administradas vacinas mortas ou inativas; no entanto, a resposta a estas vacinas pode ser reduzida.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Medida contraceptiva

Devido ao risco genotóxico de cabazitaxel (ver secção 5.3), os homens devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante 4 meses após a interrupção do tratamento com cabazitaxel.

Gravidez

Não existem dados sobre o uso de cabazitaxel em mulheres grávidas. Os estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva com doses maternotóxicas (ver secção 5.3) e que o cabazitaxel atravessa a barreira placentária (ver secção 5.3). Tal como com outros agentes citotóxicos, cabazitaxel pode causar dano fetal em mulheres grávidas expostas. Cabazitaxel não está indicado para utilização em mulheres.

Amamentação

Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram haver excreção do cabazitaxel e dos seus metabolitos no leite (ver secção 5.3)

Fertilidade

Estudos em animais mostraram que o cabazitaxel afetou o sistema reprodutivo em ratos e cães machos sem qualquer efeito funcional na fertilidade (ver secção 5.3). No entanto, considerando a atividade farmacológica dos taxanos, o seu potencial genotóxico por um mecanismo aneugénico e o efeito de vários componentes desta classe na fertilidade em estudos animais, não pode ser excluído o efeito na fertilidade masculina dos seres humanos.

Os homens tratados com cabazitaxel devem procurar aconselhamento sobre a conservação de espermatozoides antes do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O cabazitaxel tem uma influência moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas dado que pode causar fadiga e tonturas. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas se apresentarem estas reações adversas durante o tratamento.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de cabazitaxel em associação com prednisona ou prednisolona foi avaliada em 3 estudos aleatorizado, abertos e controlados (TROPIC, PROSELICA e CARD) totalizando 1092 doentes com carcinoma da próstata metastizado resistente à castração que foram tratados com 25 mg/m² de cabazitaxel em administração única a cada três semanas. Os doentes receberam uma mediana de 6 a 7 ciclos de cabazitaxel.

As incidências da análise agrupada destes 3 estudos são apresentadas abaixo e na lista tabelada.

As reações adversas mais frequentes, em todos os graus foram anemia (99,0%), leucopenia (93,0%), neutropenia (87,9%) trombocitopenia (41,1%), diarreia (42,1%), fadiga (25,0%) e astenia (15,4%).

As reações adversas mais frequentes de grau ≥ 3 que ocorreram em, pelo menos, 5% dos doentes foram neutropenia (73,1%), leucopenia (59,5%), anemia (12,0%), neutropenia febril (8,0%) e diarreia (4,7%).

A descontinuação do tratamento devido a reações adversas ocorreu com frequências semelhantes nos 3 estudos (18,3% no TROPIC, 19,5% no PROSELICA e 19,8% no CARD) em doentes a receber cabazitaxel. As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação de cabazitaxel foram hematúria, fadiga e neutropenia.

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas estão listadas na Tabela 2 de acordo com a classe de sistema de órgãos MedDRA e categorias de frequência. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. A intensidade das reações adversas está classificada de acordo com os CTCAE 4.0 (grau ≥ 3 = G ≥ 3). A frequência é baseada em todos os graus e definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2: Reações adversas notificadas e alterações hematológicas com cabazitaxel em associação com prednisona e prednisolona resultantes da análise agrupada (n=1092)

Classes de sistema de órgãos	Reação Adversa	Todos os graus n (%)			Grau ≥ 3 n (%)
		Muito frequente	Frequente	Pouco frequente	
Infecções e infestações					
	Infeção neutropénica/sepsis		48 (4,4)		42 (3,8)
	Choque séptico			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sépsis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Celulite			8 (0,7)	3 (0,3)
	Infeção do trato urinário		103 (9,4)		19 (1,7)
	Gripe		22 (2,0)		0
	Cistite		22 (2,0)		2 (0,2)
	Infeção das vias respiratórias superiores		23 (2,1)		0
	Herpes zoster		14 (1,3)		0
	Candidíase		11 (1,0)		1 (<0,1)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia ^{a*}	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anemia ^a	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leucopenia ^a	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombocitopenia ^a	478 (44,1)			44 (4,1)
	Neutropenia Febril		87 (8,0)		87 (8,0)
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade			7 (0,6)	0
Doenças do metabolismo e da nutrição	Redução do apetite	192 (17,6)			11 (1,0)
	Desidratação		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hiperglicémia		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hipocaliémia			8 (0,7)	2 (0,2)
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia		45 (4,1)		0
	Ansiedade		13 (1,2)		0
	Estado confusional		12 (1,1)		2 (0,2)
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia		64 (5,9)		0
	Alteração de paladar		56 (5,1)		0
	Neuropatia periférica		40 (3,7)		2 (0,2)
	Neuropatia sensitiva periférica		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polineuropatia			9 (0,8)	2 (0,2)
	Parestesia		46 (4,2)		0
	Hipostesia		18 (1,6)		1 (<0,1)
	Tonturas		63 (5,8)		0
	Cefaleia		56 (5,1)		1 (<0,1)
	Letargia		15 (1,4)		1 (<0,1)
	Ciática			9 (0,8)	1 (<0,1)
Afeções oculares	Conjuntivite		11 (1,0)		0
	Hipersecreção lacrimal		22 (2,0)		0
Afeções do ouvido e do labirinto	Zumbidos			7 (0,6)	0
	Vertigem		15 (1,4)		1 (<0,1)
Cardiopatias*	Fibrilhação auricular		14 (1,3)		5 (0,5)
	Taquicardia		11 (1,0)		1 (<0,1)
	Hipotensão		38 (3,5)		5 (0,5)

Classes de sistema de órgãos	Reação Adversa	Todos os graus n (%)			Grau ≥ 3 n (%)
Vasculopatias	Trombose venosa profunda		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hipertensão		29 (2,7)		12 (1,1)
	Hipotensão ortostática			6 (0,5)	1 (<0,1)
	Afrontamentos		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Rubor			9 (0,8)	0
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia		97 (8,9)		9 (0,8)
	Tosse		79 (7,2)		0
	Dor orofaríngea		26 (2,4)		1 (<0,1)
	Pneumonia		26 (2,4)		16 (1,5)
	Embolia pulmonar		30 (2,7)		23 (2,1)
Doenças gastrointestinais	Diarreia	460 (42,1)			51 (4,7)
	Náuseas	347 (31,8)			14 (1,3)
	Vômitos	207 (19,0)			14 (1,3)
	Obstipação	202 (18,5)			8 (0,7)
	Dor abdominal		105 (9,6)		15 (1,4)
	Dispepsia		53 (4,9)		0
	Dor abdominal superior		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Hemorroidas		22 (2,0)		0
	Refluxo Gastroesofágico		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Hemorragia retal		14 (1,3)		4 (0,4)
	Boa seca		19 (1,7)		2 (0,2)
	Distensão abdominal		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	Estomatite		46 (4,2)		2 (0,2)
	Íleo*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Gastrite			10 (0,9)	0
	Colite*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Perfuração gastrointestinal			3 (0,3)	1 (<0,1)
	Hemorragia gastrointestinal			2 (0,2)	1 (<0,1)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia		80 (7,3)		0
	Pele seca		23 (2,1)		0
	Eritema			8 (0,7)	0
	Doenças das unhas		18 (1,6)		0
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Lombalgia	166 (15,2)			24 (2,2)
	Artralgia		88 (8,1)		9 (0,8)
	Dor nas extremidades		76 (7,0)		9 (0,8)
	Espasmos musculares		51 (4,7)		0
	Mialgia		40 (3,7)		2 (0,2)
	Lombalgia musculoesquelética		34 (3,1)		3 (0,3)
	Fraqueza muscular		31 (2,8)		1 (0,2)
	Dor do flanco		17 (1,6)		5 (0,5)
Doenças renais e urinárias	Insuficiência renal aguda		21 (1,9)		14 (1,3)
	Insuficiência renal			8 (0,7)	6 (0,5)
	Disúria		52 (4,8)		0
	Cólica renal		14 (1,3)		2 (0,2)
	Hematúria	205 (18,8)			33 (3,0)
	Polaquiúria		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hidronefrose		25 (2,3)		13 (1,2)
	Retenção urinária		36 (3,3)		4 (0,4)
	Incontinência urinária		22 (2,0)		0
	Obstrução ureteral			8 (0,7)	6 (0,5)

Classes de sistema de órgãos	Reação Adversa	Todos os graus n (%)			Grau ≥ 3 n (%)
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Dor pélvica		20 (1,8)		5 (0,5)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	333 (30,5)			42 (3,8)
	Astenia	227 (20,8)			32 (2,9)
	Pirexia		90 (8,2)		5 (0,5)
	Edema periférico		96 (8,8)		2 (0,2)
	Inflamação da mucosa		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Dor		36 (3,3)		7 (0,6)
	Dor torácica		11 (1,0)		2 (0,2)
	Edema			8 (0,7)	1 (<0,1)
	Arrepios		12 (1,1)		0
	Mal-estar		21 (1,9)		0
Exames complementares de diagnóstico	Perda de peso		81 (7,4)		0
	Aumento da aminotransferase aspartato		13 (1,2)		1 (<0,1)
	Aumento das transaminases			7 (0,6)	1 (<0,1)

^a com base em valores laboratoriais

* ver secção detalhada abaixo

Descrição das reações adversas selecionadas

Neutropenia e acontecimentos clínicos associados

O uso de G-CSF demonstrou limitar a incidência e gravidade da neutropenia (ver secções 4.2 e 4.4). A incidência de neutropenia de grau ≥ 3 com base em dados laboratoriais variou dependendo do uso de G-CSF de 44,7% a 76,7%, com a incidência mais baixa reportada quando usada a profilaxia com G-CSF. Da mesma forma, a incidência de neutropenia febril grau ≥ 3 variou de 3,2% a 8,6%. Complicações neutropénicas (incluindo neutropenia febril, infeção neutropénica / sepsis e colite neutropénica) que em alguns casos resultaram num desfecho fatal, foram reportadas em 4,0% dos doentes quando a profilaxia primária com G-CSF foi usada, e em 12,8% dos doentes de maneira diferente.

Cardiopatias e arritmias

Na análise agrupada, eventos cardíacos foram reportados em 5,5% dos doentes, dos quais 1,1% apresentaram arritmias cardíacas de grau ≥ 3 . A incidência da taquicardia com cabazitaxel foi de 1,0%, das quais menos de 0,1% foram de grau ≥ 3 . A incidência da fibrilhação auricular foi de 1,3%. Eventos de insuficiência cardíaca foram notificados em 2 doentes (0,2%), um dos quais com desfecho fatal. Foi notificado um caso de fibrilhação ventricular fatal num doente (0,3%) e paragem cardíaca em 3 doentes (0,5%). Nenhum foi considerado relacionado com o fármaco pelo investigador.

Hematúria

Na análise agrupada, a frequência de todos os graus de hematúria foi de 18,8% a 25 mg/m² (ver secção 5.1). Foram identificados fatores de confundimento, quando documentados, tais como progressão da doença, instrumentação, infeção ou terapia de anticoagulação/AINE/ácido acetilsalicílico em quase metade dos casos.

Outros valores laboratoriais anormais

Na análise agrupada, a incidência da anemia de grau ≥ 3 , o aumento de AST, ALT e bilirrubina baseada em valores laboratoriais foram, respetivamente, de 12,0%; 1,3%; 1,0% e 0,5%.

Doenças gastrointestinais

Colite (incluindo enterocolite e enterocolite neutropénica) e gastrite têm sido observadas. Hemorragia gastrointestinal, perfuração gastrointestinal e íleo (obstrução intestinal) também têm sido notificadas (ver secção 4.4.).

Doenças respiratórias

Foram notificados casos de pneumonia intersticial/pneumonite e doença pulmonar intersticial, por vezes fatal, com frequência desconhecida (não pode ser calculado pelos dados disponíveis) (ver secção 4.4.).

Doenças renais e urinárias

Foram notificados casos pouco frequentes de cistite devido ao fenómeno de reativação por irradiação, incluindo cistite hemorrágica.

População pediátrica

Ver secção 4.2

Outras populações especiais

Idosos

Dos 1092 doentes tratados com cabazitaxel 25 mg/m² nos estudos de carcinoma da próstata, 755 doentes tinham 65 anos ou mais, incluindo 238 doentes com mais de 75 anos.

Foram notificadas as seguintes reacções adversas não hematológicas em taxas superiores em $\geq 5\%$ em doentes de 65 anos ou mais em comparação com doentes mais jovens: fadiga (33,5% vs 23,7%), astenia (23,7% vs 14,2%), obstipação (20,4% vs. 14,2%) e dispneia (10,3% vs 5,6%) respetivamente. A neutropenia (90,9% vs 81,2%) e trombocitopenia (48,8% vs 36,1%) foram também 5% superiores em doentes com idade igual ou superior a 65 anos em comparação com doentes mais jovens. A neutropenia de grau ≥ 3 e neutropenia febril foram notificadas com as taxas de diferença mais elevadas entre os dois grupos de idade (respetivamente 14% e 4% mais elevado em doentes ≥ 65 anos em comparação com doentes <65 anos) (ver secções 4.2 e 4.4).

Notificações de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização continua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V*.

4.9 Sobredosagem

Não há antídoto conhecido para o cabazitaxel. As complicações esperadas de sobredosagem podem consistir na exacerbação de reacções adversas como supressão da medula óssea e doenças gastrointestinais.

Em caso de sobredosagem o doente deve ser mantido numa unidade especializada e monitorizado cuidadosamente. Os doentes devem receber terapêutica com G-CSF o mais cedo possível após manifestação da sobredosagem. Devem ser tomadas outras medidas sintomáticas apropriadas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, taxanos. Código L01CD04

Mecanismo de ação

O cabazitaxel é um agente antineoplásico que atua rompendo a rede microtubular das células. O cabazitaxel liga-se à tubulina e promove a agregação da tubulina em microtúbulos enquanto simultaneamente inibe a sua dissociação. Isto conduz à estabilização dos microtúbulos, o que resulta na inibição das funções celulares de interfase e mitose.

Efeitos farmacodinâmicos

O cabazitaxel demonstrou um largo espectro de atividade antitumoral contra carcinomas humanos avançados xenografados em ratos. Cabazitaxel atua em tumores sensíveis ao docetaxel. Além disso, cabazitaxel demonstrou atuar em modelos de carcinoma insensíveis à quimioterapia, incluindo docetaxel.

Eficácia clínica e segurança

A eficácia e segurança de cabazitaxel em associação com prednisona e prednisolona foram avaliadas num estudo de fase III (estudo EFC6193) multicêntrico, internacional, aberto e aleatorizado em doentes com carcinoma da próstata metastizado resistente à castração previamente tratados com um regime contendo docetaxel.

A sobrevivência global (SG) foi o objetivo primário de eficácia do estudo.

Os objetivos secundários incluíram Sobrevivência Livre de Progressão [PFS (definida como o período a partir da aleatorização até à progressão do tumor, progressão do antígeno prostático específico (PSA), progressão da dor ou morte por qualquer causa, o que ocorrer primeiro)], taxa de resposta do carcinoma com base nos critérios de avaliação de resposta em carcinomas sólidos (RECIST), progressão do PSA (definido como um aumento de $\geq 25\%$ ou $> 50\%$ no PSA dos indivíduos que responderam e que não responderam ao tratamento, respetivamente), resposta ao PSA (redução dos níveis séricos de PSA de pelo menos 50%), progressão de dor [avaliada usando a escala de Intensidade da dor atual (*present pain intensity* PPI) do questionário McGill-Melzack e uma escala analgésica (AS)] e da resposta à dor (definida como uma redução superior a 2 pontos da mediana da linha de base da PPI sem aumento concomitante da AS, ou redução $\geq 50\%$ no uso de analgésicos a partir da mediana da linha de base da AS sem aumento concomitante da dor).

Foi aleatorizado um total de 755 doentes para receber ou cabazitaxel a 25 mg/m² por via intravenosa de 3 em 3 semanas durante um máximo de 10 ciclos com 10 mg de prednisona ou prednisolona diariamente por via oral (n=378) ou para receber mitoxantrona a 12 mg/m² por via intravenosa de 3 em 3 semanas durante um máximo de 10 ciclos com 10 mg de prednisona ou prednisolona diariamente por via oral (n=377).

Este estudo incluiu doentes com mais de 18 anos com carcinoma da próstata metastizado resistente à castração quer pelos critérios RECIST quer doença não mensurável com aumento dos níveis de PSA ou aparecimento de novas lesões, e estado geral de 0 a 2 segundo o *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Os doentes tinham de apresentar valores de neutrófilos $> 1.500/\text{mm}^3$, plaquetas $> 100.000/\text{mm}^3$, hemoglobina $> 10 \text{ g/dl}$, creatinina $< 1,5 \times \text{LSN}$, bilirrubina total $< 1 \times \text{LSN}$, AST e ALT $< 1,5 \times \text{LSN}$.

Não foram incluídos no estudo os doentes com antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva, ou enfarte de miocárdio nos últimos seis meses, ou doentes com arritmias cardíacas não controladas, angina de peito e /ou hipertensão.

Os dados demográficos, incluindo idade, raça e estado geral (0 a 2) segundo ECOG, foram equilibrados entre os grupos do estudo. No grupo de cabazitaxel, a idade média foi de 68 anos, intervalo (46-92) e a distribuição racial foi de 83,9% Caucasiana, 6,9% Asiática/Oriental, 5,3% Negra e 4% Outros.

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

A sobrevivência global foi significativamente maior com cabazitaxel em comparação com mitoxantrona (15,1 meses *versus* 12,7, respetivamente) com 30% de redução de risco de morte em comparação com mitoxantrona (ver tabela 3 e figura 1).

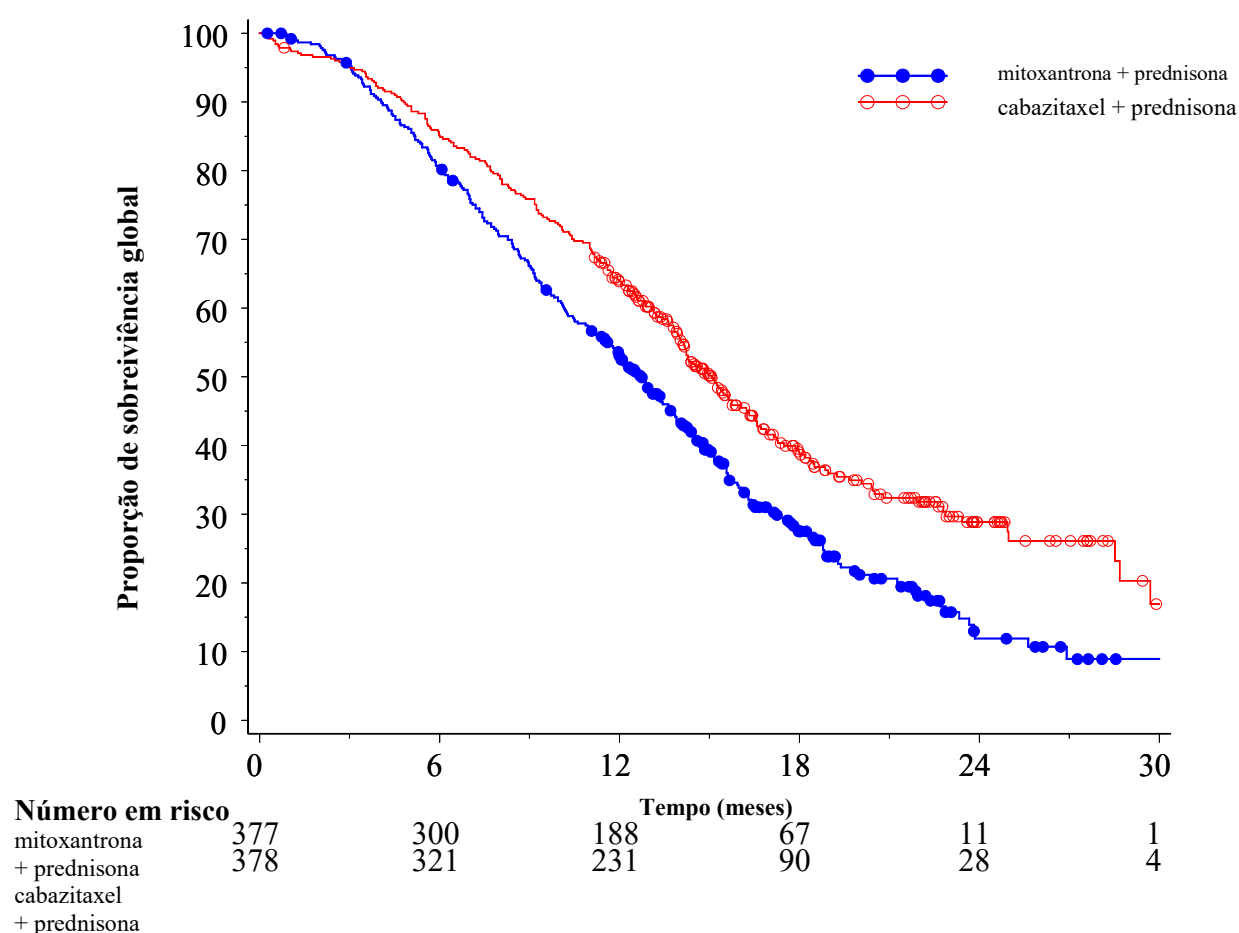
Um subgrupo de 59 doentes recebeu uma dose cumulativa prévia de docetaxel <225 mg/m² (29 doentes no grupo de cabazitaxel, 30 doentes no braço de mitoxantrona). Não houve diferença significativa na sobrevivência global neste grupo de doentes (HR (95% IC) 0,96 (0,49-1,86).

Tabela 3 - Eficácia de cabazitaxel no tratamento de doentes com carcinoma da próstata metastizado resistente à castração no estudo EFC6193

	Cabazitaxel + prednisona n=378	mitoxantrona + prednisona n=377
Sobrevivência global		
Número de doentes falecidos (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
Sobrevivência mediana (meses) (95% IC)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Taxa de risco (HR) ¹ (95% IC)	0,70 (0,59-0,83)	
Valor p	<0,0001	

¹HR estimado usando o modelo Cox; uma taxa de risco inferior a 1 favorece o cabazitaxel

Figura1: Curvas de sobrevivência global de Kaplan Meier (EFC6193)



Houve uma melhoria no PFS no grupo de cabazitaxel em comparação com o grupo de mitoxantrona, 2,8 (2,3-3,0) meses *versus* 1,4 (1,4-1,7), respectivamente, HR (95% IC) 0,74 (0,64-0,86), p <0,0001.

Houve uma taxa de resposta tumoral significativamente superior de 14,4% (95% IC: 9,6-19,3) nos doentes do braço de cabazitaxel em comparação com 4,4% (95% IC: 1,6-7,2) para os doentes do braço de mitoxantrona, p=0,0005.

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

Não se observaram diferenças estatísticas entre os dois grupos de tratamento para a progressão da dor e resposta à dor.

Num estudo de fase III de não-inferioridade, multicêntrico, multinacional, aleatorizado e aberto (estudo EFC11785), 1200 doentes com carcinoma da próstata metastizado resistente à castração, previamente tratados com um regime contendo docetaxel, foram aleatorizados para receber uma dose de cabazitaxel 25 mg/m² (n=602) ou 20 mg/m² (n=598). A sobrevivência global (SG) foi o primeiro objetivo da eficácia.

O estudo atingiu o seu primeiro objetivo ao demonstrar a não inferioridade do cabazitaxel 20 mg/m² em comparação com 25 mg/m² (ver tabela 4). Uma percentagem estatisticamente mais elevada ($p<0,001$) de doentes mostrou uma resposta PSA no grupo de 25 mg/m² (42,9%) comparado com o de 20 mg/m² (29,5%). Observou-se um risco estatisticamente mais elevado de progressão do PSA em doentes com dose de 20 mg/m² em relação à dose de 25 mg/m² (HR 1,195; 95% IC: 1,025 a 1,393). Não houve diferença estatística em relação aos outros objetivos secundários (PFS, resposta tumoral e dor, progressão tumoral e dor e quatro subcategorias de FACT-P).

Tabela 4 Sobrevivência global no estudo EFC11785 com cabazitaxel 25 mg/m² *versus* cabazitaxel 20 mg/m² (análise de intenção de tratar) – objetivo primário de eficácia.

	CBZ20+PRED n=598	CBZ25+PRED n=602
Sobrevivência global		
Número de mortes, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
Sobrevivência mediana (95% IC) (meses)	13,4 (12,19 to 14,88)	14,5 (13,47 to 15,28)
Taxa de risco ^a		
<i>versus</i> CBZ25+PRED	1,024	-
1-face 98.89% UCI	1,184	-
1-face 95% LCI	0,922	-

CBZ20=Cabazitaxel 20 mg/m², CBZ25=Cabazitaxel 25 mg/m², PRED=Prednisona/Prednisolona
IC=intervalo de confiança, LCI=limite inferior do intervalo de confiança, UCI=limite superior do intervalo de confiança

^a A taxa de risco é estimada usando um modelo de regressão de Cox Proportional Hazards. A taxa de risco < 1 indica um risco menor de Cabazitaxel 20 mg/m² em relação a 25 mg/m².

O perfil de segurança do cabazitaxel 25 mg/m² observado no estudo EFC11785 foi qualitativa e quantitativamente semelhante ao observado no estudo EFC6193. O estudo EFC11785 demonstrou um melhor perfil de segurança para a dose de cabazitaxel 20 mg/m².

Tabela 5 – Resumo dos dados de segurança para cabazitaxel 25 mg/m² *versus* cabazitaxel 20 mg/m² no estudo EFC11785

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Número médio de ciclos / duração média do tratamento	6/ 18 semanas	7/ 21 semanas

Número de doentes com
redução da dose
n (%)

De 20 para 15 mg/m²: 58 (10,0%)
De 15 para 12 mg/m²: 9 (1,6%)

De 25 para 20 mg/m²: 128 (21,5%)
De 20 para 15 mg/m²: 19 (3,2%)
De 15 para 12 mg/m²: 1 (0,2%)

Todos os graus de reações adversas^a (%)

Diarreia	30,7	39,8
Náuseas	24,5	32,1
Fadiga	24,7	27,1
Hematúria	14,1	20,8
Astenia	15,3	19,7
Diminuição do apetite	13,1	18,5
Vómitos	14,5	18,2
Obstipação	17,6	18,0
Lombalgia	11,0	13,9
Neutropenia clínica	3,1	10,9
Infeção do trato urinário	6,9	10,8
Neuropatia sensorial periférica	6,6	10,6
Disgeusia	7,1	10,6

Grau ≥ 3 reações adversas^b (%)

Neutropenia clínica	2,4	9,6
Neutropenia febril	2,1	9,2

Anomalias hematológicas^c (%)

Grau ≥ 3 neutropenia	41,8	73,3
Grau ≥ 3 anemia	9,9	13,7
Grau ≥ 3 trombocitopenia	2,6	4,2

CBZ20=Cabazitaxel 20 mg/m², CBZ25=Cabazitaxel 25 mg/m², PRED=Prednisona/Prednisolona

^a Todos os graus de reações adversas com uma incidência superior a 10%

^b Grau ≥ 3 reações adversas com uma incidência superior a 5%

^c Baseado em valores laboratoriais

Num estudo de fase IV prospetivo, multinacional, aleatorizado, controlado por ativo e aberto (estudo LPS14201/CARD), 255 doentes com cancro da próstata metastizado resistente à castração (CPmRC) previamente tratados, em qualquer ordem, com um regime terapêutico contendo docetaxel e com um agente direcionado para os RA (abiraterona ou enzalutamida, com progressão da doença 12 meses após o início do tratamento), foram aleatorizados para receber cabazitaxel 25 mg/m² a cada 3 semanas com 10 mg de prednisona/prednisolona diariamente (n = 129) ou agentes direcionado para os RA (1000 mg de abiraterona uma vez por dia com 5 mg de prednisona/prednisolona duas vezes por dia ou 160 mg de enzalutamida uma vez por dia) (n = 126). O objetivo primário foi a sobrevivência livre de progressão radiográfica (rPFS) conforme definido pelo *Prostate Cancer Working Group-2* (PCWG2). Os objetivos secundários incluíram a sobrevivência global, a sobrevivência livre de progressão, a resposta PSA e a resposta tumoral.

Os dados demográficos e as características da doença foram equilibrados entre os braços de tratamento. No início do estudo, a mediana geral da idade era de 70 anos, 95% dos doentes tinham um estado geral segundo ECOG entre 0 e 1 e a mediana da pontuação de Gleason era 8. Sessenta e um por cento (61%) dos doentes tinham recebido o seu tratamento prévio com um agente direcionado para os RA após o tratamento com docetaxel.

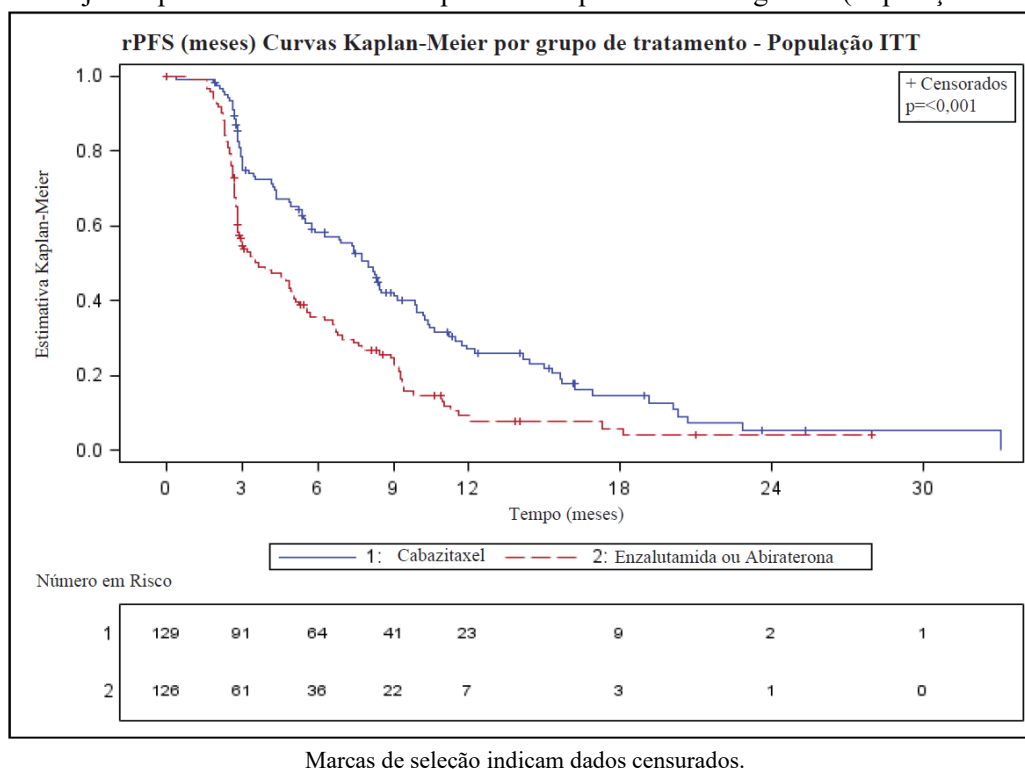
O estudo atingiu o seu objetivo primário: a rPFS foi significativamente mais longa com cabazitaxel em comparação com o agente direcionado para os RA (8,0 meses *versus* 3,7, respetivamente), com uma redução de 46% no risco de progressão radiográfica em comparação com o agente direcionado para os RA (ver tabela 6 e figura 2).

Tabela 6 - Eficácia de cabazitaxel no estudo CARD no tratamento de doentes com cancro da próstata metastático resistente à castração (análise de intenção de tratar) – Sobrevivência livre de progressão radiográfica (rPFS)

	Cabazitaxel + prednisona/prednisolona + G-CSF n=129	Agente direcionado para os RA: Abiraterona + prednisona/prednisolona ou Enzalutamida n=126
Número de eventos à data-limite (%)	95 (73,6%)	101 (80,2%)
Mediana de rPFS (meses) (95% IC)	8,0 (5,7 a 9,2)	3,7 (2,8 a 5,1)
Taxa de risco (HR) (95% IC)	0,54 (0,40 a 0,73)	
Valor p ¹	< 0,0001	

¹teste de log-rank estratificado, limite de significância = 0,05

Figura 2 – Objetivo primário: Gráfico de Kaplan-Meier para PFS radiográfica (População ITT)



Nas análises de subgrupo planejadas para rPFS com base em fatores de estratificação na aleatorização foi obtida uma taxa de risco de 0,61 (IC 95%: 0,39 a 0,96) em doentes que receberam um agente direcionado para os RA previamente a docetaxel e uma taxa de risco de 0,48 (IC 95%: 0,32 a 0,70) em doentes que receberam um agente direcionado para os RA após docetaxel.

Cabazitaxel foi estatisticamente superior aos agentes direcionado para os RA comparadores para cada um dos objetivos secundários principais com erro alfa protegido, incluindo sobrevivência global (13,6 meses para o braço cabazitaxel *versus* 11,0 meses para o braço do agente direcionado para os RA, HR 0,64, IC 95%: 0,46 a 0,89; $p = 0,008$), sobrevivência livre de progressão (4,4 meses para o braço cabazitaxel *versus* 2,7 meses para o braço do agente direcionado para os RA, HR 0,52; IC 95%: 0,40 a 0,68), resposta PSA confirmada (36,3% para o braço cabazitaxel *versus* 14,3% para o braço do agente direcionado para os RA, $p = 0,0003$) e melhor resposta tumoral (36,5% para o braço cabazitaxel *versus* 11,5% para o braço do agente direcionado para os RA, $p = 0,004$).

O perfil de segurança de cabazitaxel 25 mg/m² observado no estudo CARD foi globalmente consistente com o observado nos estudos TROPIC e PROSELICA (ver secção 4.8). A incidência de eventos adversos de grau ≥ 3 foi de 53,2% no braço cabazitaxel *versus* 46,0% no braço do agente direcionado para os RA. A incidência de eventos adversos graves de grau ≥ 3 foi de 31,7% no braço cabazitaxel *versus* 37,1% no braço do agente direcionado para os RA. A incidência de doentes que descontinuaram definitivamente o tratamento do estudo devido a eventos adversos foi de 19,8% no braço cabazitaxel *versus* 8,1% no braço do agente direcionado para os RA. A incidência de doentes com um evento adverso que levou à morte foi de 5,6% no braço cabazitaxel *versus* 10,5% no braço do agente direcionado para os RA.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com cabazitaxel em todos os subgrupos da população pediátrica na indicação cancro da próstata (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

O cabazitaxel foi avaliado num estudo aberto e multicêntrico de Fase 1/2 realizado num total de 39 doentes pediátricos (com idades entre os 4 e os 18 anos na fase 1 do estudo e entre os 3 e os 16 anos na fase 2 do estudo). A parte da fase 2 não demonstrou eficácia do cabazitaxel como único agente na população pediátrica com glioma pontino intrínseco difuso (DIPG) recorrente ou refratário e glioma de alto grau (HGG) tratado com 30 mg/m².

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Foi realizada uma análise farmacocinética populacional em 170 doentes incluindo doentes com carcinomas sólidos avançados (n=69), carcinoma da mama metastizado (n=43) e carcinoma da próstata metastizado (n=67). Estes doentes receberam cabazitaxel em doses de 10 a 30 mg/m², semanalmente ou de 3 em 3 semanas.

Absorção

Após 1 hora de administração intravenosa de cabazitaxel a 25 mg/m² em doentes com carcinoma da próstata hormono-resistente metastizado (n=67), a C_{max} foi 226 ng/ml (coeficiente de variação (CV): 10,7%) e foi alcançada ao fim de 1 hora de perfusão (T_{max}). A AUC média foi de 991 ng.h/ml (CV: 34%).

Não se observou desvio importante à proporcionalidade da dose de 10 a 30 mg/m² em doentes com carcinomas sólidos avançados (n=126).

Distribuição

O volume de distribuição (V_{ss}) foi de 4870 l (2640 l/m² para um doente com uma BSA mediana de 1,84 m²) em estado de equilíbrio.

In vitro, a ligação de cabazitaxel às proteínas séricas humanas foi de 89-92% e não foi saturável até 50.000 ng/ml, o que cobre a concentração máxima observada nos estudos clínicos. Cabazitaxel liga-se principalmente à albumina sérica humana (82 %) e às lipoproteínas (87,9% para HDL, 69,8% para LDL e 55,8% para VLDL). *In vitro*, as relações de concentração sangue-plasma no sangue humano situam-se entre 0,90 e 0,99 mostrando que o cabazitaxel se distribui igualmente entre o sangue e o plasma.

Biotransformação

Cabazitaxel é extensamente metabolizado a nível hepático (> 95%), principalmente pela isoenzima CYP3A4 (80 a 90%). O Cabazitaxel é o principal componente circulante no plasma humano. Foram detetados sete metabolitos no plasma (incluindo 3 metabolitos ativos sob a forma de O-desmetilações) em que o principal é responsável por 5% da exposição parental. Cerca de 20 metabolitos de cabazitaxel são excretados na urina e nas fezes.

Com base em estudos *in vitro*, é possível a existência de um risco potencial de inibição pelo cabazitaxel em concentrações clinicamente relevantes em relação a medicamentos que sejam principalmente substratos do CYP3A4.

Contudo, um estudo clínico demonstrou que o cabazitaxel (25mg/m² administrado por perfusão durante 1 hora) não modificou os níveis plasmáticos de midazolam, um substrato sonda do CYP3A. Assim, em doses terapêuticas, a co-administração de substratos do CYP3A com cabazitaxel a doentes não é esperado ter qualquer impacto clínico.

Não há risco potencial de inibição de medicamentos que sejam substratos de outras enzimas CYP (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 e 2D6), tal como não há risco potencial de indução pelo cabazitaxel em medicamentos que sejam substratos de CYP1A, CYP2C9 e CYP3A. *In vitro*, o cabazitaxel não inibiu as vias principais de biotransformação da varfarina em 7-hidroxivarfarina a qual é mediada pelo CYP2C9. Portanto, não é de esperar qualquer interação farmacocinética *in vivo* do cabazitaxel na varfarina,

In vitro, cabazitaxel não inibiu as Proteínas Multi-Resistentes (MRP): MRP1 e MRP2 ou Transportador Orgânico de Cátions (OCT1). Cabazitaxel inibiu o transporte da glicoproteína-p (PgP) (digoxina, vinblastina), das Proteínas Resistentes ao Carcinoma da Mama (BCRP) (metotrexato) e do Polipéptido Transportador Orgânico de Ânions OATP1B3 (CCK8) em concentrações pelo menos 15 vezes superiores ao que foi observado em ambiente clínico enquanto inibiu o transporte de OATP1B1

(estradiol-17 β -glucuronídeo) em concentrações apenas 5 vezes superiores ao que foi observado em ambiente clínico. Portanto, é pouco provável o risco de interação *in vivo* com substratos de MRP, OCT1, PgP, BCRP e OATP1B3 com doses de 25 mg/m². O risco de interação com o transportador OATP1B1 é possível, principalmente durante a perfusão (1 hora) e até 20 minutos após o fim desta (ver secção 4.5).

Eliminação

Após 1 hora de perfusão intravenosa de 25 mg/m² de [¹⁴C]-cabazitaxel em doentes, aproximadamente 80% da dose administrada foi eliminada em 2 semanas. O cabazitaxel é excretado, principalmente, nas fezes sob a forma de vários metabolitos (76% da dose) sendo a excreção renal de cabazitaxel e os metabolitos identificáveis inferior a 4% da dose (2,3% como medicamento inalterado na urina)

O cabazitaxel teve uma depuração plasmática elevada de 48,5 l/h (26,4 l/h/m² para um doente com uma BSA mediana de 1,84 m²) e uma semivida terminal longa de 95 horas.

Populações especiais

Doentes idosos

Na análise farmacocinética populacional em 70 doentes de 65 anos ou mais (57 entre 65 e 75 anos e 13 doentes com mais de 75 anos) não se observou efeito de idade na farmacocinética de cabazitaxel

Doentes pediátricos

A segurança e eficácia de cabazitaxel não foram estabelecidas em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Compromisso hepático

O cabazitaxel é eliminado principalmente por metabolismo hepático.

Um estudo específico em 43 doentes com cancro com compromisso hepático, demonstrou não existir influência do compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total >1 até $\leq 1,5$ x LSN ou AST >1,5 x LSN) ou moderado (bilirrubina total >1,5 até $\leq 3,0$ x LSN) na farmacocinética do cabazitaxel. A dose máxima tolerada (DMT) de cabazitaxel foi de 20 e 15 mg/m² respetivamente.

Em 3 doentes com compromisso hepático grave (bilirrubina total >3LSN), foi observada uma diminuição de 39% na depuração, quando comparado a doentes com compromisso hepático ligeiro, indicando algum efeito de compromisso hepático grave na farmacocinética do cabazitaxel. Em doentes com compromisso hepático grave, não foi estabelecida a DMT do cabazitaxel.

Com base em dados de tolerância e segurança, a dose de cabazitaxel deveria ser reduzida, em doentes com compromisso hepático ligeiro (ver secções 4.2, 4.4). O Cabazitaxel Accord é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (secção 4.3).

Compromisso renal

Cabazitaxel é excretado pelo rim de forma mínima (2,3% da dose).). A análise farmacocinética populacional realizada em 170 doentes que incluiu 14 doentes com afeção renal moderada (depuração da creatinina no intervalo de 30 a 50 ml/min), e 59 doentes com afeção renal ligeira (depuração da creatinina no intervalo 50 a 80 ml/min) mostrou que a afeção renal moderada a ligeira não teve efeito significativo na farmacocinética de cabazitaxel. Isto foi confirmado por um estudo farmacocinético comparativo específico para doentes com cancros sólidos com função renal normal (8 doentes), afeção renal moderada (8 doentes) e grave (9 doentes), que receberam vários ciclos de cabazitaxel em uma única perfusão intravenosa até 25 mg/m².

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A necrose arteriolar / periarteriolar no fígado, hiperplasia do ducto biliar e/ou necrose hepatocelular foram as reações adversas não observadas nos ensaios clínicos mas observadas em cães após administração de uma dose única, durante cinco dias e semanalmente, com níveis de exposição inferiores aos níveis de exposição clínica e com possível relevância em uso clínico (ver secção 4.2).

As alterações oculares caracterizadas por degenerescência/edema subcapsular das fibras do cristalino foram as reações adversas não observadas nos ensaios clínicos, mas observadas em ratos em estudos

de toxicidade de dose repetida, com níveis de exposição superiores aos níveis de exposição clínica e com possível relevância em uso clínico. Estes efeitos foram parcialmente reversíveis após 8 semanas.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com cabazitaxel.

O cabazitaxel não induziu mutação no teste de mutação reversa de bactéria (Ames). Não mostrou potencial clastogénico num teste *in vitro* nos linfócitos humanos (não induziu aberração cromossómica estrutural mas aumentou o número de células poliploides) e induziu um aumento dos micronúcleos num teste *in vitro* em ratos. Estes resultados de genotoxicidade (por um mecanismo aneugénico) são inerentes à atividade farmacológica do composto (inibição da despolimerização da tubulina).

O cabazitaxel não afetou a capacidade de acasalamento ou a fertilidade dos ratos machos tratados. No entanto, em estudos de toxicidade de dose repetida nos ratos observou-se a degenerescência da vesícula seminal e atrofia dos túbulos seminíferos testiculares e nos cães observou-se degenerescência testicular (necrose mínima da célula isolada epitelial no epidídimo). A exposição em animais foi semelhante ou inferior à verificada nos seres humanos que receberam doses clinicamente significativas de cabazitaxel.

O cabazitaxel induziu toxicidade embriofetal em ratos fêmeas tratados por via intravenosa uma vez por dia a partir do dia 6 de gestação até ao dia 17 relacionada com toxicidade materna e consistiu em mortes fetais e redução média do peso fetal em combinação com atraso na ossificação esquelética. A exposição em animais foi inferior à observada nos seres humanos a receber doses clinicamente significativas de cabazitaxel. O cabazitaxel atravessa a barreira placentária nos ratos.

Nos ratos, o cabazitaxel e os seus metabolitos são excretados no leite materno até 1,5% da dose administrada durante 24 horas.

Avaliação do risco ambiental

Os resultados dos estudos de avaliação de risco ambiental indicaram que o uso de cabazitaxel não apresenta risco significativo para o meio aquático (ver secção 6.6 para eliminação do medicamento não utilizado).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Polissorbato 80
Ácido cítrico
Etanol anidro

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros exceto os mencionados na secção 6.6. Não devem ser usados contentores de perfusão em PVC ou conjuntos de perfusão em poliuretano para a preparação e administração da solução para perfusão.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis não abertos
3 anos.

Após abertura:

Cada frasco para injetáveis é para utilização única e deve ser utilizado imediatamente após a abertura. Se não for utilizado imediatamente as condições e prazo de conservação em uso são da responsabilidade do utilizador.

Após diluição final no saco/frasco de perfusão

Ficou demonstrada a estabilidade química e física da solução para perfusão durante 8 horas à temperatura ambiente (15°C-30°C), incluindo o período de 1 hora de perfusão e durante 48 horas em condições de refrigeração incluindo o período de 1 hora de perfusão.

Do ponto de vista microbiológico, a solução de perfusão deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, as condições e prazo de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ser superiores a 24 horas à temperatura de 2°C-8°C, a não ser que a diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

3 ml de concentrado num frasco para injetáveis tubular de vidro transparente (tipo I) de 6 ml, fechado com uma rolha de borracha siliconizada cinzenta (tipo I) de 20 mm com uma película de *teflon* sobre a superfície de fecho, selada por uma cápsula de fecho de alumínio coberta com uma capa de plástico violeta removível.

Cada embalagem exterior contém um frasco para injetáveis de utilização única.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O cabazitaxel só deve ser preparado e administrado por pessoal treinado no manuseamento de agentes citotóxicos. As grávidas não devem manusear o medicamento. Tal como para outros agentes antineoplásicos, deve ser tomada precaução ao manusear e preparar soluções de cabazitaxel, tendo em atenção o uso de instrumentos de controlo, equipamento de proteção pessoal (p.ex. luvas) e dos procedimentos de preparação. Se em qualquer fase do seu manuseamento cabazitaxel entrar em contacto com a pele, lavar de imediato e abundantemente com água e sabão. Se entrar em contacto com as membranas mucosas lavar de imediato e abundantemente com água.

Preparação para a administração intravenosa

NÃO utilizar este medicamento com outros medicamentos à base de cabazitaxel que tenham uma concentração de cabazitaxel diferente. Cabazitaxel Accord contém 20 mg/ml de cabazitaxel (pelo menos 3 ml de volume administrável).

Cada frasco para injetáveis é para utilização única e deve ser utilizado imediatamente. Eliminar a solução não utilizada.

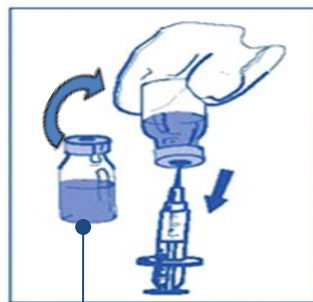
Podem ser necessários mais do que um frasco para injetáveis de Cabazitaxel Accord para administrar a dose prescrita.

O processo de diluição deve ser realizado de uma forma asséptica para preparar a solução para perfusão.

Preparação da solução para perfusão

Passo 1

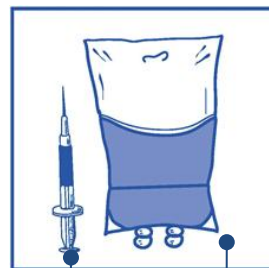
Retirar assepticamente o volume necessário de Cabazitaxel Accord (que contém 20 mg/ml de cabazitaxel) com uma seringa graduada equipada com uma agulha. Como exemplo, uma dose de 45 mg de cabazitaxel necessitará de 2,25 ml de Cabazitaxel Accord.



Concentrado de
20 mg/ml

Passo 2

Injetar num recipiente estável, isento de PVC, com uma solução de glucose a 5% ou com uma solução para perfusão de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%). A concentração da solução para perfusão deverá ser entre 0,10 mg/ml e 0,26 mg/ml.

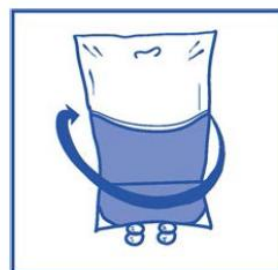


Quantidade necessária
concentrado

Solução de glucose a 5% ou
solução para perfusão de cloreto
de sódio a 9 mg/ml (0,9%)

Passo 3

Remover a seringa e misturar manualmente o conteúdo do saco de perfusão ou do frasco com um movimento de oscilação. A solução para perfusão é uma solução límpida, incolor.



Passo 4

Como com todos os medicamentos parentéricos, a solução para perfusão resultante deve ser visualmente inspecionada antes da utilização. Como a solução de perfusão é uma solução supersaturada, pode cristalizar com o decorrer do tempo. Neste caso, a solução não pode ser utilizada e deve ser eliminada.



A solução para perfusão deve ser utilizada imediatamente. No entanto, o período de conservação durante a utilização pode ser alargado em condições específicas mencionadas na secção 6.3.

Durante a administração recomenda-se a utilização de um filtro com um tamanho nominal de poros de 0,22 micrómetros (também referido como 0,2 micrómetros).

Não utilizar recipientes para perfusão em PVC ou conjuntos para perfusão em poliuretano para a preparação e administração de cabazitaxel.

O cabazitaxel não pode ser misturado com qualquer outro medicamento para além dos mencionados.

Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1448/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de agosto de 2020
Data da última renovação: 06 de junho de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
Barcelona, 08040, Espanha

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

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

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, Schimatari, 32009, Grécia

O folheto informativo do medicamento deve precisar o nome e o endereço do fabricante responsável pela libertação do respetivo lote

B. CONDIÇÕES OU REQUISITOS RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para submissão de RPS para este medicamento estão definidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD) tal como previsto nos termos do nº7 do artigo 107ª C da Diretiva 2001/83 e qualquer atualização subsequente publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES A TER EM CONTA RELATIVAMENTE À SEGURANÇA E EFICÁCIA NA UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser submetido um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão
cabazitaxel

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um ml contém 20 mg de cabazitaxel.
Um frasco para injetáveis de 3 ml contém 60 mg de cabazitaxel

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém:
Polissorbato 80
Ácido cítrico
Etanol

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
60 mg/3 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única.
Para via intravenosa após diluição
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

CITOTÓXICO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Consultar o folheto informativo para o prazo de validade da solução diluída

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1448/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml concentrado estéril
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

60 mg/3 ml

6. OUTROS

CITOTÓXICO

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o doente

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão cabazitaxel

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Estes incluem quaisquer efeitos indesejáveis não listados neste folheto informativo. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Cabazitaxel Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Cabazitaxel Accord
3. Como utilizar Cabazitaxel Accord
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Cabazitaxel Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Cabazitaxel Accord e para que é utilizado

O nome do seu medicamento é Cabazitaxel Accord. O seu nome comum é cabazitaxel. Pertence a um grupo de medicamentos chamados “taxanos” utilizados no tratamento do cancro.

Cabazitaxel Accord é utilizado no tratamento de cancro da próstata que progrediu após outra quimioterapia. Atua evitando o crescimento e multiplicação das células.

Como parte do seu tratamento, também tomará um medicamento corticosteroide (prednisona ou prednisolona) por via oral todos os dias. Peça informações ao seu médico sobre este medicamento.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Cabazitaxel Accord

Não utilize Cabazitaxel Accord

- se for alérgico (hipersensível) a cabazitaxel, a outros taxanos, ou ao polissorbato 80 ou a qualquer outro excipiente deste medicamento (mencionado na secção 6),
- se o número de glóbulos brancos for demasiado baixo (contagem de neutrófilos inferior ou igual a 1.500 /mm³),
- se tiver função hepática (do fígado) alterada grave,
- se recebeu recentemente ou está prestes a receber a vacina contra a febre amarela.

Não lhe deve ser administrado Cabazitaxel Accord se qualquer das situações indicadas se aplica a si. Se não tiver a certeza, consulte o seu médico antes de utilizar Cabazitaxel Accord.

Advertências e precauções

Antes de cada tratamento com Cabazitaxel Accord, fará análises ao sangue para verificar se tem células sanguíneas suficientes e se as funções do fígado e dos rins estão suficientemente bem para receber Cabazitaxel Accord.

Informe imediatamente o seu médico se:

- tiver febre. Durante o tratamento com Cabazitaxel Accord é provável que haja diminuição na contagem dos seus glóbulos brancos. O seu médico vigiará o seu sangue e a sua condição física geral sobre sinais de infeção. Ele/ela poderá dar-lhe outros medicamentos para manter o número de células sanguíneas. Pessoas com valores de contagem de células sanguíneas baixos podem desenvolver infeções fatais. O primeiro sinal de infeção pode ser a febre por isso, se tiver febre, avise imediatamente o seu médico.
- alguma vez teve alergias. Durante o tratamento com Cabazitaxel Accord pode haver reações alérgicas graves.
- tiver diarreia prolongada ou grave, se sentir enjoado (náuseas) ou com vômitos. Qualquer destas situações pode causar desidratação grave. O seu médico pode ter de o tratar.
- se tiver a sensação de dormência, formigueiro, queimadura ou redução de sensibilidade nas mãos e pés
- se tiver qualquer problema de sangramento pelo intestino ou tiver alterações na cor das fezes ou dor de estômago. Caso o sangramento ou a dor for grave, o seu médico irá interromper o seu tratamento com Cabazitaxel Accord. Isto deve-se ao facto do Cabazitaxel Accord poder aumentar o risco de sangramento ou desenvolvimento de fissuras na parede do intestino.
- tiver complicações renais (nos rins).
- se tiver pele e olhos amarelados, escurecimento da urina, náuseas intensas (sensação de enjoo) ou vômitos, pois podem ser sinais de problemas de fígado.
- se tiver qualquer aumento ou diminuição significativa no volume de urina diário
- se tiver sangue na urina

Se alguma destas situações lhe for aplicável, informe imediatamente o seu médico. O seu médico pode diminuir a dose de Cabazitaxel Accord ou parar o tratamento.

Outros medicamentos e Cabazitaxel Accord

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Isto porque alguns medicamentos podem afetar a forma como Cabazitaxel Accord funciona ou Cabazitaxel Accord pode afetar o modo de funcionamento de outros medicamentos. Nestes medicamentos incluem-se os seguintes:

- cetoconazol, rifampicina (para infeções);
- carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína (para convulsões);
- Hipericão (*Hypericum perforatum*) (medicamento à base de plantas para a depressão e outras situações);
- estatinas (tais como sinvastatina, lovastatina, atorvastatina, rosuvastatina ou pravastatina) (para redução do colesterol no seu sangue);
- valsartan (para a hipertensão);
- repaglinida (para a diabetes).

Enquanto estiver a receber Cabazitaxel Accord fale com o seu médico antes de tomar vacinas.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Cabazitaxel Accord não está indicado para utilização em mulheres.

Use preservativo durante a relação sexual se a sua companheira estiver ou puder ficar grávida. Cabazitaxel Accord pode estar presente no seu sêmen e afetar o feto. Aconselha-se a que não tenha filhos durante o tratamento e até 4 meses depois do tratamento e que procure aconselhamento sobre a conservação de esperma antes do início de tratamento porque Cabazitaxel Accord pode alterar a fertilidade masculina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir-se cansado ou com tonturas enquanto utiliza este medicamento. Se isto acontecer, não conduza ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas até se sentir melhor.

Cabazitaxel Accord contém etanol (álcool)

Este medicamento contém 50% vol de etanol (álcool), isto é, até 1185 mg por dose, equivalente a 30 ml de cerveja ou a 12 ml de vinho.

Este medicamento pode ser prejudicial para aqueles que sofram de alcoolismo.

Este facto deve ser tido em conta em mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e grupos de alto risco, tais como doentes com doença no fígado ou epilepsia.

O álcool neste medicamento pode alterar os efeitos de outros medicamentos. Fale com o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar outros medicamentos.

Se sofrer de alcoolismo, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

3. Como utilizar Cabazitaxel Accord

Instruções de utilização

Antes do tratamento com Cabazitaxel Accord ser-lhe-ão dados medicamentos antialérgicos para diminuir o risco de reações.

- Cabazitaxel Accord ser-lhe-á administrado por um médico ou um enfermeiro.
- Cabazitaxel Accord tem de ser preparado (diluído) antes de ser administrado. Neste folheto é fornecida informação prática aos médicos, enfermeiros e farmacêuticos, sobre o manuseamento e administração de Cabazitaxel Accord.
- Cabazitaxel Accord será administrado gota a gota (perfusão) numa das suas veias (via intravenosa) no hospital durante cerca de 1 hora.
- Como parte do seu tratamento também tomará um medicamento corticosteroide (prednisona ou prednisolona) por via oral, todos os dias.

Que quantidade e quantas vezes é a administração

- A dose habitual depende da sua superfície corporal. O seu médico calculará a sua superfície corporal em metros quadrados (m²) e decidirá qual a dose que irá receber.
- Deve normalmente receber uma perfusão de 3 em 3 semanas.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. O seu médico deverá discutir isto consigo e explicar-lhe os benefícios e os riscos potenciais do seu tratamento.

Consulte imediatamente um médico se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

- febre (temperatura alta). Isto é frequente (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas).
- perda grave de líquidos corporais (desidratação). Isto é frequente (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas). Isto pode acontecer se tiver diarreia grave ou prolongada, ou febre, ou se estiver indisposto (vómitos).
- dor de estômago grave ou dor de estômago que não desaparece. Esta pode ocorrer se tiver uma úlcera no estômago, tubo digestivo, intestino ou cólon (perfuração gastrointestinal). Esta pode levar a morte.

Se alguma destas situações lhe for aplicável, informe imediatamente o seu médico.

Outros efeitos indesejáveis incluem:

Muito frequente (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia) ou glóbulos brancos (que são importantes para combater a infecção)
- redução do número de plaquetas (que resulta num risco aumentado de sangramento)
- perda de apetite (anorexia)
- perturbações do estômago incluindo sensação de mau estar (náuseas), estar doente (vómitos), diarreia e prisão de ventre
- dor nas costas
- sangue na urina
- sensação de cansaço, fraqueza ou falta de energia.

Frequente (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- alteração do paladar
- dificuldade respiratória
- tosse
- dor na barriga (abdominal)
- queda de cabelo temporária (na maioria dos casos o cabelo deve voltar a crescer normalmente)
- dores nas articulações
- infecção do trato urinário
- falta de glóbulos brancos associada a febre e infecção
- sensação de adormecimento, formigamento, queimadura ou redução de sensibilidade nas mãos e pés
- tonturas
- dores de cabeça
- aumento ou redução da tensão arterial
- sensação desconfortável no estômago, azia ou arrotos
- dor de estômago
- hemorroidas
- espasmos musculares
- urinar com frequência e com dor
- incontinência urinária
- doença ou problemas renais (nos rins)
- ferida na boca ou nos lábios
- infeções ou risco de infeções
- açúcar aumentado no sangue
- insónia
- confusão mental
- sensação de ansiedade
- sensibilidade anormal ou falta de sensibilidade ou dor nas mãos e pés
- dificuldade de equilíbrio
- batimento cardíaco rápido ou irregular
- coágulo de sangue na perna ou no pulmão
- sensação de calor na pele ou afrontamento
- dor na boca ou na garganta
- sangramento retal
- desconforto muscular, fraqueza ou dor
- inchaço dos pés ou das pernas
- arrepios
- alterações das unhas (alteração na cor das unhas; as unhas podem cair)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- potássio baixo no sangue
- zumbidos nos ouvidos
- sensação de calor na pele
- vermelhidão da pele
- inflamação da bexiga, que pode ocorrer quando a bexiga é previamente exposta a radioterapia (cistite devido ao fenómeno de recall por radiação).

Desconhecido (não pode ser calculado pelos dados disponíveis):

- Doença pulmonar intersticial (inflamação dos pulmões provocando tosse e dificuldade respiratória)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V*. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança do medicamento.

5. Como conservar Cabazitaxel Accord

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis a seguir a EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após abertura:

Cada frasco para injetáveis é para utilização única e deve ser utilizado imediatamente após a abertura. Se não for utilizado imediatamente as condições e prazo de conservação em uso são da responsabilidade do utilizador.

Após diluição final no saco/frasco de perfusão:

Ficou demonstrada a estabilidade química e física da solução para perfusão durante 8 horas à temperatura ambiente (15°C-30°C), incluindo o período de 1 hora de perfusão e durante 48 horas em condições de refrigeração incluindo o período de 1 hora de perfusão.

Do ponto de vista microbiológico, a solução de perfusão deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, as condições e prazo de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ser superiores a 24 horas à temperatura de 2°C-8°C, a não ser que a diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

Eliminação

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Estas medidas irão a proteger o meio ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Cabazitaxel Accord

A substância ativa é cabazitaxel. Um ml de concentrado contém 20 mg de cabazitaxel. Um frasco para injetáveis de 3 ml de concentrado contém 60 mg de cabazitaxel.

Os outros componentes são polissorbato 80, ácido cítrico e etanol anidro (ver secção 2 “Cabazitaxel Accord contém álcool”).

Qual o aspeto de Cabazitaxel Accord e conteúdo da embalagem

Cabazitaxel Accord é um concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).
O concentrado é uma solução límpida, incolor a amarelo pálido ou amarelo-acastanhado.

É apresentado num frasco para injetáveis de utilização única com um volume administrável de 3 ml de concentrado num frasco para injetáveis de vidro transparente de 6 ml.

Apresentação:

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis de utilização única.

Titular da autorização de introdução no mercado

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

Fabricante

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
Barcelona, 08040, Espanha

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

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

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, Schimatari, 32009, Grécia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

A informação seguinte destina-se apenas aos profissionais de saúde

INFORMAÇÃO PRÁTICA PARA MÉDICOS OU PROFISSIONAIS DE SAÚDE SOBRE A PREPARAÇÃO, ADMINISTRAÇÃO E MANUSEAMENTO DE CABAZITAXEL ACCORD 20 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO

Esta informação complementa as secções 3 e 5 para o utente.

É importante que leia atentamente este procedimento todo antes da preparação de solução para perfusão.

Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos exceto os que forem utilizados nas diluições.

Validade e precauções especiais de conservação

Para a embalagem de Cabazitaxel Accord 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão:

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após abertura:

Cada frasco para injetáveis é para utilização única e deve ser utilizado imediatamente após a abertura. Se não for utilizado imediatamente as condições e prazo de conservação em uso são da responsabilidade do utilizador.

Após diluição final no saco/frasco de perfusão:

Ficou demonstrada a estabilidade química e física da solução para perfusão durante 8 horas à temperatura ambiente (15°C-30°C) incluindo o período de 1 hora de perfusão e durante 48 horas em condições de refrigeração incluindo o período de 1 hora de perfusão.

Do ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente as condições e prazo de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem exceder 24 h entre 2°C-8°C, a menos que a diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

Precauções de preparação e administração

Tal como com outros agentes antineoplásicos, deve ser tomada precaução ao manusear e preparar soluções de Cabazitaxel Accord, tendo em atenção o uso de instrumentos de controlo, equipamento de proteção pessoal (p.ex. luvas) e dos procedimentos de preparação.

Se, em qualquer fase do seu manuseamento, Cabazitaxel Accord entrar em contacto com a pele, lavar de imediato e abundantemente com água e sabão. Se entrar em contacto com as membranas mucosas, lavar de imediato e abundantemente com água.

Cabazitaxel Accord deve ser preparado e administrado apenas por pessoal treinado no manuseamento de agentes citotóxicos. As grávidas não devem manusear o produto.

Passos de preparação:

NÃO utilizar este medicamento com outros medicamentos à base de cabazitaxel que tenham uma concentração de cabazitaxel diferente. Cabazitaxel Accord contém 20 mg/ml de cabazitaxel (pelo menos 3 ml de volume administrável).

Cada frasco para injetáveis é para utilização única e deve ser utilizado imediatamente. Eliminar a solução não utilizada.

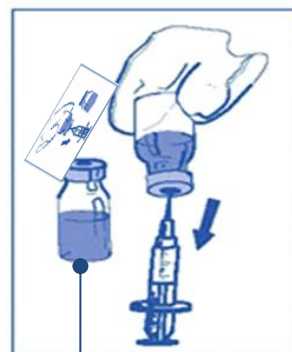
Podem ser necessários mais do que um frasco para injetáveis de Cabazitaxel Accord para administrar a dose prescrita.

O processo de diluição deve ser realizado de uma forma asséptica para preparar a solução para perfusão.

Preparação da solução para perfusão

Passo 1

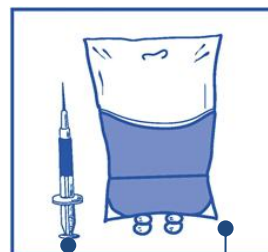
Retirar assepticamente o volume necessário de Cabazitaxel Accord (que contém 20 mg/ml de cabazitaxel) com uma seringa graduada equipada com uma agulha. Como exemplo, uma dose de 45 mg de cabazitaxel necessitará de 2,25 ml de Cabazitaxel Accord.



Concentrado de 20 mg/ml

Passo 2

Injetar num recipiente estéril, isento de PVC, com uma solução de glucose a 5% ou com uma solução para perfusão de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%). A concentração da solução para perfusão deverá ser entre 0,10 mg/ml e 0,26 mg/ml.

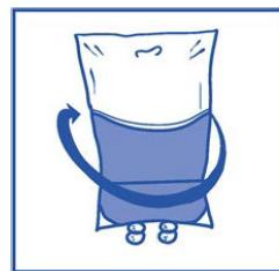


Quantidade necessária
concentrado

Solução de glucose a 5%
ou solução para perfusão
de cloreto de sódio a 9
mg/ml (0,9%)

Passo 3

Remover a seringa e misturar manualmente o conteúdo do saco de perfusão ou do frasco com um movimento de oscilação. A solução para perfusão é uma solução límpida, incolor.



Passo 4

Como com todos os medicamentos parentéricos, a solução para perfusão resultante deve ser visualmente inspecionada antes da utilização. Como a solução de perfusão é uma solução supersaturada, pode cristalizar com o decorrer do tempo. Neste caso, a solução não pode ser utilizada e deve ser eliminada.



A solução para perfusão deve ser utilizada imediatamente. A informação sobre a **validade e precauções especiais de conservação** é referida acima.

Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Modo de administração

Cabazitaxel Accord é administrado em perfusão de 1 hora.

Durante a administração recomenda-se a utilização de um filtro com um tamanho nominal de poros de 0,22 micrómetros (também referido como 0,2 micrómetros).

Não utilizar recipientes para perfusão em PVC ou conjuntos para perfusão em poliuretano para a preparação e administração da solução para perfusão.