

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

JEVTANA 60 mg concentrado e solvente para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de concentrado contém 40 mg cabazitaxel.

Um frasco para injetáveis de 1,5 ml (volume nominal) de concentrado contém 60 mg de cabazitaxel.

Após diluição inicial com toda a solução de solvente, cada ml de solução contém 10 mg de cabazitaxel.

Nota: Quer o JEV TANA 60 mg/1,5 ml frasco para injetáveis de concentrado (volume de enchimento: 73,2 mg de cabazitaxel/1,83 ml) como o frasco para injetáveis de solvente (volume de enchimento: 5,67 ml) contém um sobre-excedente para compensar as perdas de líquido durante a preparação. Este sobre-enchimento garante que após a diluição com o conteúdo **TOTAL** do solvente que o acompanha, há uma solução contendo 10 mg/ml cabazitaxel.

Excipiente com efeito conhecido:

Polissorbato 80 (E 433) 1,56 g em cada frasco de 60 mg de concentrado que é equivalente a 1,04 g/mL (ver secção 4.4)

Um frasco para injetáveis de solvente contém 573,3 mg de etanol 96%.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado e solvente para solução para perfusão (concentrado esterilizado).

O concentrado é uma solução viscosa transparente amarela a amarela-acastanhada.

O solvente é uma solução transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

JEVTANA 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 JEV TANA 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 JEV TANA 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 (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 JEV TANA 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]).

Quadro 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 discontinuação de JEV TANA. Os dados em doentes com doses inferiores a 20 mg/m² são limitados

Populações especiais

Doentes com compromisso hepático

Cabazitaxel é extensamente metabolizado a nível hepático. A dose de cabazitaxel dos doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total >1 até $\leq 1,5$ x limite superior normal (LSN) ou Aspartato Aminotransferase (AST) $>1,5$ x LSN), deve ser reduzida para 20mg/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.

O cabazitaxel 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 afeção 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).

Uso de medicação concomitante

Deve ser evitado o uso concomitante de medicamentos que sejam indutores potentes ou inibidores potentes do CYP3A. Contudo, se os doentes necessitarem de administração concomitante de um inibidor potente de CYP3A, deve ser considerada uma redução de 25% da dose do cabazitaxel (ver secções 4.4 e 4.5).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de JEV TANA na população pediátrica.

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

Modo de administração

JEV TANA 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.

JEV TANA 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 polysorbato 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 JEV TANA (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, formigueliro, 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 sepsis, 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 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 carbazitaxel é recomendada até que o diagnóstico esteja disponível. O uso precoce de medidas de cuidados de suporte podem ajudar a melhorar a condição. Deve ser cuidadosamente avaliado o benefício de retomar o tratamento com carbazitaxel.

Risco de arritmias cardíacas

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

Idosos

A população idosa (idade ≥ 65) tem maior probabilidade de apresentar certas reações adversas incluindo neutropenia e neutropenia febril (ver secção 4.8).

Doentes com compromisso hepático

O tratamento com JEVTANA 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 573 mg de álcool (etanol) em cada frasco de solvente. A quantidade na dose deste medicamento é equivalente a menos de 11 ml de cerveja ou 5 ml de vinho. A pequena quantidade de álcool neste medicamento não terá quaisquer efeitos perceptíveis. No entanto, devem ser tomadas precauções especiais em grupos de alto risco, como doentes com doença hepática, epilepsia e doentes com histórico de alcoolismo.

Polissorbato 80 (E 433)

Este medicamento contém 1,56 g de polissorbato 80 em cada frasco com 60 mg de concentrado o que é equivalente a 1.04 g/mL. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Os polissorbatos podem ter um efeito cardiovascular (hipotensão/ depressão cardíaca). Para minimizar o risco de efeitos cardiovasculares deve ser considerada a redução da taxa de perfusão.

Deve ser considerado o potencial do polissorbato para o prolongamento QT e torsades de pointes quando utilizado de forma concomitante com medicamentos que prolonguem o intervalo QT/QTc ou em doentes com síndrome congénita.

Medida contraceptiva

Os homens devem utilizar medidas contraceptivas 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 aprepitante, 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.

Os homens que estiverem a receber cabazitaxel devem ser aconselhados a não ter filhos e a informar imediatamente os seus médicos caso tal aconteça.

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 esperma antes do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O cabazitaxel tem uma influência moderada na 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 JEVTANA em associação com prednisona ou prednisolona foi avaliada em 3 estudos aleatorizados, 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 comuns (> 1,0%) que levaram à descontinuação de cabazitaxel foram hematúria, fadiga e neutropenia.

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas estão listadas no Quadro 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).

Quadro 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 frequentes	
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 apetite	192 (17,6)			11 (1,0)
	Desidratação		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hiperglicémia		11 (1,10)		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)
	Conjuntivite		11 (1,0)		0

Classes de sistema de órgãos	Reação Adversa	Todos os graus n (%)			Grau ≥ 3 n (%)
Afeções oculares	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)
Vasculopatias	Hipotensão		38 (3,5)		5 (0,5)
	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)

Classes de sistema de órgãos	Reação Adversa	Todos os graus n (%)			Grau ≥ 3 n (%)
	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
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Obstrução ureteral			8 (0,7)	6 (0,5)
	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, infecção 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, infecção 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

Foi notificado com pouca frequência cistite devido a um fenómeno de hipersensibilidade a radiações, 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 reações 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%) dispneia (10,3% vs 5,6%) respectivamente. 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 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. Pedem-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 reações 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

Cabazitaxel é um agente antineoplásico que atua rompendo a rede microtubular das células. 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

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 JEVTANA 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 incluíam sobrevivência livre de progressão [PFS (definida como o período a partir da aleatorização até à progressão do tumor, progressão do antigénio 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 de 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 JEVTANA 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/mm³, hemoglobina >10 g/dl, creatinina <1.5 x LSN, bilirrubina total <1 x LSN, AST e ALT <1.5 x 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 JEVTANA, 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 JEVTANA 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 JEVTANA e no grupo comparador.

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

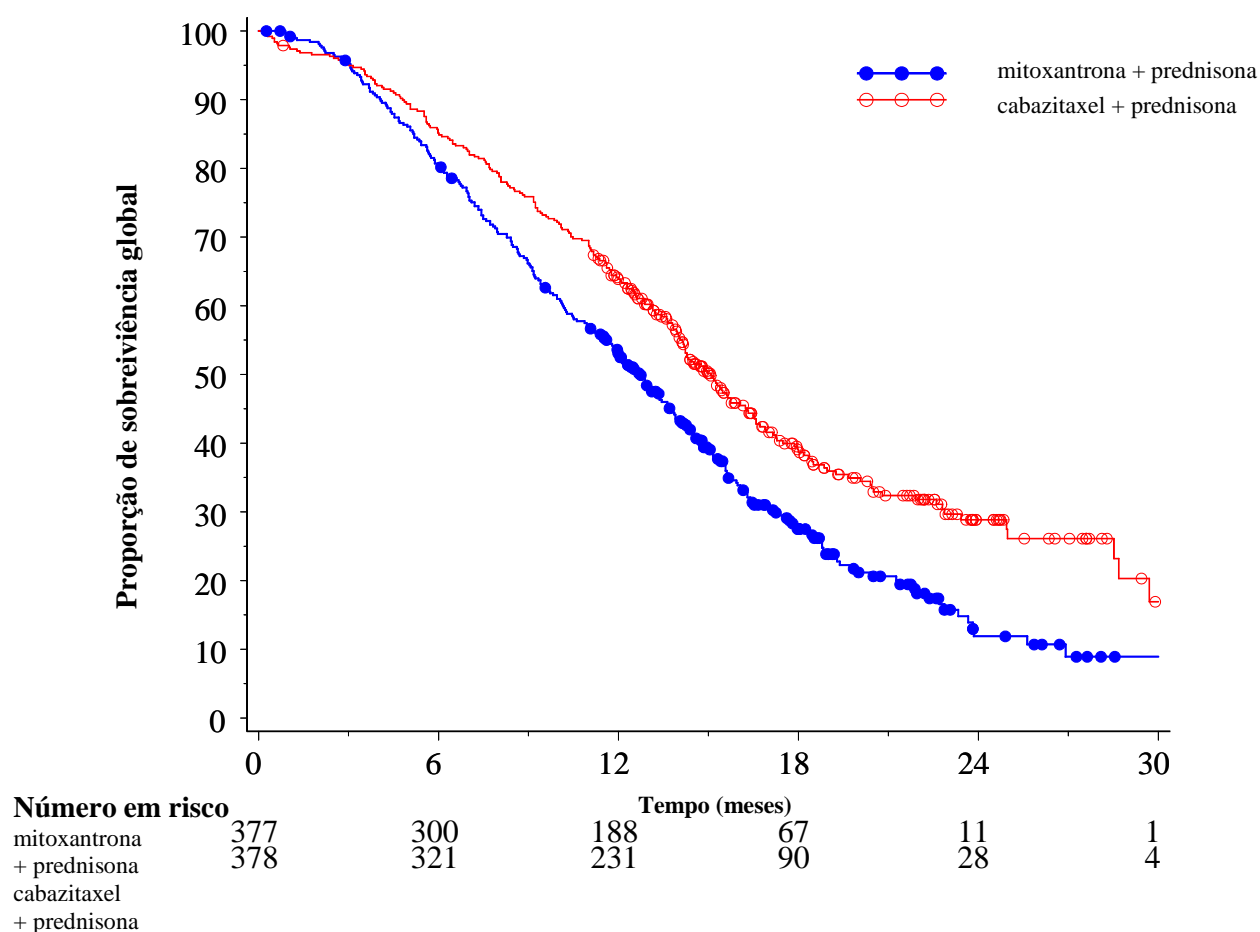
Um sub-grupo de 59 doentes recebeu uma dose cumulativa prévia de docetaxel <225 mg/m² (29 doentes no grupo JEVTANA, 30 doentes no braço mitoxantrona). Não houve diferença significativa na sobrevivência global neste grupo de doentes (HR (95% IC) 0,96 (0,49-1,86).

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

	JEVTANA + 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 JEVTANA

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



Houve uma melhoria no PFS no grupo de JEVTANA em comparação com o grupo mitoxantrona, 2,8 (2,3-3,0) meses *versus* 1,4 (1,4-1,7), respetivamente, 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 JEVTANA em comparação com 4,4% (95% IC: 1,6-7,2) para os doentes do braço mitoxantrona, $p=0,0005$.

Os objetivos secundários de PSA foram positivos no braço JEVTANA. Houve uma progressão mediana do PSA de 6,4 meses (95% IC: 5,1-7,3) para os doentes do grupo JEVTANA, 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 JEVTANA (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 objectivo ao demonstrar a não inferioridade do cabazitaxel 20 mg/m² em comparação com 25 mg/m² (ver quadro 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).

Quadro 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		
versus 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.

Quadro 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/m ² : 58 (10,0%) De 15 para 12 mg/m ² : 9 (1,6%)	De 25 para 20 mg/m ² : 128 (21,5%) De 20 para 15 mg/m ² : 19 (3,2%) De 15 para 12 mg/m ² : 1 (0,2%)
Todos os graus de reações adversas^a (%)		
Diarreia	30,7	39,8
Nauseas	24,5	32,1
Fadiga	24,7	27,1
Hematuria	14,1	20,8
Astenia	15,3	19,7
Diminuição do apetite	13,1	18,5
Vômitos	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 JEVTANA 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 JEVTANA 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 JEVTANA 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)

	JEVTANA + 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)

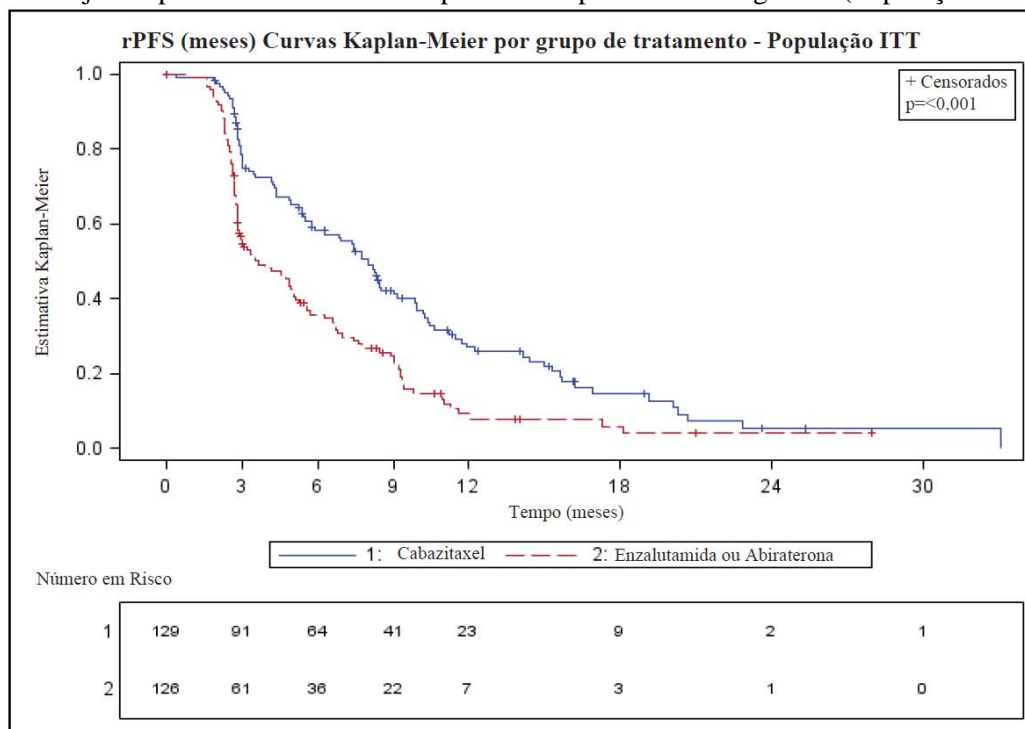
0,54 (0,40 a 0,73)

Valor p¹

< 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)



Marcas de seleção indicam dados censurados.

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.

JEVTANA 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 JEVTANA *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 JEVTANA *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 JEVTANA *versus* 14,3% para o braço do agente direcionado para os RA, p = 0,0003) e melhor resposta tumoral (36,5% para o braço JEVTANA *versus* 11,5% para o braço do agente direcionado para os RA, p = 0,004).

O perfil de segurança de JEVTANA 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 JEVTANA *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 JEVTANA *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 JEVTANA *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 JEVTANA *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 JEVTANA em todos os sub-grupos da população pediátrica na indicação cancro da próstata (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

O JEVTANA 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 refractário 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): 107%) e foi alcançada ao fim de uma 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 1,84m²) 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*, a 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 infusão 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-hidroxiwarfarina 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-17β-glucuronido) 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. 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)

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 JEV TANA 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 ≤1,5 x LSN ou AST>1,5 x LSN) ou moderado (bilirrubina total >1,5 até ≤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 JEV TANA está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (secção 4.3).

Afeção 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 infusão IV até 25mg/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.

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. No entanto, os resultados de genotoxicidade (por um mecanismo aneugénico) são inerentes à atividade farmacológica do composto (inibição da despolimerização da tubulina) e foram observados em medicamentos que apresentam a mesma atividade farmacológica.

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.

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. Cabazitaxel atravessa a barreira placentária nos ratos.

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

Avaliação do risco ambiental (ARA)

Os resultados dos estudos de avaliação de risco ambiental indicaram que o uso de JEVTANA 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

Concentrado

Polissorbato 80

Ácido cítrico

Solvente

Etanol a 96 %

Água para preparações injetáveis

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

Frasco para injetável não aberto: 3 anos

Após abertura:

Os frascos para injetáveis de concentrado e solvente devem ser utilizados imediatamente. Se não forem utilizados imediatamente as condições e prazo de conservação em uso são da responsabilidade do utilizador.

Após diluição inicial do concentrado com o solvente:

Ficou demonstrada a estabilidade química e física em utilização durante 1 hora à temperatura ambiente (15°C-30°C). Do ponto de vista microbiológico a mistura concentrado-solvente 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.

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 (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 h 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

Não conservar acima de 30°C.

Não refrigerar.

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Uma embalagem contém um frasco para injetáveis de concentrado e um frasco para injetáveis de solvente:

- Concentrado: 1,5ml de concentrado num frasco para injetáveis de 15ml de vidro transparente (tipo I) fechado com rolha de borracha em clorobutil cinzenta selada por uma capa de alumínio coberta com uma capa de plástico verde removível. Cada frasco contém 60 mg de cabazitaxel por cada 1,5 ml de volume nominal (volume de enchimento: 73,2 mg de cabazitaxel/1.83 ml). Este volume de enchimento foi determinado durante o desenvolvimento do JEVTANA de modo a compensar a perda de líquidos durante a preparação da pré-mistura. Este volume de enchimento garante que, após a diluição com **todo** o conteúdo do solvente do JEVTANA, existe um volume mínimo de pré-mistura de extração de 6 ml contendo 10 mg/ml de JEVTANA o que corresponde à quantidade indicada de 60 ml por frasco.
- Solvente: 4,5 ml de solvente num frasco para injetáveis de 15ml de vidro transparente (tipo I) fechado com uma rolha de borracha em clorobutil cinzenta selada por uma capa de alumínio dourada coberta com uma capa de plástico incolor removível. Cada frasco contém 4,5 ml de volume nominal (volume de enchimento: 5,67 ml). Este volume de enchimento foi determinado durante o desenvolvimento e garante, após a adição de **todo** conteúdo do frasco para injetáveis de solvente ao conteúdo do frasco para injetáveis de concentrado de 60 mg de JEVTANA, uma concentração da solução de pré-mistura de JEVTANA de 10 mg/ml.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

JEVTANA 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 JEVTANA, 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 JEVTANA 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.

Diluir sempre o concentrado para solução para perfusão com **todo** o solvente fornecido antes de adicionar à solução para perfusão.

Leia cuidadosamente esta secção na **TOTALIDADE** antes de misturar e diluir. JEVANA requer **DUAS** diluições antes da administração. Siga as instruções de preparação fornecidas abaixo.

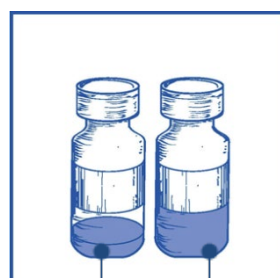
Nota: Quer o JEVANA 60 mg/1,5 ml frasco para injetáveis de concentrado (volume de enchimento: 73,2 mg de cabazitaxel/1,83 ml) como o frasco para injetáveis de solvente (volume de enchimento: 5,67 ml) contêm um sobre-excedente para compensar as perdas de líquido durante a preparação. Este sobre-enchimento garante que após a diluição com o conteúdo **TOTAL** do solvente que o acompanha, há uma solução contendo 10 mg/ml cabazitaxel.

Os dois passos seguintes do processo de diluição devem ser realizados de uma forma asséptica para preparar a solução para perfusão.

Passo 1: Diluição inicial do concentrado para solução para perfusão com o solvente fornecido.

Passo 1.1

Inspecionar o frasco para injetáveis de concentrado e o solvente fornecido. A solução concentrada e o solvente devem ser transparentes.

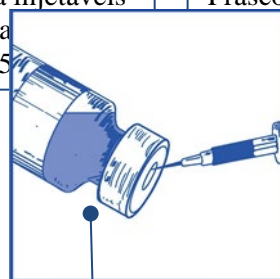


Frasco para injetáveis de concentrado (60 mg – 1,5 ml)

Frasco para injetáveis de solvente

Passo 1.2

Usando uma seringa com uma agulha, retire assepticamente **todo** o conteúdo do solvente fornecido invertendo parcialmente o frasco para injetáveis.



Frasco para injetáveis de solvente

Passo 1.3

Injete **todo** o conteúdo dentro do frasco para injetáveis correspondente de concentrado.

Para limitar a formação de espuma, tanto quanto possível, aquando da injeção do solvente, orientar a agulha para a superfície interna do frasco para injetáveis da solução de concentrado e injetar lentamente.

Após a reconstituição, a solução resultante contém 10 mg/ml de cabazitaxel.



Mistura concentrado-solvente 10 mg/ml

Frasco para injetáveis de solvente

Passo 1.4

Retire a seringa e a agulha e misture manualmente e com cuidado por inversões repetidas até à obtenção de uma solução transparente e homogênea. Pode levar aproximadamente 45 segundos.



Mistura concentrado-solvente 10 mg/ml

Passo 1.5

Deixe esta solução repousar durante cerca de 5 minutos e verificar, então, que a solução é homogênea e transparente.

É normal que a espuma persista após este período de tempo.



Mistura concentrado-solvente 10 mg/ml

A mistura concentrado-solvente resultante contém 10 mg/ml de cabazitaxel (pelo menos 6 ml de volume utilizável). A segunda diluição deve ser feita imediatamente (dentro de 1 hora), conforme descrito no Passo 2.

Pode ser necessário mais do que um frasco de mistura concentrado-solvente para administrar a dose prescrita.

Passo 2: Segunda diluição (final) para perfusão

Passo 2.1

Retirar assepticamente a quantidade necessária de mistura concentrado-solvente (10 mg/ml de cabazitaxel), com uma seringa graduada equipada com uma agulha. Como exemplo, uma dose de 45 mg JEVTANA exigiria 4,5 ml da mistura concentrado-solvente preparado seguindo o Passo 1.

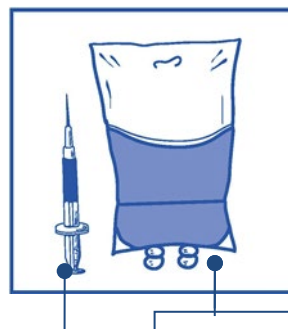
Como a espuma pode persistir na parede do frasco para injetáveis desta solução, após a sua preparação descrita no Passo 1, é preferível colocar a agulha da seringa ao meio da altura de extração.



Mistura concentrado-solvente 10 mg/ml

Passo 2.2

Injete num recipiente estéril sem PVC, contendo uma solução de glucose a 5% ou uma solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para perfusão. A concentração da solução de perfusão deve situar-se entre 0,10 mg/ml e 0,26 mg/ml.



Quantidade necessária de mistura concentrado-solvente

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

Passo 2.3

Retire a seringa e misture o conteúdo do saco ou frasco para perfusão manualmente usando movimentos rotativos.



Passo 2.4

Tal como acontece com todos os produtos parentéricos, a solução para perfusão resultante deve ser inspecionada visualmente antes da utilização. Como a solução para perfusão é sobressaturada, pode cristalizar ao longo do tempo. Nesse caso, a solução não pode ser utilizada e deve ser rejeitada.



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 JEVTANA.

JEVTANA 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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/676/001

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

Data da primeira autorização: 17 março 2011

Data da última renovação: 14 dezembro 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://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

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

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 objectivo 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

JEVTANA 60 mg concentrado e solvente para solução para perfusão
cabazitaxel

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

1 ml de concentrado contém 40mg de cabazitaxel.

Um frasco para injetáveis de 1,5ml de concentrado contém 60 mg cabazitaxel.

O frasco para injetáveis de concentrado (enchimento: 73,2 mg de cabazitaxel/1,83 ml) e o frasco para injetáveis de solvente (5,67 ml) contêm um sobre-excedente para compensar as perdas de líquido durante a preparação. Este sobre-enchimento garante que após a **diluição inicial com o conteúdo TOTAL do frasco para injetáveis de solvente**, a concentração de cabazitaxel é de 10 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes

Frasco para injetáveis de concentrado: polissorbato 80 e ácido cítrico;

Frasco para injetáveis de solvente: etanol 96% e água para preparações injetáveis.

Ver o Folheto Informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado e solvente para solução para perfusão.

1 frasco para injetáveis de 1,5 ml de concentrado e 1 frasco para injetáveis de 4,5 ml solvente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Frascos para injetáveis unidose.

ATENÇÃO: Requer dois passos de diluição. Consultar o Folheto Informativo antes de utilizar.

Para utilização intravenosa (perfusão) APÓS diluição final.

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

AGENTE CITOTÓXICO.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Ler o Folheto Informativo para a validade da solução diluída.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Não refrigerar.

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

Eliminar os produtos não utilizados de acordo com as exigências locais.

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/676/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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 para CONCENTRADO

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

JEVTANA 60 mg concentrado estéril
cabazitaxel

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Diluir com TODO o solvente fornecido.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,5 ml
10 mg/ml após a primeira diluição.

6. OUTRAS

Solução para perfusão IV após a diluição final (ver folheto informativo).
Contém um sobre-excedente.

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

RÓTULO DO FRASCO PARA INJECTAVEIS para SOLVENTE

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

SOLVENTE para JEVTANA

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Utilizar a **TOTALIDADE** do conteúdo para diluição (ver folheto informativo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

4,5 ml (etanol a 96% e água para preparações injetáveis).

6. OUTRAS

Este frasco para injetáveis contém um sobre-excedente.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o doente

JEVTANA 60 mg de concentrado e solvente 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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Estes incluem quaisquer efeitos secundários não listados neste folheto informativo. Ver secção 4.

O que contém este Folheto:

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

1. O que é JEV TANA e para que é utilizado

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

JEV TANA é utilizado no tratamento do 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 saber antes de utilizar JEV TANA

Não utilize JEV TANA

- se for alérgico (hipersensível) a cabazitaxel, a outros taxanos, ou ao polisorbato 80 ou a qualquer outro componente 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 JEV TANA se qualquer das situações indicadas se aplica a si. Se não tiver a certeza, consulte o seu médico antes de utilizar JEV TANA.

Advertências e precauções

Antes de cada tratamento com JEV TANA, 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 JEV TANA.

Informe imediatamente o seu médico se:

- tiver febre. Durante o tratamento com JEV TANA 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 JEV TANA 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 JEV TANA. Isto deve-se ao facto do JEV TANA 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 ou sintomas de problemas de fígado.
- se tiver qualquer aumento ou diminuição significativa no volume de urina diário
- tiver sangue na urina

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

Outros medicamentos e JEV TANA

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeira 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 JEV TANA funciona ou o JEV TANA pode afetar o modo de funcionamento de outros medicamentos. Nestes medicamentos incluem-se os seguintes:

- cetoconazole, 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 JEV TANA fale com o seu médico antes de tomar vacinas.

Gravidez, amamentação e fertilidade

JEV TANA não está indicado para utilização em mulheres.

Use preservativo durante a relação sexual se a sua companheira estiver ou puder ficar grávida. JEV TANA 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 JEV TANA 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.

JEVTANA contém etanol (álcool)

Este medicamento contém 573 mg de álcool (etanol) em cada frasco de solvente. A quantidade na dose deste medicamento é equivalente a menos de 11 ml de cerveja ou 5ml de vinho. A pequena quantidade de álcool neste medicamento não terá quaisquer efeitos perceptíveis. Caso sofra de alcoolismo, doença do fígado ou epilepsia, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

JEVTANA contém polissorbato 80 (E 433)

Este medicamento contém 1,56 g de polissorbato 80 em cada frasco com 60 mg de concentrado o que é equivalente a 1.04 g/mL. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia. Os polissorbatos podem ter um efeito no coração e na circulação sanguínea (por exemplo, batimento do coração irregular ou alterado, ou tensão arterial baixa).

3. Como utilizar JEV TANA

Instruções de utilização

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

- JEV TANA ser-lhe-á administrado por um médico ou uma enfermeira.
- JEV TANA tem de ser preparado (diluído) antes de ser administrado. Neste folheto é fornecida informação prática aos médicos, enfermeiras e farmacêuticos, sobre o manuseamento e administração de JEV TANA.
- JEV TANA 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 enfermeira.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, 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 secundários:

- febre (temperatura alta). Isto é muito 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 secundários 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 infeção)
- 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
- infeção do trato urinário
- falta de glóbulos brancos associada a febre e infeção
- sensação de adormecimento, formigueiro, 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

- infecções ou risco de infecções
- 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 frequente (pode afetar até 1 em cada 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 tiver sido previamente exposta a radioterapia (cistite devido a um fenómeno de hipersensibilidade a radiações)

Desconhecido (não pode ser calculado pelos dados disponíveis):

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

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar JEV TANA

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 dos frascos para injetáveis a seguir a VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C. Não refrigerar.

Informação sobre a conservação e prazo de utilização de JEV TANA, após ter sido diluído e estar pronto para utilização, é descrita na secção “**Informação prática para médicos ou profissionais de saúde sobre a preparação, administração e manuseamento de Jevtana**”.

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 JEVTANA

A substância ativa é cabazitaxel. Um ml de concentrado contém 40 mg de cabazitaxel. Um frasco para injetáveis de concentrado contém 60 mg de cabazitaxel.

Os outros componentes são polissorbato 80 e ácido cítrico no concentrado, e etanol a 96% e água para injetáveis no solvente (ver secção 2 “JEVTANA contém álcool”).

Nota: Quer o JEVTANA 60 mg/1,5 ml frasco para injetáveis de concentrado (volume de enchimento: 73,2 mg de cabazitaxel/1,83 ml) como o frasco para injetáveis de solvente (volume de enchimento: 5,67 ml) contêm um sobre-excedente para compensar as perdas de líquido durante a preparação. Este sobre-enchimento garante que após a diluição com o conteúdo **TOTAL** do solvente que o acompanha, há uma solução contendo 10 mg/ml cabazitaxel.

Qual o aspeto de JEVTANA e conteúdo da embalagem

JEVTANA é um concentrado e solvente para solução para perfusão (concentrado estéril).

O concentrado é uma solução viscosa transparente amarela ou amarela-acastanhada.

O solvente é uma solução transparente e incolor.

Uma embalagem de JEVTANA contém:

- Um frasco de vidro transparente para injetáveis unidose, com rolha de borracha cinzenta selada por uma capa de alumínio coberta com uma capa de plástico verde removível, contendo 1,5ml (volume nominal) de concentrado.
- Um frasco de vidro transparente unidose, fechado com uma rolha de borracha cinzenta selada por uma capa de alumínio dourada coberta com uma capa de plástico incolor removível, contendo 4,5 ml (volume nominal) de solvente.

Titular da autorização de introdução no mercado

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

Fabricante

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

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

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.,
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. Z.o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

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 <http://www.ema.europa.eu>

A informação seguinte destina-se apenas a médicos ou profissionais de saúde

INFORMAÇÃO PRÁTICA PARA MEDICOS OU PROFISSIONAIS DE SAÚDE SOBRE A PREPARAÇÃO, ADMINISTRAÇÃO E MANUSEAMENTO DE JEVTANA 60MG CONCENTRADO E SOLVENTE DE 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 JEVTANA 60 mg concentrado e solvente:

Não conservar acima dos 30°C.

Não refrigerar

Após abertura:

Os frascos para injetáveis de concentrado e solvente devem ser utilizados imediatamente. Se não forem utilizados imediatamente, as condições e prazo de conservação em uso são da responsabilidade do utilizaor. Do ponto de vista microbiológico, os dois passos do processo de diluição devem ser feitos em condições assépticas e controladas (ver abaixo “Precauções de preparação e administração”).

Após diluição inicial do concentrado de JEVTANA 60 mg com **todo** o conteúdo do frasco para injetáveis de solvente ficou demonstrada a estabilidade química e física em utilização durante 1 hora à temperatura ambiente.

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.

Dum 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 JEVTANA, 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, JEVTANA 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.

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

Diluir sempre o concentrado para solução para perfusão com **todo** o solvente fornecido antes de o adicionar às soluções para perfusão.

Passos de preparação:

Leia cuidadosamente esta secção na **TOTALIDADE** antes de misturar e diluir. JEVTANA requer **DUAS** diluições antes da administração. Siga as instruções de preparação fornecidas abaixo.

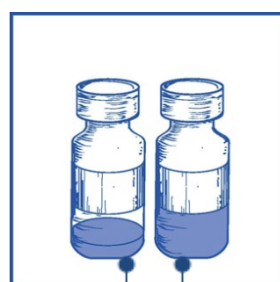
Nota: Quer o JEVTANA 60 mg/1,5 ml frasco para injetáveis de concentrado (volume de enchimento: 73,2 mg de cabazitaxel/1,83 ml) como o frasco para injetáveis de solvente (volume de enchimento: 5,67 ml) contêm um sobre-excedente para compensar as perdas de líquido durante a preparação. Este sobre-enchimento garante que após a diluição com o conteúdo **TOTAL** do solvente que o acompanha, há uma solução contendo 10 mg/ml cabazitaxel.

Os dois passos seguintes do processo de diluição devem ser realizados de uma forma asséptica para preparar a solução para perfusão.

Passo 1: Diluição inicial do concentrado para solução para perfusão com o solvente fornecido.

Passo 1.1

Inspeccionar o frasco para injetáveis de concentrado e o solvente fornecido. A solução concentrada e o solvente devem ser transparentes.

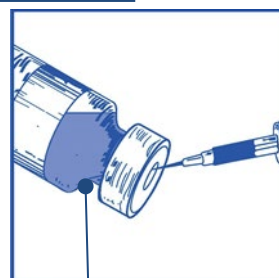


Frasco para injetáveis de concentrado (60 mg – 1,5 ml)

Frasco para injetáveis de solvente

Passo 1.2

Usando uma seringa com uma agulha, retire assepticamente **todo** o conteúdo do solvente fornecido invertendo parcialmente o frasco para injetáveis.



Frasco para injetáveis de solvente

Passo 1.3

Injete **todo** o conteúdo dentro do frasco para injetáveis correspondente de concentrado.

Para limitar a formação de espuma, tanto quanto possível, aquando da injeção do solvente, orientar a agulha para a superfície interna do frasco para injetáveis da solução de concentrado e injetar lentamente.

Após a reconstituição, a solução resultante contém 10 mg/ml de cabazitaxel.



Mistura concentrado-solvente 10 mg/ml

Frasco para injetáveis de solvente

Passo 1.4

Retire a seringa e a agulha e misture manualmente e com cuidado por inversões repetidas até à obtenção de uma solução transparente e homogênea. Pode levar aproximadamente 45 segundos.



Mistura concentrado-solvente 10 mg/ml

Passo 1.5

Deixe esta solução repousar durante cerca de 5 minutos e verificar, então, que a solução é homogênea e transparente.

É normal que a espuma persista após este período de tempo.



Mistura concentrado-solvente 10 mg/ml

A mistura concentrado-solvente resultante contém 10 mg/ml de cabazitaxel (pelo menos 6 ml de volume utilizável). A segunda diluição deve ser feita imediatamente (dentro de 1 hora), conforme descrito no Passo 2.

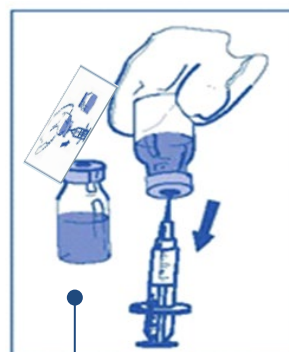
Pode ser necessário mais do que um frasco de mistura concentrado-solvente para administrar a dose prescrita.

Passo 2: Segunda diluição (final) para perfusão

Passo 2.1

Retirar assepticamente a quantidade necessária de mistura concentrado-solvente (10 mg/ml de cabazitaxel), com uma seringa graduada equipada com uma agulha. Como exemplo, uma dose de 45 mg JEVTANA exigiria 4,5 ml da mistura concentrado solvente preparado seguindo o Passo 1.

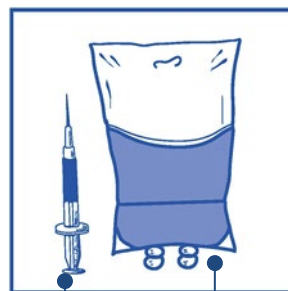
Como a espuma pode persistir na parede do frasco para injetáveis desta solução, após a sua preparação descrita no Passo 1, é preferível colocar a agulha da seringa ao meio da altura de extração.



Mistura concentrado-solvente 10 mg/ml

Passo 2.2

Injete num recipiente estéril sem PVC, contendo uma solução de glucose a 5% ou uma solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para perfusão. A concentração da solução de perfusão deve situar-se entre 0,10 mg/ml e 0,26 mg/ml.

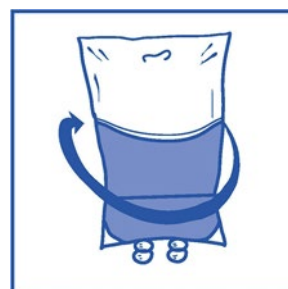


Quantidade necessária de mistura concentrado-solvente

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

Passo 2.3

Retire a seringa e misture o conteúdo do saco ou frasco para perfusão manualmente usando movimentos rotativos.



Passo 2.4

Tal como acontece com todos os produtos parentéricos, a solução para perfusão resultante deve ser inspecionada visualmente antes da utilização. Como a solução para perfusão está sobressaturada, pode cristalizar ao longo do tempo. Nesse caso, a solução não pode ser utilizada e deve ser rejeitada.



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 **Validade e precauções especiais de conservação** referida acima.

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

Modo de administração

JEVTANA 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.