

cabazitaxel

Bula para paciente

Solução Injetável

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

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cabazitaxel

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Concentrado para infusão:

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

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

USO INTRAVENOSO (IV)

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

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

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

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

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

**Excipientes: polissorbato 80 e ácido cítrico.

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

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

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

Cada frasco ampola do concentrado da solução para infusão contém:

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

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

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

**Excipientes: polissorbato 80 e ácido cítrico.

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

Este volume de envase foi estabelecido durante o desenvolvimento, e o excesso garante que após a adição de **TUDO** o

conteúdo do fraco-ampola do diluente (5,67 mL) ao frasco ampola do concentrado de 60 mg/1,5 mL de cabazitaxel, resulte em uma solução de pré-mistura de 10 mg/mL de cabazitaxel.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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

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

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

cabazitaxel não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- Pacientes com histórico de reações alérgicas severas ao cabazitaxel ou outras drogas formuladas com polissorbato 80;
- Pacientes cuja contagem do número de neutrófilos (quantidade de tipo de célula branca do sangue) seja $< 1.500/\text{mm}^3$;
- Pacientes com redução severa da função do fígado [bilirrubina total $> 3 \times \text{LSN}$ (limite superior da normalidade)];
- Uso concomitante com a vacina contra a febre amarela.

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

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

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Supressão da medula óssea (diminuição da produção de células sanguíneas)

Pode ocorrer supressão da medula óssea manifestada como neutropenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue), anemia (diminuição de glóbulos vermelhos no sangue), trombocitopenia (diminuição de plaquetas no sangue) ou pancitopenia [(diminuição global de elementos celulares do sangue (glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas)] (vide informações adicionais abaixo de precauções na neutropenia e anemia).

Neutropenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue)

Pacientes tratados com cabazitaxel podem receber profilaxia de G-CSF (fator de estimulação de colônias de granulócitos) para reduzir o risco ou administrar complicações decorrentes de neutropenia (neutropenia acompanhada de febre, neutropenia prolongada ou infecção neutropênica).

A profilaxia primária com G-CSF deve ser considerada em pacientes com perfil de elevado risco clínico (idade > 65 anos, debilitado, episódios anteriores de neutropenia acompanhada de febre, extenso recebimento prévio de radiação, estado nutricional ruim ou outras comorbidades graves) que os predispõem ao aumento das complicações da neutropenia prolongada.

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

Neutropenia é a reação adversa mais comum de cabazitaxel (vide item “8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”). A monitorização da contagem do sangue total é essencial, com frequência semanal, durante o primeiro ciclo e antes de cada ciclo de tratamento subsequente, de modo que a dosagem possa ser ajustada, se necessário. (vide “Como devo usar este medicamento?”).

A dose deve ser reduzida em caso de neutropenia acompanhada de febre ou neutropenia prolongada, apesar de tratamento apropriado (vide item “6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”).

O tratamento deve ser reiniciado somente quando os neutrófilos recuperarem o nível $\geq 1.500/\text{mm}^3$ (vide item “3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”).

Reações alérgicas

Todos os pacientes devem receber pré-medicação antes do início da administração de cabazitaxel (vide item “6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”). Os pacientes devem ser rigorosamente monitorizados para reações alérgicas, especialmente durante a primeira e segunda administração. Reações alérgicas podem ocorrer em poucos minutos após o início da administração de cabazitaxel; portanto, recursos e equipamentos para o tratamento de pressão baixa e broncoespasmo (contração dos brônquios levando a chiado no peito) devem estar disponíveis. Reações severas podem ocorrer e podem incluir erupções na pele/vermelhidão generalizadas, pressão baixa e broncoespasmo. Reações alérgicas severas requerem descontinuação imediata do cabazitaxel e terapia apropriada. Pacientes com histórico de reações alérgicas severas após uso de cabazitaxel não devem receber o medicamento novamente (vide item “3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”).

Sintomas do aparelho gastrointestinal

Pacientes que apresentarem diarreia após administração de cabazitaxel devem ser tratados com medicação antidiarreica comumente utilizada. Medidas apropriadas devem ser tomadas para reidratar os pacientes. Retardo no tratamento ou redução da dose pode ser necessária para diarreia de grau ≥ 3 (vide item “6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”). Pacientes que apresentarem náusea ou vômito devem ser tratados com medicamentos comumente utilizados contra estes males.

Casos de hemorragia e perfuração gastrointestinal, íleo paralítico, colite, incluindo casos fatais foram relatados em pacientes tratados com cabazitaxel. Os pacientes com maior risco de desenvolvimento de complicações gastrointestinais: pacientes com neutropenia, idosos, sob uso concomitante de AINE, em terapia antiplaquetária ou anticoagulante e pacientes com histórico de radioterapia pélvica, doença gastrointestinal, tais como ulceração e sangramento gastrointestinal, devem ser cuidadosamente observados.

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

Neuropatia periférica (doença que afeta os nervos periféricos)

Casos de neuropatia periférica, neuropatia sensorial periférica [por exemplo, parestesias (sensação anormal como ardor, formigamento e coceira, percebidos na pele e sem motivo aparente), disestesias (enfraquecimento ou perda de algum dos sentidos, esp. do tato)] e neuropatia motora periférica foram observados em pacientes que receberam cabazitaxel. Você deve informar o seu médico se sentir dor, ardor, formigamento, dormência ou fraqueza.

Anemia

Anemia foi observada em pacientes que receberam cabazitaxel (vide item “8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”). Hemoglobina e hematócrito devem ser verificados antes do tratamento com cabazitaxel e se o paciente apresenta sinais ou sintomas de anemia ou perda de sangue. Recomenda-se precaução em pacientes com hemoglobina <10 g/dL e medidas apropriadas devem ser tomadas, se clinicamente indicado.

Distúrbios dos rins

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

Distúrbios urinários

Cistite (inflamação na bexiga) devido ao fenômeno de *radiation recall* (processo inflamatório agudo geralmente confinado a área submetidas previamente à radioterapia e que aumentam quando agentes quimioterápicos são administrados após a radioterapia) foi relatada com a terapia com cabazitaxel em pacientes que receberam anteriormente radioterapia pélvica e regime contendo docetaxel (vide item “8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”). Devem ser iniciadas medidas apropriadas. Pode ser necessário interromper ou descontinuar a terapia com cabazitaxel.

Uma hidratação adequada deve ser assegurada durante todo o tratamento com cabazitaxel. Você deve informar o seu

médico sobre qualquer alteração significativa no volume urinário diário.

Distúrbios respiratórios

Pneumonia intersticial/pneumonite [(doença que afeta o parênquima pulmonar), doença intersticial pulmonar (doença que leva a um acometimento difuso dos pulmões, com inflamação e cicatrização progressiva) e síndrome da angústia respiratória aguda (insuficiência respiratória grave)] foram relatadas e podem estar associadas com desfecho fatal (vide item “8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”).

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

Arritmias cardíacas

Foram relatadas arritmias cardíacas (descompasso dos batimentos do coração), mais frequentemente taquicardia (aceleração do ritmo cardíaco) e fibrilação atrial (o ritmo cardíaco é geralmente irregular e rápido) (vide item “8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”).

Gravidez e amamentação

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

Não existem dados do uso de cabazitaxel em mulheres grávidas. Em estudos pré-clínicos em animais, o cabazitaxel foi tóxico ao embrião e ao feto, e foi abortivo em exposições significativamente menores do que aquelas esperadas no nível de dose recomendada para humanos. O cabazitaxel atravessa a barreira placentária. cabazitaxel não é recomendado durante a gravidez.

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

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

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

Homens: use preservativo durante o sexo se sua parceira estiver grávida ou puder engravidar. cabazitaxel pode estar presente no seu sêmen e afetar o feto. Não é aconselhado ter filhos durante e até 4 meses após o tratamento. Antes do tratamento com cabazitaxel, procure orientação sobre a conservação do esperma porque cabazitaxel pode alterar a fertilidade masculina.

Populações especiais

Pacientes idosos

Pacientes idosos (≥ 65 anos de idade) podem estar mais sujeitos a apresentar certas reações adversas, incluindo neutropenia ou neutropenia acompanhada de febre (vide item “8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”).

Pacientes com redução da função do fígado

cabazitaxel é extensivamente metabolizado no fígado.

cabazitaxel é contraindicado em pacientes com redução grave da função do fígado (bilirrubina total $> 3 \times$ LSN) (vide item “3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”)

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

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

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

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento

O metabolismo de cabazitaxel é modificado pela administração concomitante de substâncias conhecidas como **fortes inibidores** (ex: cetoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) ou **fortes indutores** (ex: rifampicina, carbamazepina ou fenitoína) da enzima CYP3A. Portanto, a **coadministração de cabazitaxel com fortes inibidores da enzima CYP3A deve ser evitada**. No entanto, se esta coadministração não puder ser evitada, um monitoramento cuidadoso quanto à toxicidade e uma redução da dose do cabazitaxel devem ser considerados.

A coadministração com **fortes indutores** da CYP3A deve ser também evitada, uma vez que podem diminuir a exposição do cabazitaxel.

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

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

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

Medicamento-alimento

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

Medicamento-exames laboratoriais e não-laboratoriais

Baseado nos resultados dos estudos realizados com o medicamento, não há evidências de quaisquer interações de cabazitaxel com exames laboratoriais e não-laboratoriais.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

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

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

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

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

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

Estabilidade da solução após diluição inicial no frasco ampola

Após diluição inicial do concentrado de cabazitaxel 40 mg/1,0 mL ou 60 mg/1,5 mL com o diluente que acompanha o produto, em condições assépticas e sob responsabilidade do profissional de saúde, a mistura concentrado-diluente resultante deve ser utilizada imediatamente para evitar contaminação microbológica (por bactérias, vírus e fungos), sendo

que sua estabilidade física e química foi demonstrada por até 1 hora e 30 minutos se armazenada em temperatura ambiente.

Estabilidade da solução após diluição final na bolsa de infusão

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

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

Características do medicamento

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

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

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

A duração do tratamento com cabazitaxel depende da resposta de cada paciente ao tratamento, bem como dos eventos adversos decorrentes do tratamento relatados pelo paciente. Esses fatores serão avaliados periodicamente pelo médico.

Converse com o seu médico caso você tenha questionamentos sobre a duração apropriada do seu tratamento.

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

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

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

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

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

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

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

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

Estudos Clínicos

A segurança de cabazitaxel em associação com prednisona ou prednisolona foi avaliada em um estudo clínico de Fase III, realizado com pacientes com câncer de próstata com metástase resistente à castração (que não responde ao tratamento hormonal). Os pacientes receberam uma duração mediana de 6 ciclos de cabazitaxel ou 4 de mitoxantrona.

As reações adversas muito comuns ($\geq 10\%$) de grau 1 – 4 foram anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, diarreia, cansaço, náusea, vômito, prisão de ventre, fraqueza, dor abdominal, sangue na urina, dor nas costas, anorexia, neuropatia periférica (incluindo neuropatia periférica sensorial e motora), febre, falta de ar, alteração ou diminuição do paladar, tosse, dor nas articulações e perda de cabelo.

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

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

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

Tabela 1 – Incidência de reações adversas relatadas e anormalidades hematológicas (relacionadas ao sangue) em pacientes recebendo cabazitaxel em associação com prednisona e pacientes recebendo mitoxantrona em associação com prednisona

	cabazitaxel 25 mg/m ² a cada 3 semanas em associação com prednisona 10 mg diariamente n=371		mitoxantrona 12 mg/m ² a cada 3 semanas em associação com prednisona 10 mg diariamente n=371	
Sistema corporal / Termo preferido	Todos os graus n (%)	Graus 3/4 n (%)	Todos os graus n (%)	Graus 3/4 n (%)
Distúrbios do sangue e sistema linfático				
Anemia (diminuição de glóbulos vermelhos no sangue) ^a	361 (97,3%)	39 (10,5%)	302 (81,4%)	18 (4,9%)
Leucopenia (diminuição de glóbulos brancos no sangue) ^a	355 (95,7%)	253 (68,2%)	343 (92,5%)	157 (42,3%)
Neutropenia (diminuição de glóbulos brancos, que são importantes no combate à infecção) ^a	347 (93,5%)	303 (81,7%)	325 (87,6%)	215 (58,0%)
Trombocitopenia (diminuição de plaquetas no sangue, o que pode resultar em risco de hemorragia) ^a	176 (47,4%)	15 (4%)	160 (43,1%)	6 (1,6%)
Neutropenia acompanhada de febre	---	28 (7,5%)	---	5 (1,3%)
Distúrbios gastrointestinais				
Diarreia	173 (46,6%)	23 (6,2%)	39 (10,5%)	1 (0,3%)
Náusea	127 (34,2%)	7 (1,9%)	85 (22,9%)	1 (0,3%)
Vômito	84 (22,6%)	7 (1,9%)	38 (10,2%)	0
Prisão de ventre	76 (20,5%)	4 (1,1%)	57 (15,4%)	2 (0,5%)
Dor abdominal (dor ou desconforto no estômago)	43 (11,6%)	7 (1,9%)	13 (3,5%)	0
Dispepsia (má digestão)	25 (6,7%)	0	6 (1,6%)	0
Dor abdominal superior	20 (5,4%)	0	5 (1,3%)	0
Hemorroida	14 (3,8%)	0	3 (0,8%)	0

Refluxo gastroesofágico (refluxo de conteúdo do estômago para o esôfago, normalmente ácido, provocando queimação)	12 (3,2%)	0	3 (0,8%)	0
Sangramento retal	8 (2,2%)	2 (0,5%)	4 (1,1%)	0
Boca seca	8 (2,2%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0
Distensão abdominal	5 (1,3%)	1 (0,3%)	3 (0,8%)	0
Distúrbios gerais				
Cansaço	136 (36,7%)	18 (4,9%)	102 (27,5%)	11 (3,0%)
Fraqueza	76 (20,5%)	17 (4,6%)	46 (12,4%)	9 (2,4%)
Febre	45 (12,1%)	4 (1,1%)	23 (6,2%)	1 (0,3%)
Inflamação de mucosa	22 (5,9%)	1 (0,3%)	10 (2,7%)	1 (0,3%)
Dor	20 (5,4%)	4 (1,1%)	18 (4,9%)	7 (1,9%)
Dor no peito	9 (2,4%)	2 (0,5%)	6 (1,6%)	1 (0,3%)
Edema	7 (1,9%)	1 (0,3%)	2 (0,5%)	0
Calafrios	6 (1,6%)	0	3 (0,8%)	0
Mal-estar	5 (1,3%)	0	3 (0,8%)	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (cartilagens)				
Dor nas costas	60 (16,2%)	14 (3,8%)	45 (12,1%)	11 (3,0%)
Dor nas articulações	39 (10,5%)	4 (1,1%)	31 (8,4%)	4 (1,1%)
Dor nas extremidades	30 (8,1%)	6 (1,6%)	27 (7,3%)	4 (1,1%)
Espasmos musculares (contrações súbitas e involuntárias do músculo)	27 (7,3%)	0	10 (2,7%)	0
Mialgia (dor muscular)	14 (3,8%)	1 (0,3%)	10 (2,7%)	0
Dor torácica musculoesquelética	11 (3%)	1 (0,3%)	10 (2,7%)	0
Dor no flanco (a área do corpo entre as costelas e os quadris)	7 (1,9%)	3 (0,8%)	2 (0,5%)	0
Distúrbios do metabolismo e nutricionais				
Anorexia (perda do apetite)	59 (15,9%)	3 (0,8%)	39 (10,5%)	3 (0,8%)
Desidratação	18 (4,9%)	8 (2,2%)	10 (2,7%)	3 (0,8%)
Hiperglicemia (aumento na taxa de açúcar no sangue)	4 (1,1%)	3 (0,8%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Hipocalemia (redução dos níveis de potássio no sangue)	4 (1,1%)	2 (0,5%)	3 (0,8%)	0
Distúrbios psiquiátricos				
Ansiedade	11 (3%)	0	4 (1,1%)	0
Estado confusional (confusão mental)	5 (1,3%)	0	4 (1,1%)	3 (0,8%)
Distúrbios dos rins e do trato urinário				
Sangue na urina	62 (16,7%)	7 (1,9%)	14 (3,8%)	2 (0,5%)
Dificuldade para urinar	25 (6,7%)	0	5 (1,3%)	0
Dificuldade em controlar a urina	9 (2,4%)	0	1 (0,3%)	0
Insuficiência renal aguda (doença renal na qual você tem pouca ou nenhuma urina)	8 (2,2%)	6 (1,6%)	0	0
Cólica renal (dor súbita grave nas costas, que pode ser causada por pedras nos rins)	5 (1,3%)	1 (0,3%)	0	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino				
Falta de ar	44 (11,9%)	5 (1,3%)	17 (4,6%)	3 (0,8%)
Tosse	40 (10,8%)	0	22 (5,9%)	0

Dor orofaríngea	13 (3,5%)	0	10 (2,7%)	0
Infecção do trato respiratório superior	10 (2,7%)	0	5 (1,3%)	0
Pneumonia (infecção pulmonar grave)	9 (2,4%)	6 (1,6%)	2 (0,5%)	2 (0,5%)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Perda de cabelo	37 (10,0%)	0	18 (4,9%)	0
Pele seca	9 (2,4%)	0	4 (1,1%)	0
Eritema (vermelhidão na pele)	5 (1,3%)	0	2 (0,5%)	0
Infecções				
Infecção do trato urinário	27 (7,3%)	4 (1,1%)	11 (3,0%)	3 (0,8%)
Gripe	11 (3%)	0	6 (1,6%)	1 (0,3%)
Cistite (inflamação da mucosa da bexiga)	10 (2,7%)	1 (0,3%)	5 (1,3%)	1 (0,3%)
Celulite infecciosa (infecção bacteriana da pele)	6 (1,6%)	2 (0,5%)	3 (0,8%)	3 (0,8%)
Herpes zoster (doença viral caracterizada por erupções cutâneas dolorosas com bolhas e que afeta uma área de pele)	5 (1,3%)	0	3 (0,8%)	0
Candidíase (infecção causada pelo fungo Candida e pode afetar a pele e órgãos genitais)	4 (1,1%)	0	2 (0,5%)	0
Distúrbios do sistema nervoso				
Alteração ou diminuição do paladar	41 (11,1%)	0	15 (4,0%)	0
Neuropatia periférica (doença que afeta os nervos periféricos)	30 (8,1%)	2 (0,5%)	4 (1,1%)	1 (0,3%)
Tontura	30 (8,1%)	0	21 (5,7%)	2 (0,5%)
Dor de cabeça	28 (7,5%)	0	19 (5,1%)	0
Neuropatia sensorial periférica (sensação anormal ou perda de sensação ou dor nas mãos e pés)	20 (5,4%)	1 (0,3%)	5 (1,3%)	0
Parestesia (sensação anormal como ardor, formigamento e coceira, percebidos na pele e sem motivo aparente)	17 (4,6%)	0	12 (3,2%)	0
Letargia (sensação de cansaço, fadiga ou falta de energia)	5 (1,3%)	1 (0,3%)	3 (0,8%)	1 (0,3%)
Hipoestesia (perda ou diminuição de sensibilidade em determinada região do organismo)	5 (1,3%)	0	3 (0,8%)	0
Distúrbios oculares				
Conjuntivite (inflamação ou infecção do olho)	5 (1,3%)	0	2 (0,5%)	0
Lacrimação aumentada	5 (1,3%)	0	4 (1,1%)	0
Distúrbios do ouvido e labirinto				
Zumbido no ouvido	5 (1,3%)	0	2 (0,5%)	0
Distúrbios cardíacos				
Taquicardia (aceleração do ritmo cardíaco)	6 (1,6%)	0	0	0
Fibrilação atrial (tipo de arritmia cardíaca, na qual ritmo cardíaco é geralmente irregular e rápido)	4 (1,1%)	2 (0,5%)	3 (0,8%)	1 (0,3%)
Distúrbios vasculares				
Hipotensão (pressão baixa)	20 (5,4%)	2 (0,5%)	9 (2,4%)	1 (0,3%)

Trombose venosa profunda (formação ou presença de um coágulo sanguíneo dentro de uma veia)	8 (2,2%)	7 (1,9%)	5 (1,3%)	3 (0,8%)
Hipertensão (pressão arterial alta)	6 (1,6%)	1 (0,3%)	5 (1,3%)	1 (0,3%)
Hipotensão ortostática (queda súbita de pressão arterial quando um indivíduo assume a posição ereta)	5 (1,3%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0
Ondas de calor	5 (1,3%)	0	2 (0,5%)	0
Investigacionais				
Diminuição de peso	32 (8,6%)	0	28 (7,5%)	1 (0,3%)
Aumento de aspartato aminotransferase (aumento de enzimas produzidas pelo fígado)	4 (1,1%)	0	3 (0,8%)	1 (0,3%)
Aumento de transaminase (aumento de enzimas produzidas pelo fígado)	4 (1,1%)	0	1 (0,3%)	0
^a Baseado em valores laboratoriais				

Descrição das reações adversas selecionadas:

Distúrbios gerais e condições no local da administração

Inchaço nas extremidades do corpo foi observado com incidência de 9,2% em todos os graus e em uma incidência de 0,5% e 0,3% em grau ≥ 3 no grupo do cabazitaxel e no grupo da mitoxantrona, respectivamente.

Foi observada dor com incidência de 5,4% e 4,9% em todos os graus e 1,1% e 1,9% nos graus ≥ 3 no grupo do cabazitaxel e no grupo da mitoxantrona, respectivamente.

Neutropenia e eventos clínicos associados

Incidência de neutropenia grau ≥ 3 baseada em dados laboratoriais foi de 81,7%. As incidências de reações adversas grau ≥ 3 de neutropenia clínica e neutropenia acompanhada de febre foram respectivamente 21,3% e 7,5%. Neutropenia foi a reação adversa mais comum levando à descontinuação da droga (2,4%). Complicações relacionadas à neutropenia incluíram infecções neutropênicas (0,5%), sepse neutropênica (infecção generalizada associada com diminuição dos neutrófilos na corrente sanguínea) (0,8%) e choque séptico [(pressão baixa associada à infecção generalizada; trata-se de uma forma mais grave de sepse) (1,1%)], que em alguns casos resultou em desfecho fatal.

O uso de G-CSF demonstrou limitar a incidência e severidade da neutropenia (vide item “4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?”).

Distúrbios do coração e arritmias

Todos os graus de eventos relacionados a distúrbios do coração foram mais comuns no grupo do cabazitaxel, no qual 6 pacientes (1,6%) apresentaram arritmias cardíaca de grau ≥ 3 . A incidência de taquicardia no grupo do cabazitaxel foi de 1,6%, nenhuma de grau ≥ 3 . A incidência de fibrilação atrial (tipo de arritmia cardíaca, na qual o ritmo cardíaco é geralmente irregular e rápido) foi de 1,1% no grupo do cabazitaxel.

Distúrbios nos rins e do trato urinário

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

Em estudo, foi observada hematuria (sangue na urina) em todos os graus em 20,8%. Causas diversas, como a progressão da doença, instrumentação, infecção ou terapia de anticoagulação/AINE (anti-inflamatório) /aspirina foram identificados em quase dois terços dos casos.

Distúrbios do aparelho digestivo

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

Distúrbios respiratórios

Casos de pneumonia intersticial/pneumonite (doença que afeta o parênquima pulmonar), doença intersticial pulmonar (doença que leva a um acometimento difuso dos pulmões, com inflamação e cicatrização progressiva) e síndrome da angústia respiratória aguda (insuficiência respiratória grave), incluindo casos com desfecho fatal foram relatados (vide item “4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Advertências e Precauções”).

Investigações

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

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

Pacientes idosos

As seguintes reações adversas foram relatadas em taxas $\geq 5\%$ mais elevadas em pacientes com 65 anos ou mais em comparação a pacientes mais jovens: cansaço (40,4% vs 29,8%), neutropenia clínica (24,2% vs 17,6%), fraqueza (23,8% vs 14,5%), febre (14,6% vs 7,6%), tontura (10,0% vs 4,6%), infecção do trato urinário (9,6% vs 3,1%) e desidratação (6,7% vs 1,5%), respectivamente.

A incidência das seguintes reações adversas grau ≥ 3 foi mais elevada em pacientes ≥ 65 anos em comparação a pacientes mais jovens: neutropenia baseada em anormalidades laboratoriais (86,3% vs 73,3%), neutropenia clínica (23,8% vs 16,8%) e neutropenia acompanhada de febre (8,3% vs 6,1%) (vide item “4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?”).

Dos 595 pacientes tratados com cabazitaxel 25 mg/m² com câncer de próstata em estudo específico, 420 pacientes tinham 65 anos ou mais. As reações adversas relatadas em taxas de pelo menos 5% mais elevada em pacientes com 65 anos de idade ou mais em comparação com pacientes mais jovens foram diarreia (42,9% vs 32,6%), fadiga (30,2% vs 19,4%), astenia (fraqueza) (22,4% vs 13,1%), constipação (prisão de ventre) (20,2% vs 12,6%), neutropenia clínica [diminuição do número de neutrófilos (células sanguíneas) (12,9% vs 6,3%)], neutropenia febril [febre acompanhada por uma redução significativa no número de neutrófilos (11,2% vs 4,6%)] e dispneia [falta de ar (9,5% vs 3,4%)].

Experiência Pós-Comercialização

Distúrbios renais e urinários

Cistite (inflamação na bexiga) devido ao fenômeno *radiation recall* (processo inflamatório geralmente confinado a áreas submetidas previamente à radioterapia e que aumentam quando agentes quimioterápicos são administrados após a radioterapia) foi relatada com frequência incomum (vide item “4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? – Advertências e Precauções”).

Atenção: este produto é um medicamento novo, e embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico.

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

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

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

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. M.S.: 1.0043.1196

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

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

Fabricado e Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

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

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira



CENTRAL DE ATENDIMENTO
www.eurofarma.com
euroatende@eurofarma.com
0800-704-3876



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/12/2016	2550663/16-3	10459 – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VP	Solução injetável 60 mg/1,5mL
12/05/2017	0872668/17-0	10452 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Solução injetável 60 mg/1,5mL
30/11/2019	1130440/18-5	10452 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8.8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres legais	VP	Solução injetável 60 mg/1,5mL
15/07/2020	2290636/20-3	10450 - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2019	2293017/19-5	Inclusão de nova apresentação	06/04/2020	Identificação 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Dizeres legais	VP	Solução injetável 60 mg/1,5mL e 40 mg/1,0mL
			03/06/2019	0496353/19-9	Substituição de local de fabricação de medicamento estéril	15/06/2020			
23/03/2021	1116266/21-0	10450 - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VP	Solução injetável 60 mg/1,5mL e 40 mg/1,0mL
07/11/2022	4912734/22-5	10450 - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres legais	VP	Solução injetável 60 mg/1,5mL e 40 mg/1,0mL
Não aplicável	Não aplicável	10450 - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? Dizeres Legais	VP	Solução injetável 60 mg/1,5mL e 40 mg/1,0mL