

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cabazitaxel EVER Pharma 10mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de concentrado para solução para perfusão contém cabazitaxel monohidratado ou anidro equivalente a 10 mg de cabazitaxel.

Cada frasco de 4.5 ml de concentrado para solução para perfusão contém cabazitaxel monohidratado ou anidro equivalente a 45 mg de cabazitaxel.

Cada frasco de 5 ml de concentrado para solução para perfusão contém cabazitaxel monohidratado ou anidro equivalente a 50 mg de cabazitaxel.

Cada frasco de 6 ml de concentrado para solução para perfusão contém cabazitaxel monohidratado ou anidro equivalente a 60 mg de cabazitaxel.

Cabazitaxel EVER Pharma 10mg/ml concentrado para solução para perfusão contém um sobre-excedente. Este sobre-excedente garante que há um volume extraível de 4.5 ml, 5ml ou 6 ml contendo 10 mg/ml de cabazitaxel.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 197.5 mg de etanol.

Cada frasco de 4.5 ml de concentrado contém 888.8 mg de etanol (19.75% w/v).

Cada frasco de 5 ml de concentrado contém 987.5 mg de etanol (19.75% w/v).

Cada frasco de 6 ml de concentrado contém 1.185 mg de etanol (19.75% w/v).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado esterilizado).

O concentrado é uma solução viscosa clara ligeiramente amarela.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Pré-medicação

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

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

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

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

Posologia

A dose recomendada de Cabazitaxel EVER Pharma 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
Neutropenia febril ou infeção neutropénica	Adiar o tratamento até melhoria ou resolução e até a contagem de neutrófilos ser >1.500 células/mm ³ e em seguida reduzir a dose de cabazitaxel de 25 mg/m ² para 20 mg/m ² .
Diarreia de grau ≥ 3 ou diarreia persistente apesar de tratamento apropriado, incluindo reposição eletrolítica e de fluidos	Adiar o tratamento até melhoria ou resolução e em seguida reduzir a dose de cabazitaxel de 25 mg/m ² para 20 mg/m ² .
Neuropatia periférica de grau ≥ 2	Adiar o tratamento até melhoria e em seguida reduzir a dose de cabazitaxel de 25 mg/m ² para 20 mg/m ² .

Se os doentes continuarem a apresentar alguma destas reações com a dose de 20 mg/m², pode ser considerada uma redução adicional da dose para 15 mg/m² ou a descontinuação de Cabazitaxel EVER Pharma. 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 $>1,5$ até $\leq 1,5$ x Limite Superior Normal (LSN) ou $AST > 1,5$ x LSN), deve ser reduzida para $20\text{mg}/\text{m}^2$. 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 $15\text{mg}/\text{m}^2$. Se o tratamento contemplar doentes com compromisso hepático moderado, a dose de cabazitaxel não deve exceder os $15\text{mg}/\text{m}^2$. 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 necessário ajuste de dose em doentes com afeção renal, que não necessitem de hemodiálise. Os doentes em fase terminal de doença renal (depuração de creatinina $\text{CLCR} < 15\text{ mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$), 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 Cabazitaxel EVER Pharma na população pediátrica.

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

Modo de administração

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

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

Cabazitaxel EVER Pharma 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, ou ao polisorbato 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 $>3\times$ LSN).
- Vacinação concomitante com vacina da febre amarela (ver secção 4.5)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações de hipersensibilidade

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

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

Doentes com reação de hipersensibilidade devem interromper o tratamento com Cabazitaxel EVER Pharma (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 anti-diarreicos 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 anti-plaquetária 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, diastesia) e neuropatia periférica motora em doentes tratados com cabazitaxel. Os doentes a fazer tratamento com cabazitaxel devem ser aconselhados a informar o seu médico, antes de continuarem o tratamento, se sentiram sintomas de neuropatia tais como dor, sensação de queimadura, formiguelo, adormecimento ou fraqueza. Os médicos devem avaliar a presença ou agravamento de neuropatia antes de cada tratamento. O tratamento deve ser adiado até melhoria dos sintomas. A dose de cabazitaxel deve ser reduzida de 25 mg/m^2 para 20 mg/m^2 em caso de neuropatia periférica persistente de grau ≥ 2 (ver secção 4.2).

Anemia

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

Risco de insuficiência renal

Foram notificadas complicações renais associadas a 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 $\geq \text{CTCAE 4.0}$ Grau 3.

Doenças respiratórias

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

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

Risco de arritmias cardíacas

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

Idosos

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 Cabazitaxel EVER Pharma é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (bilirrubina total $> 3x$ LSN) (ver secções 4.3 e 5.2).

A dose deve ser reduzida para doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total > 1 até $\leq 1,5 x$ LSN ou AST $> 1,5 x$ 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 197.5 mg de etanol por ml.

Frasco de 4.5 ml

Este medicamento contém 888.8 mg de álcool (etanol) em cada frasco. A quantidade de 4.5 ml neste medicamento é equivalente a 22.5 ml de cerveja ou 9.4 ml de vinho.

Frasco de 5 ml

Este medicamento contém 987.5 mg de álcool (etanol) em cada frasco. A quantidade de 5 ml neste medicamento é equivalente a 25 ml de cerveja ou 10.4 ml de vinho.

Frasco de 6 ml

Este medicamento contém 1185 mg de álcool (etanol) em cada frasco. A quantidade de 6 ml neste medicamento é equivalente a 30 ml de cerveja ou 12.5 ml de vinho.

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

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 é recomendado durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar métodos contraceptivos.

Amamentação

Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram haver excreção do cabazitaxel e dos seus metabolitos no leite (ver secção 5.3) Não deve ser excluído o risco para a criança amamentada.

Cabazitaxel não deve ser usado durante a amamentação.

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 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.

Devido a potenciais efeitos no espermatozoide e à exposição potencial através do sêmen, os homens tratados com cabazitaxel devem usar meios contraceptivos eficazes durante o tratamento e recomenda-se a sua utilização até 6 meses após a última dose de cabazitaxel. Devido à exposição potencial através do sêmen, os homens tratados com cabazitaxel devem evitar o contacto de outras pessoas com o sêmen durante o tratamento. 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 pode influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas dado que pode causar fadiga e tonturas. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas se apresentarem estas reações adversas durante o tratamento.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de cabazitaxel em associação com prednisona ou prednisolona foi avaliada em 371 doentes com carcinoma da próstata metastizado resistente à castração que foram tratados com 25 mg/m² de cabazitaxel em administração única de três em três semanas num estudo de fase III, controlado, aberto e aleatorizado. Os doentes receberam uma mediana de 6 ciclos de cabazitaxel.

As reações adversas que ocorreram com mais frequência (≥10%), em todos os graus foram anemia (97,3%), leucopenia (95,6%), neutropenia (93,5%) trombocitopenia (47,4%) e diarreia (46,6%).

As reações adversas de grau ≥3 que ocorreram com mais frequência (≥5%) no grupo cabazitaxel foram neutropenia (81,7%), leucopenia (68,2%), anemia (10,5%), neutropenia febril (7,5%) e diarreia (6,2%).

A descontinuação do tratamento devido a reações adversas ocorreu em 68 doentes (18,3%) a receber cabazitaxel. A reação adversa mais comum que levou à descontinuação de cabazitaxel foi a 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 (≥1/10), frequentes (≥1/100 a <1/10), pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100), raros (≥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 no estudo TROPIC (n=371)

Classes de sistema de órgãos	Reação Adversa	Todos os graus n (%)		Grau ≥3 n (%)
		Muito frequente	Frequente	

	Choque séptico		4 (1,1)	4 (1,1)
	Sépsis		4 (1,1)	4 (1,1)
	Celulite		6 (1,6)	2 (0,5)
	Infeção do trato urinário		27 (7,3)	4 (1,1)
	Gripe		11 (3)	0
	Cistite		10 (2,7)	1 (0,3)
	Infeção das vias respiratórias superiores		10 (2,7)	0
	Herpes zoster		5 (1,3)	0
	Candidíase		4 (1,1)	0
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia ^{a*}	347 (93,5)		303 (81,7)
	Anemia ^a	361 (97,3)		39 (10,5)
	Leucopenia ^a	355 (95,7)		253 (68,2)
	Trombocitopenia ^a	176 (47,4)		15 (4)
	Neutropenia Febril		28 (7,5)	28 (7,5)
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade		5 (1,3)	0
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia	59 (15,9)		3 (0,8)
	Desidratação		18 (4,9)	8 (2,2)
	Hiperglicémia		4 (1,1)	3 (0,8)
	Hipocaliémia		4 (1,1)	2 (0,5)
Perturbações do foro psiquiátrico	Ansiedade		11 (3)	0
	Estado confusional		5 (1,3)	0
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia	41 (11,1)		0
	Neuropatia periférica		30 (8,1)	2 (0,5)
	Neuropatia sensitiva periférica		20 (5,4)	1 (0,3)
	Tonturas		30 (8,1)	0
	Cefaleia		28 (7,5)	0
	Parestesia		17 (4,6)	9
	Letargia		5 (1,3)	1 (0,3)
	Hipostesia		5 (1,3)	0
	Ciática		4 (1,1)	1 (0,3)
Afeções oculares	Conjuntivite		5 (1,3)	0
	Hipersecreção lacrimal		5 (1,3)	0
Afeções do ouvido e do labirinto	Zumbidos		5 (1,3)	0
	Vertigem		5 (1,3)	0
Cardiopatias*	Fibrilhação auricular		4 (1,1)	2 (0,5)
	Taquicardia		6 (1,6)	0
Vasculopatias	Hipotensão		20 (5,4)	2 (0,5)
	Trombose venosa profunda		8 (2,2)	7 (1,9)
	Hipertensão		6 (1,6)	1 (0,3)
	Hipotensão ortostática		5 (1,3)	1 (0,3)
	Afrontamentos		5 (1,3)	0
	Rubor		4 (1,1)	0

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	44 (11,9)		5 (1,3)	
	Tosse	40 (10,8)		0	
	Dor orofaríngea		13 (3,5)	0	
	Pneumonia		9 (2,4)	6 (1,6)	
Doenças gastrointestinais	Diarreia	173 (46,6)		23 (6,2)	
	Náuseas	127 (34,2)		7 (1,9)	
	Vômitos	84 (22,6)		7 (1,9)	
	Obstipação	76 (20,5)		4 (1,1)	
	Dor abdominal	43 (11,6)		7 (1,9)	
	Dispepsia		25 (6,7)	0	
	Dor abdominal superior		20 (5,4)	0	
	Hemorroidas		14 (3,8)	0	
	Refluxo Gastroesofágico		12 (3,2)	0	
	Hemorragia retal		8 (2,2)	2 (0,5)	
	Boa seca		8 (2,2)	1 (0,3)	
	Distensão abdominal		5 (1,3)	1 (0,3)	
	Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia	37 (19)		0
		Pele seca		9 (2,4)	0
Eritema			5 (1,3)	0	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Lombalgia	60 (16,2)		14 (3,8)	
	Artralgia	39 (10,5)		4 (1,1)	
	Dor nas extremidades		30 (8,1)	6 (1,6)	
	Espasmos musculares		27 (7,3)	0	
	Mialgia		14 (3,8)	1 (0,3)	
	Lombalgia musculoesquelética		11 (3)	1 (0,3)	
	Dor do flanco		7 (1,9)	3 (0,8)	
Doenças renais e urinárias	Insuficiência renal aguda		8 (2,2)	6 (1,6)	
	Insuficiência renal		7 (1,9)	6 (1,6)	
	Disúria		25 (6,7)	0	
	Cólica renal		5 (1,3)	1 (0,3)	
	Hematúria	62 (12,7)		7 (1,9)	
	Polaquiúria		13 (3,5)	1 (0,3)	
	Hidronefrose		9 (2,4)	3 (0,8)	
	Retenção urinária		9 (2,4)	3 (0,8)	
	Incontinência urinária		9 (2,4)	0	
Obstrução ureteral		7 (1,9)	5 (1,3)		
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Dor pélvica		7 (1,9)	1 (0,3)	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	136 (36,7)		18 (4,9)	
	Astenia	76 (20,5)		17 (4,6)	
	Pirexia	45 (12,1)		4 (1,1)	
	Edema periférico		34 (9,2)	2 (0,5)	
	Inflamação da mucosa		22 (5,9)	1 (0,3)	
	Dor		20 (5,4)	4 (1,1)	
	Dor torácica		9 (2,4)	2 (0,5)	

	Edema		7 (1.9)	1 (0.3)
	Arrepios		6 (1.6)	0
	Mal-estar		5 (1.3)	0
Exames complementares de diagnóstico	Perda de peso		32 (8,6)	0
	Aumento da aminotransferase aspartato		4 (1,1)	0
	Aumento das transaminases		4 (1,1)	0

^a com base em valores laboratoriais

* ver secção detalhada abaixo

Descrição das reações adversas selecionadas

Neutropenia e acontecimentos clínicos associados

A incidência de neutropenia de grau ≥ 3 foi de 81,7%, com base em dados laboratoriais. A incidência de grau ≥ 3 das reações adversas neutropenia clínica e neutropenia febril foi de 21,3% e 7,5%, respetivamente. A neutropenia foi a reação adversa mais frequente que levou à descontinuação do medicamento (2,4%).

As complicações neutropénicas incluíram infeções neutropénicas (0,5%), sépsis neutropénica (0,8%) e choque séptico (1,1%), o que em alguns casos teve desfecho fatal.

O uso de G-CSF demonstrou limitar a incidência e gravidade da neutropenia (ver secções 4.2 e 4.4).

Cardiopatias e arritmias

Entre as cardiopatias os efeitos de todos os graus foram mais frequentes com cabazitaxel do qual 6 doentes (1,6%) apresentaram arritmias cardíacas de grau ≥ 3 . A incidência da taquicardia com cabazitaxel foi de 1,6% não tendo sido nenhuma de grau ≥ 3 . No grupo cabazitaxel a incidência da fibrilhação auricular foi de 1,1%. Os efeitos de insuficiência cardíaca foram mais frequentes no grupo cabazitaxel, tendo sido notificado em 2 doentes (0,5%). Um doente do grupo cabazitaxel morreu devido a insuficiência cardíaca. Foi notificado um caso de fibrilhação ventricular fatal num doente (0,3%) e paragem cardíaca em 2 doentes (0,5%). Nenhum foi considerado relacionado com o fármaco pelo investigador.

Hematúria

No estudo EFC11785 a frequência de todos os graus de hematúria foi de 20,8% a 25 mg/m² (ver secção 5.1). Em quase dois terços dos casos foram identificados fatores de confusão tais como progressão da doença, instrumentação, infecção ou terapia de anticoagulação/AINE/aspirina.

Outros valores laboratoriais anormais

A incidência da anemia de grau ≥ 3 , o aumento de AST, ALT e bilirrubina baseada em valores laboratoriais foram, respetivamente, de 10,5%; 0,7%; 0,9% e 0,6%.

Doenças gastrointestinais:

Colite, enterocolite, gastrite e enterocolite neutropénica têm sido observadas. Hemorragia e perfuração gastrointestinal, tal como obstrução do íleo e 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

Cistite devido ao fenómeno de retirada de radiação, incluindo cistite hemorrágica, foram notificados de forma incomum.

População pediátrica

Ver secção 4.2

Outras populações especiais

Idosos

Entre os 371 doentes tratados com cabazitaxel no estudo de carcinoma da próstata, 240 doentes tinham 65 anos ou mais, incluindo 70 doentes com mais de 75 anos.

Foram notificadas as seguintes reações adversas em taxas superiores em ³ 5% em doentes de 65 anos ou mais em comparação com doentes mais jovens: fadiga (40,4% versus 29,8%), neutropenia clínica (24,2% versus 17,6%), astenia (23,8% versus 14,5%), febre (14,6% versus 7,6%), tonturas (10,0% versus 4,6%), infeções do trato urinário (9,6% versus 3,1%) e desidratação (6,7% versus 1,5%), respetivamente.

A incidência das seguintes reações adversas de grau ≥ 3 foi superior em doentes com idade ³65 anos em comparação com doentes mais jovens: neutropenia baseada em valores laboratoriais anormais (86,3% versus 73,3%), neutropenia clínica (23,8% versus 16,8%) e neutropenia febril (8,3% versus 6,1%) (ver secções 4.2 e 4.4).

Dos 595 doentes tratados com cabazitaxel 25 mg/m² no estudo de carcinoma da próstata EFC11785, 420 doentes tinham 65 anos ou mais. As reações adversas notificadas com taxas superiores em pelo menos 5% nos doentes com 65 anos de idade ou mais em comparação com doentes mais jovens foram diarreia (42,9% vs. 32,6%), fadiga (30,2% vs. 19,4%), astenia (22,4% vs. 13,1%), obstipação (20,2% vs. 12,6%), neutropenia clínica (12,9% vs. 6,3%), neutropenia febril (11,2% vs. 4,6%) e dispneia (9,5% vs. 3,4%).

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 contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas através do INFARMED I.P.:

Portugal

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

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

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

Os objetivos secundários incluíram Sobrevivência Livre de Progressão [PFS (definida como o período a partir da aleatorização até à progressão do tumor, progressão do Antígeno Prostático Específico (PSA), progressão da dor ou morte por qualquer causa, o que ocorrer primeiro)], Taxa de Resposta do Carcinoma com base nos Critérios de Avaliação de Resposta em Carcinomas Sólidos (RECIST), progressão do PSA (definido como um aumento de $\geq 25\%$ ou $>50\%$ no PSA dos indivíduos que responderam e que não responderam ao tratamento, respetivamente), resposta ao PSA (redução dos níveis séricos de PSA de pelo menos 50%), progressão de dor [avaliada usando a escala de Intensidade da Dor Atual (Present Pain Intensity PPI) do questionário McGill-Melzack e uma Escala Analgésica (AS)] e resposta à dor (definida como uma redução superior a 2 pontos da mediana da linha de base da PPI sem aumento concomitante da AS, ou redução $\geq 50\%$

no uso de analgésicos a partir da mediana da linha de base da AS sem aumento concomitante da dor).

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

Este estudo incluiu doentes com mais de 18 anos com carcinoma da próstata metastizado resistente à castração quer pelos critérios RECIST quer doença não mensurável com aumento dos níveis de PSA ou aparecimento de novas lesões, e estado geral de 0 a 2 segundo o Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Os doentes tinham de apresentar valores de neutrófilos >1.500/mm³, 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 cabazitaxel, a idade média foi de 68 anos, intervalo (46-92) e a distribuição racial foi de 83,9% Caucasiana, 6,9% Asiática/Oriental, 5,3% Negra e 4% Outros

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

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

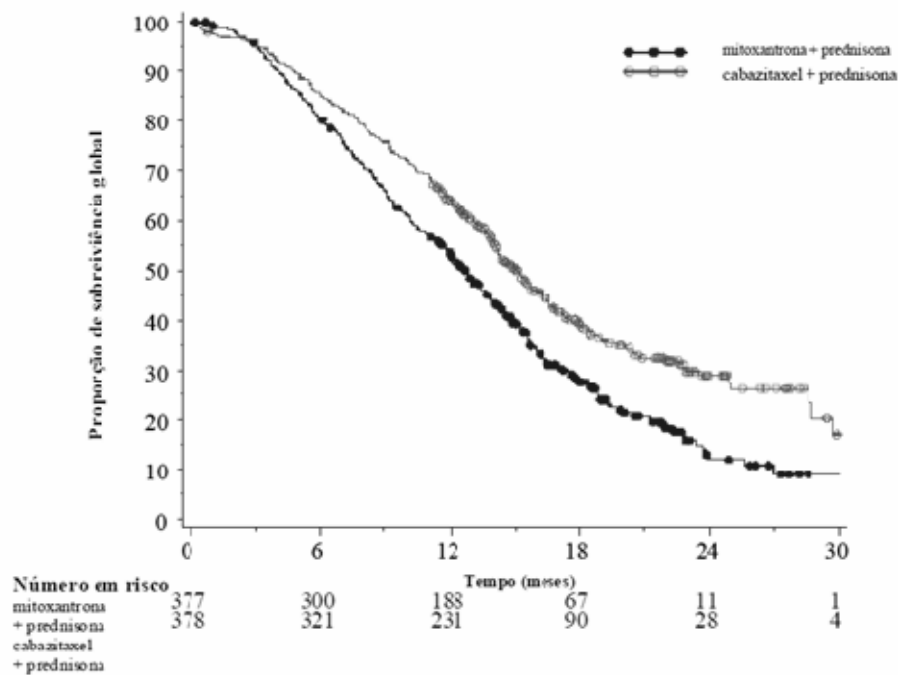
Um sub-grupo de 59 doentes recebeu uma dose cumulativa prévia de docetaxel <225 mg/m² (29 doentes no grupo cabazitaxel, 30 doentes no braço mitoxantrona). Não houve diferença significativa na sobrevivência global neste grupo de doentes (HR (95% IC) 0,96 (0,49-1,86)).

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

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

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

Figura 1: Curvas de sobrevivência global de Kaplan Meier (EFC6193)



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

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

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

O estudo atingiu o seu primeiro 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+PRE n=580	CBZ25+PRE 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
Vómitos	14,5	18,2
Obstipação	17,6	18,0
Lombalgia	11,0	13,9
Neutropenia clínica	3,1	10,9
Infeção do trato urinário	6,9	10,8
Neuropatia sensorial periférica	6,6	10,6
Disgeusia	7,1	10,6
Grau \geq 3 reações adversas ^b (%)		
Neutropenia clínica	2,4	9,6
Neutropenia febril	2,1	9,2
Anomalias hematológicas ^c (%)		
Grau \geq 3 neutropenia	41,8	73,3
Grau \geq 3 anemia	9,9	13,7
Grau \geq 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 \geq 3 reações adversas com uma incidência superior a 5%

c Baseado em valores laboratoriais

População pediátrica

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

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

recorrente ou 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): 10,7%) 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-hidroxivarfarina a qual é mediada pelo CYP2C9. Portanto, não é de esperar qualquer interação farmacocinética in vivo do cabazitaxel na varfarina,

In vitro, cabazitaxel não inibiu as Proteínas Multi-Resistentes (MRP): MRP1 e MRP2 ou Transportador Orgânico de Cátions (OCT1). Cabazitaxel inibiu o transporte da glicoproteína-p

(PgP) (digoxina, vinblastina), das Proteínas Resistentes ao Carcinoma da Mama (BCRP) (metotrexato) e do Polipéptido Transportador Orgânico de Aniões OATP1B3 (CCK8) em concentrações pelo menos 15 vezes superiores ao que foi observado em ambiente clínico enquanto inibiu o transporte de OATP1B1 (estradiol-17 β -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 Cabazitaxel EVER Pharma não foram estabelecidas em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Compromisso hepático

O cabazitaxel é eliminado principalmente por metabolismo hepático.

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

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

Com base em dados de tolerância e segurança, a dose de cabazitaxel deveria ser reduzida, em doentes com compromisso hepático ligeiro (ver secções 4.2, 4.4). O JEVTANA 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 cancro sólido 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 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 cabazitaxel não apresenta risco significativo para o meio aquático (ver secção 6.6 para eliminação de produto não utilizado).

1 x 6 ml (60 mg)

Os frascos podem estar ou não revestidos por uma capa protetora.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Cabazitaxel EVER Pharma só deve ser preparado e administrado por pessoal treinado no manuseamento de agentes citotóxicos. As grávidas não devem manusear o produto. Tal como para outros agentes antineoplásicos, deve ser tomada precaução ao manusear e preparar soluções de Cabazitaxel EVER Pharma, tendo em atenção o uso de instrumentos de controlo, equipamento de proteção pessoal (p.ex. luvas) e dos procedimentos de preparação. Se em qualquer fase do seu manuseamento Cabazitaxel EVER Pharma 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.

Leia cuidadosamente esta secção na TOTALIDADE. Cabazitaxel EVER Pharma requer UMA diluição antes da administração. Siga as instruções de preparação fornecidas abaixo.

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

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

Diluição para perfusão

Passo 1: Retirar assepticamente a quantidade necessária de concentrado (10 mg/ml de cabazitaxel), com uma seringa graduada equipada com uma agulha. Como exemplo, uma dose de 45 mg Cabazitaxel EVER Pharma exigiria 4.5 ml de concentrado.

Cabazitaxel EVER Pharma 10mg/ml concentrado para solução para perfusão contém um sobre-excedente. Este sobre-excedente garante que há um volume extraível de 4.5 ml, 5ml ou 6 ml contendo 10 mg/ml de cabazitaxel.

Passo 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.

Passo 3: Retire a seringa e misture o conteúdo do saco ou frasco para perfusão manualmente usando movimentos rotativos.

Passo 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 6.3.

Não utilizar recipientes para perfusão em PVC ou conjuntos para perfusão em poliuretano

para a preparação e administração de Cabazitaxel EVER Pharma.

Cabazitaxel EVER Pharma 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

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
Unterach am Attersee
4866
Áustria

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

APROVADO EM
09-01-2021
INFARMED