

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

JEVTANA 60 mg concentrado e solvente para solução para perfusão

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Um ml de concentrado contém 40 mg cabazitaxel.

Cada frasco para injectáveis de 1,5 ml de concentrado contém 60 mg de cabazitaxel.

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

Excipientes:

Cada frasco para injectáveis de solvente contém 573,3 mg de etanol 96%.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

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

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

O solvente é uma solução transparente e incolor.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

JEVTANA em associação com prednisona ou prednisolona é indicado no tratamento de doentes com carcinoma da próstata hormono-resistente metastizado previamente tratados com um regime contendo docetaxel (ver secção 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O uso de JEVANA 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 reacções 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 JEVANA 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),
- corticosteróide (8 mg de dexametasona ou equivalente), e com
- antagonista H2 (ranitidina ou equivalente) (ver secção 4.4).

Recomenda-se a profilaxia com anti-eméticos 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 JEVTANA é de 25 mg/m<sup>2</sup> 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 reacções adversas (os Graus referem-se aos Critérios de Terminologia Gerais para Efeitos Adversos (CTCAE 4.0).

Quadro 1 – Alterações de dose recomendadas para reacções adversas em doentes tratados com cabazitaxel

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

O tratamento deverá ser interrompido se o doente continuar a apresentar alguma destas reacções com a dose de 20 mg/m<sup>2</sup>.

### Populações especiais

#### *Doentes com afecção hepática*

Cabazitaxel é extensamente metabolizado a nível hepático. Não foram realizados estudos formais em doentes com afecção hepática. Como medida de precaução, cabazitaxel não deve ser administrado a doentes com afecção hepática (bilirrubina  $\geq 1$  x Limite Superior Normal (LSN), ou AST e/ou ALT  $\geq 1,5$  x LSN) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

#### *Doentes com afecção renal*

Cabazitaxel é excretado pelo rim de forma mínima... Não é necessário ajuste de dose em doentes com afecção renal ligeira (depuração de creatinina (CL<sub>CR</sub>): 50 a 80 ml/min). Os dados em doentes com afecção renal moderada (CL<sub>CR</sub>: 30 a 50 ml/min) são limitados e não existem dados disponíveis para doentes com afecção renal grave (CL<sub>CR</sub> <30 ml/min) ou em fase terminal de doença renal; assim, estes doentes devem ser tratados com precaução e monitorizados cuidadosamente durante o tratamento. (ver secções 4.4 e 5.2)

#### *Doentes idosos*

Em doentes idosos 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 ou inibidores potentes do CYP3A (ver secções 4.4. e 4.5).

### População pediátrica

A segurança e eficácia de JEVTANA em crianças e adolescentes com menos de 18 anos não foi estabelecida.

### 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.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade ao cabazitaxel, a outros taxanos, ou a qualquer excipiente da formulação incluindo polisorbato 80.
- Contagem de neutrófilos inferior a  $1.500/\text{mm}^3$ .
- Afecção hepática (bilirrubina  $\geq 1 \times \text{LSN}$  ou AST e/ou ALT  $\geq 1.5 \times \text{LSN}$ ).
- Vacinação concomitante com vacina da febre amarela (ver secção 4.5)

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Reacções 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 reacções de hipersensibilidade, especialmente durante a primeira e a segunda perfusão. As reacções 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 reacções graves que podem incluir exantema/eritema generalizado, hipotensão e broncospasmo. Reacções de hipersensibilidade graves requerem a interrupção imediata de cabazitaxel e terapêutica apropriada. Doentes com reacção de hipersensibilidade devem interromper o tratamento com JEVTANA (ver secção 4.3).

#### 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 infecção 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 co-morbilidades 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 reacção 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).

#### Risco de náusea, vômitos, diarreia e desidratação

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

### 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, formigueiro, 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<sup>2</sup> para 20 mg/m<sup>2</sup> em caso de neuropatia periférica persistente de grau  $\geq 2$  (ver secção 4.2).

### Risco de insuficiência renal

Foram notificadas complicações renais associadas a sepsis, desidratação grave devida a diarreia, vómitos 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 insuficiência renal  $\geq$ CTCAE 4.03 Grau 3.

### Risco de arritmias cardíacas

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

### Idosos

Os doentes idosos (idade  $\geq 65$ ) têm maior probabilidade de apresentar certas reacções adversas incluindo neutropenia e neutropenia febril (ver secção 4.8).

### Doentes com afecção hepática

O tratamento com JEVTANA é contra-indicado (ver secções 4.2 e 4.3).

### Doentes com anemia

Recomenda-se precaução em doentes com hemoglobina  $< 10$ g/dl e devem ser tomadas as medidas apropriadas conforme clinicamente indicado.

### Interacções

Deve evitar-se a administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 dado que podem aumentar as concentrações plasmáticas de cabazitaxel (ver secções 4.2 e 4.5).

Deve evitar-se a administração concomitante com indutores potentes de CYP3A4 dado que podem reduzir as concentrações plasmáticas de cabazitaxel (ver secções 4.2 e 4.5).

### Excipientes

O solvente contém 573,3 mg de etanol a 96% (15% v/v), equivalente a 14ml de cerveja ou 6ml de vinho.

Prejudicial para os que sofram de alcoolismo.

Este facto deve ser tido em consideração nos grupos de alto risco tais como doentes com doença hepática ou epilepsia.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

Não foram realizados estudos de interacção.

Os estudos *in vitro* mostraram que cabazitaxel é principalmente metabolizado através do CYP3A (80% a 90%) e inibe o CYP3A.

### Inibidores do CYP3A

Embora não tenham sido realizados estudos formais de interacção medicamentosa com cabazitaxel é de esperar que a administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A (p.ex. cetoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) aumente as concentrações de cabazitaxel. Assim, deve ser evitada a administração concomitante com inibidores potentes do CYP3A. Devem ser tomadas precauções com o uso concomitante de inibidores moderados do CYP3A (ver secção 5.2).

### Indutores do CYP3A

Embora não tenham sido realizados estudos formais de interacção medicamentosa com cabazitaxel é de esperar que a administração concomitante de indutores potentes do CYP3A (p.ex. fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) reduza as concentrações de cabazitaxel. Assim, a administração concomitante com indutores potentes do CYP3A deve ser evitada (ver secção 5.2). Além disso, os doentes devem evitar tomar hipericão.

### Vacinação

A administração de vacinas vivas ou atenuadas em doentes imunocomprometidos por agentes quimioterápicos pode resultar em infecções graves ou fatais. A vacinação com vacina atenuada deve ser evitada em doentes a receber cabazitaxel. Podem ser administradas vacinas mortas ou inactivas; 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 afectou o sistema reprodutivo em ratos e cães machos sem qualquer efeito funcional na fertilidade (ver secção 5.3). No entanto, considerando a actividade 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 espermatozóide e à exposição potencial através do sémen, 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 sémen, os homens tratados com cabazitaxel devem evitar o contacto de outras pessoas com o sémen 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**

Com base no perfil de segurança o cabazitaxel pode influenciar de forma moderada 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 reacções adversas durante o tratamento.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

A segurança de J EVTANA em associação com prednisona ou prednisolona foi avaliada em 371 doentes com carcinoma da próstata hormono-resistente metastizado que foram tratados com 25 mg/m<sup>2</sup> 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 J EVTANA.

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

As reacções adversas de grau  $\geq 3$  que ocorreram com mais frequência ( $\geq 5\%$ ) no grupo J EVTANA foram neutropenia (81,7%), leucopenia (68,2%), anemia (10,5%), neutropenia febril (7,5%) e diarreia (6,2%).

A descontinuação do tratamento devido a reacções adversas ocorreu em 68 doentes (18,3%) a receber J EVTANA. A reacção adversa mais comum que levou à descontinuação de J EVTANA foi a neutropenia.

### Tabela resumo das reacções adversas

As reacções 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 reacções adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. A intensidade das reacções adversas está classificada de acordo com os CTCAE 4.0 (grau  $\geq 3 = G \geq 3$ ). A frequência é baseada em todos os graus e definida como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Quadro 2: Reacções adversas notificadas e alterações hematológicas com J EVTANA em associação com prednisona e prednisolona no estudo TROPIC (n=371)

Classes de sistema de órgãos	Reacção Adversa	Todos os graus n (%)		Grau $\geq 3$ n (%)
		Muito frequente	Frequente	
Infecções e infestações	Choque séptico		4 (1,1)	4 (1,1)
	Sépsis		4 (1,1)	4 (1,1)
	Celulite		6 (1,6)	2 (0,5)
	Infecção do tracto urinário		27 (7,3)	4 (1,1)
	Gripe		11 (3)	0
	Cistite		10 (2,7)	1 (0,3)
	Infecção 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 <sup>a*</sup>	347 (93,5)		303 (81,7)
	Anemia <sup>a</sup>	361 (97,3)		39 (10,5)
	Leucopenia <sup>a</sup>	355 (95,7)		253 (68,2)
	Trombocitopenia <sup>a</sup>	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	Anorexia	59 (15,9)		3 (0,8)
	Desidratação		18 (4,9)	8 (2,2)
	Hiperglicémia		4 (1,1)	3 (0,8)

<b>Classes de sistema de órgãos</b>	<b>Reacção Adversa</b>	<b>Todos os graus n (%)</b>		<b>Grau ≥ 3 n (%)</b>
nutrição	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
Afecções oculares	Ciática		4 (1,1)	1 (0,3)
	Conjuntivite		5 (1,3)	0
Afecções do ouvido e do labirinto	Hipersecreção lacrimal		5 (1,3)	0
	Zumbidos		5 (1,3)	0
Cardiopatias*	Vertigem		5 (1,3)	0
	Fibrilhação auricular		4 (1,1)	2 (0,5)
Vasculopatias	Taquicardia		6 (1,6)	0
	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
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Rubor		4 (1,1)	0
	Dispneia	44 (11,9)		5 (1,3)
	Tosse	40 (10,8)		0
	Dor orofaríngea		13 (3,5)	0
Doenças gastrointestinais	Pneumonia		9 (2,4)	6 (1,6)
	Diarreia	173 (46,6)		23 (6,2)
	Náuseas	127 (34,2)		7 (1,9)
	Vómitos	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
	Hemorróidas		14 (3,8)	0
	Refluxo Gastroesofágico		12 (3,2)	0
	Hemorragia rectal		8 (2,2)	2 (0,5)
	Boa seca		8 (2,2)	1 (0,3)
	Distensão abdominal		5 (1,3)	1 (0,3)
Afecções dos tecidos cutâneos e	Alopecia	37 (19)		0
	Pele seca		9 (2,4)	0

Classes de sistema de órgãos	Reacção Adversa	Todos os graus n (%)		Grau ≥ 3 n (%)
subcutâneos	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 (6,7)		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

<sup>a</sup> com base em valores laboratoriais

\* ver secção detalhada abaixo

#### Descrição das reacções adversas seleccionadas

##### *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 reacções adversas neutropenia clínica e neutropenia febril foi de 21,3% e 7,5%, respectivamente. A neutropenia foi a reacção adversa mais frequente que levou à descontinuação do medicamento (2,4%).

As complicações neutropénicas incluíram infecções 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  $\geq 3$ . A incidência da taquicardia com cabazitaxel foi de 1,6% não tendo sido nenhuma de grau  $\geq 3$ . 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.

#### *Outros valores laboratoriais anormais*

A incidência da anemia de grau  $\geq 3$ , o aumento de AST, ALT e bilirrubina baseada em valores laboratoriais foram, respectivamente, de 10,6%; 0,7%; 0,9% e 0,6%.

#### População pediátrica (ver secção 4.2)

#### Outras populações especiais

##### *Idosos*

Entre os 371 doentes tratados com JEVTANA 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 reacções adversas em taxas superiores em  $\geq 5\%$  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%), infecções do tracto urinário (9,6% *versus* 3,1%) e desidratação (6,7% *versus* 1,5%), respectivamente.

A incidência das seguintes reacções adversas de grau  $\geq 3$  foi superior em doentes com idade  $\geq 65$  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).

## **4.9 Sobredosagem**

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

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

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, taxanos. Código ATC: **ainda não atribuído**

#### Mecanismo de acção

Cabazitaxel é um agente antineoplásico que actua 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 actividade antitumoral contra carcinomas humanos avançados xenografados em ratos. Cabazitaxel actua em tumores sensíveis ao docetaxel. Além disso,

cabazitaxel demonstrou actuar em modelos de carcinoma insensíveis à quimioterapia, incluindo docetaxel.

### Eficácia clínica e segurança

A eficácia e segurança de JEV TANA em associação com prednisona e prednisolona foram avaliadas num estudo de fase III multicêntrico, internacional, aberto e aleatorizado em doentes com carcinoma da próstata hormono-resistente metastizado previamente tratados com um regime contendo docetaxel.

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

Os objectivos 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, respectivamente), resposta ao PSA (redução dos níveis séricos de PSA de pelo menos 50%), progressão de dor [avaliada usando a escala de Intensidade da Dor Actual (*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 JEV TANA a  $25 \text{ mg/m}^2$  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  $12 \text{ mg/m}^2$  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 hormono-resistente metastizado quer pelos critérios RECIST quer doença não mensurável com aumento dos níveis de PSA ou aparecimento de novas lesões, e estado geral de 0 a 2 segundo o *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Os doentes tinham de apresentar valores de neutrófilos  $> 1.500/\text{mm}^3$ , plaquetas  $> 100.000/\text{mm}^3$ , hemoglobina  $> 10 \text{ g/dl}$ , creatinina  $< 1.5 \times \text{LSN}$ , bilirrubina total  $< 1 \times \text{LSN}$ , AST e ALT  $< 1.5 \times \text{LSN}$ .

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

Os dados demográficos, incluindo idade, raça e estado geral (0 a 2) segundo ECOG, foram equilibrados entre os grupos do estudo. No grupo JEV TANA, 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 JEV TANA e 4 no grupo mitoxantrona. O número de doentes que completaram o tratamento do estudo (10 ciclos) foi, respectivamente, de 29,4% e 13,5% no grupo JEV TANA e no grupo comparador.

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

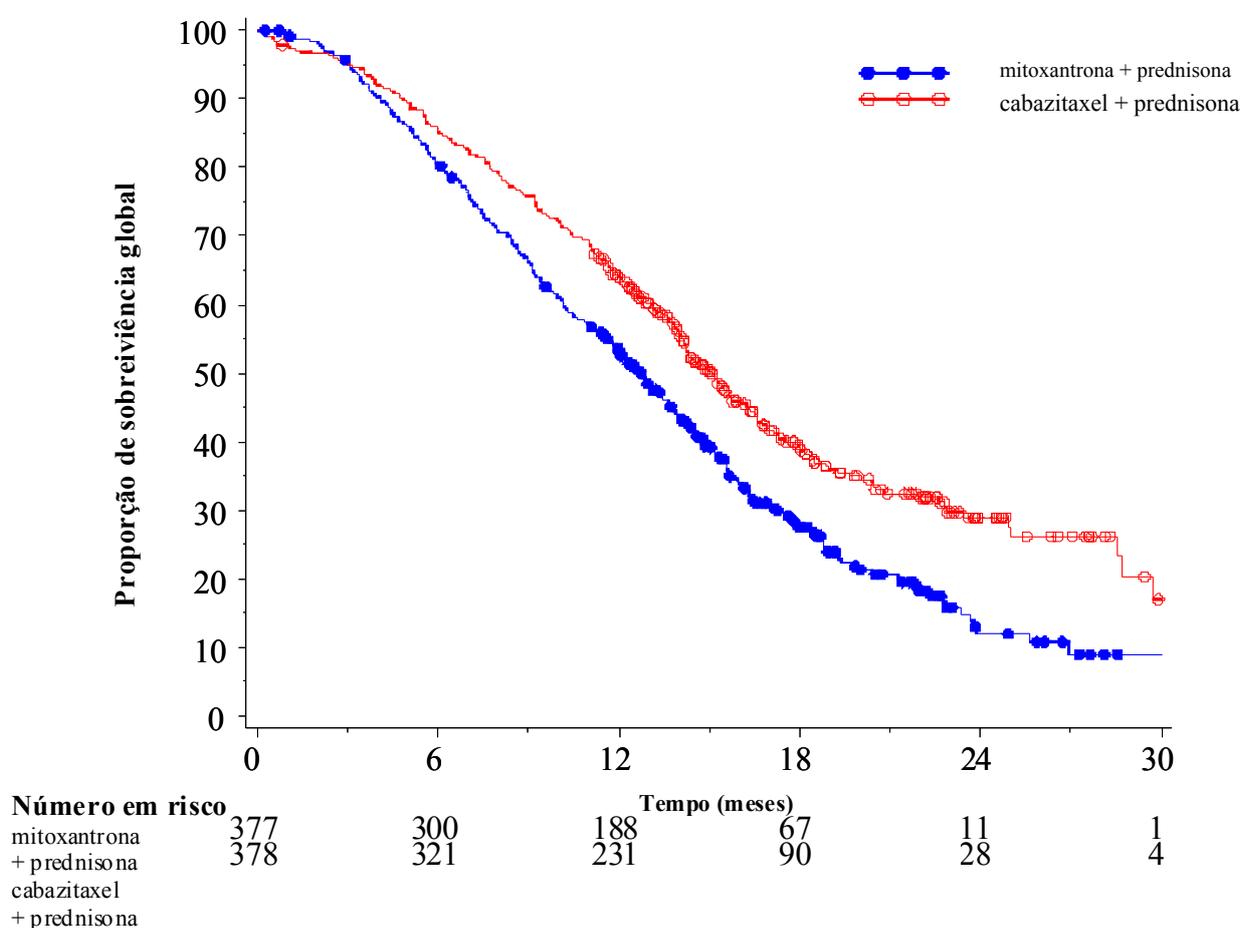
Um sub-grupo de 59 doentes recebeu uma dose cumulativa prévia de docetaxel  $< 225 \text{ mg/m}^2$  (29 doentes no grupo JEV TANA, 30 doentes no braço mitoxantrona). Não houve diferença significativa na sobrevivência global neste grupo de doentes (HR (95% IC) 0,96 (0,49-1,86)).

Quadro 3 - Eficácia de JEVTANA no tratamento de doentes com carcinoma da próstata metastizado hormono-resistente

	<b>JEVTANA + prednisona n=378</b>	<b>mitoxantrona + prednisona n=377</b>
<b>Sobrevivência global</b>		
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) <sup>1</sup> (95% IC )	0,70 (0,59-0,83)	
Valor p	<0,0001	

<sup>1</sup>HR estimado usando o modelo Cox; uma taxa de risco inferior a 1 favorece JEVTANA

Figura1: Curvas de sobrevivência global de Kaplan Meier



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

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

Os objectivos secundários de PSA foram positivos no braço JEVTANA. Houve um progressão mediana do PSA de 6,4 meses (95% IC: 5,1-7,3) para os doentes do grupo JEVTANA, em comparação com 3,1 meses (95% IC: 2,2-4,4) no grupo mitoxantrona, HR 0,75 meses (95% IC: 0,63-

0,90),  $p=0,0010$ . A resposta de PSA foi de 39,2% nos doentes no grupo JEVTANA (95% IC: 33,9-44,5) *versus* 17,8% de doentes com mitoxantrona (95% IC: 13,7-22,0),  $p=0,0002$ .

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

### População pediátrica

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

## **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  $\text{mg}/\text{m}^2$ , semanalmente ou de 3 em 3 semanas.

### Absorção

Após 1 hora de administração intravenosa de cabazitaxel a 25  $\text{mg}/\text{m}^2$  em doentes com carcinoma da próstata hormono-resistente metastizado ( $n=67$ ), a  $C_{\text{max}}$  foi 226  $\text{ng}/\text{ml}$  (coeficiente de variação (CV): 10,7%) e foi alcançada ao fim de uma hora de perfusão ( $T_{\text{max}}$ ). A AUC média foi de 991  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (CV: 34%).

Não se observou desvio importante à proporcionalidade da dose de 10 a 30  $\text{mg}/\text{m}^2$  em doentes com carcinomas sólidos avançados ( $n=126$ ).

### Distribuição

O volume de distribuição ( $V_{\text{ss}}$ ) foi de 4870 l (2640  $\text{l}/\text{m}^2$  para um doente com uma BSA mediana de 1,84 $\text{m}^2$ ) 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  $\text{ng}/\text{ml}$ , 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 detectados sete metabolitos no plasma (incluindo 3 metabolitos activos 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. No entanto, 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 interacção farmacocinética *in vivo* do cabazitaxel na varfarina, Indutores ou inibidores potentes do CYP3A podem afectar a concentração plasmática de cabazitaxel, dado que cabazitaxel é metabolizado principalmente pelo CYP3A. A administração diária de 10mg de prednisona ou prednisolona não afectou a farmacocinética de cabazitaxel.

*In vitro*, cabazitaxel não inibiu as Proteínas Multi-Resistentes (MRP): MRP1 e MRP2. Cabazitaxel inibiu o transporte da glicoproteína-p (PgP) (digoxina, vinblastina) e das Proteínas Resistentes ao Carcinoma da Mama (BRCP) (metotrexato) em concentrações pelo menos 38 vezes superiores ao que

foi observado em ambiente clínico. Portanto, é pouco provável o risco de interação *in vitro* com substratos de MRP, PgP e BCRP com doses de 25 mg/m<sup>2</sup>.

### Eliminação

Após 1 hora de perfusão intravenosa de 25 mg/m<sup>2</sup> de [<sup>14</sup>C]-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/m<sup>2</sup> para um doente com uma BSA mediana de 1,84 m<sup>2</sup>) e uma semi-vida terminal longa de 95 horas.

### Populações especiais

#### *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 JEVTANA não foram estabelecidas em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

#### *Afecção hepática*

Não foram realizados estudos formais em doentes com afecção hepática. No entanto, como o cabazitaxel é eliminado principalmente por via metabólica, deve esperar-se um aumento da exposição.

#### *Afecção renal*

Cabazitaxel é excretado pelo rim de forma mínima (2,3% da dose). Não foram realizados estudos formais com cabazitaxel em doentes com afecção renal. No entanto, a análise farmacocinética populacional realizada em 170 doentes que incluiu 14 doentes com afecção renal moderada (depuração da creatinina no intervalo de 30 a 50 ml/min), e 59 doentes com afecção renal ligeira (depuração da creatinina no intervalo 50 a 80 ml/min) mostrou que a afecção renal moderada a ligeira não teve efeito significativo na farmacocinética de cabazitaxel.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

A necrose arteriolar / periarteriolar no fígado, hiperplasia do ducto biliar e/ou necrose hepatocelular foram as reacções 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 reacções 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 actividade farmacológica do composto (inibição da despolimerização da tubulina) e foram observados em medicamentos que apresentam a mesma actividade farmacológica.

Cabazitaxel não afectou a capacidade de acasalamento ou a fertilidade dos ratos machos tratados. No entanto, em estudos de toxicidade de dose repetida nos ratos observou-se a degenerescência da vesícula seminal e atrofia dos túbulos seminíferos testiculares e nos cães observou-se degenerescência testicular (necrose mínima da célula isolada epitelial no epidídimo). A exposição em animais foi

semelhante ou inferior à verificada nos seres humanos que receberam doses clinicamente significativas de cabazitaxel.

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

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

#### Avaliação do Risco Ambiental (ARA)

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

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Concentrado

Polissorbato 80

Acido cítrico

#### Solvente

Etanol a 96 %

Água para preparações injectáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros excepto os mencionados na secção 6.6.

Não devem ser usados contentores de perfusão em PVC e conjuntos de perfusão em poliuretano para a preparação e administração da solução para perfusão.

### **6.3 Prazo de validade**

Frascos para injectáveis não abertos: 2 anos

#### Após abertura:

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

#### Após diluição inicial do concentrado com o solvente:

Ficou demonstrada a estabilidade química e física em utilização durante 1 hora à temperatura ambiente (15°C-30°C). Do ponto de vista microbiológico a mistura concentrado-solvente deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente as condições e prazo de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ser superiores a 24 horas à temperatura de 2°C-8°C, a não ser que a diluição tenha sido efectuada em condições assépticas controladas e validadas.

#### Após diluição final no saco/frasco de perfusão:

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

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

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não refrigerar.

Para condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

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

- Concentrado: 1,5ml de concentrado num frasco para injectáveis de 15ml de vidro transparente (tipo I) fechado com rolha de borracha em clorobutil cinzenta selada por uma capa de alumínio coberta com uma capa de plástico verde removível.
- Solvente: 4,5 ml de solvente num frasco para injectáveis de 15ml de vidro transparente (tipo I) fechado com uma rolha de borracha em clorobutil cinzenta selada por uma capa de alumínio dourada coberta com uma capa de plástico incolor removível.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

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

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

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

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

- Separe o frasco para injectáveis de concentrado JEV TANA e o solvente fornecido. A solução no frasco para injectáveis de concentrado deve estar transparente.
- Retire a totalidade do solvente fornecido usando uma seringa, invertendo parcialmente o frasco para injectáveis, e injectando-o no frasco para injectáveis de concentrado de JEV TANA correspondente. Para limitar tanto quanto possível a formação de espuma ao injectar o solvente, direcione a agulha para a parede interior do frasco para injectáveis da solução de concentrado e injecte lentamente.
- Remova a seringa e a agulha e misture manualmente e levemente por inversões repetidas até obter uma solução transparente e homogénea o que pode levar aproximadamente 45 segundos.
- Deixe descansar esta solução aproximadamente 5 minutos e a seguir confirme que a solução está homogénea e transparente. É normal que persista alguma espuma após este período.

A mistura concentrado-solvente resultante contém 10mg/ml de cabazitaxel (pelo menos 6ml de volume utilizável). Deve ser imediatamente diluído como detalhado no passo 2.

#### Passo 2: Preparação da solução de perfusão.

- Com base na dose necessária para o doente, retire o volume correspondente da mistura de concentrado-solvente contendo 10mg/ml de JEV TANA com uma seringa graduada. Como exemplo, uma dose de 45mg de JEV TANA necessita de 4,5ml de mistura de concentrado-solvente, preparado de acordo com o passo 1. Pode ser necessário mais do que um frasco de mistura concentrado-solvente para preparar a dose apropriada.
- Dado que pode persistir alguma espuma na parede do frasco para injectáveis desta solução, após a preparação descrita no passo 1 é preferível colocar a agulha da seringa ao meio na altura da extracção.
- Não utilize recipientes em PVC e injecte o volume extraído ou numa solução de glucose a 5% ou numa solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). A concentração da solução para perfusão deve situar-se entre 0,10 mg/ml e 0,26 mg/ml.
- Retire a seringa e misture o conteúdo do saco ou frasco para perfusão manualmente com movimentos rotativos.

A solução para perfusão JEV TANA deve ser utilizada imediatamente. No entanto, o período de conservação durante a utilização pode ser alargado em condições específicas mencionadas na secção 6.3. Tal como para todos os produtos para utilização parentérica, a solução para perfusão resultante deve ser inspeccionada visualmente antes da utilização. Como a solução para perfusão é sobressaturada pode cristalizar ao longo do tempo. Neste caso, a solução não deve ser utilizada e deve ser eliminada.

Durante a administração recomenda-se a utilização de um filtro com diâmetro dos poros de 0,22 micrómetros.

Não utilizar recipientes para perfusão em PVC nem conjuntos para perfusão em poliuretano para a preparação e administração de JEV TANA.

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

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

sanofi-aventis  
174, avenue de France  
F - 75013 Paris  
França

#### **8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **ANEXO II**

- A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Aventis Pharma  
Rainham Road South  
Dagenham, Essex RM10 7XS  
Reino Unido

**B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

• **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável

• **OUTRAS CONDIÇÕES**

Sistema de farmacovigilância

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que o sistema de farmacovigilância, apresentado no Módulo 1.8.1. da Autorização de Introdução no Mercado, está implementado e em funcionamento antes e enquanto o produto estiver no mercado

Plano de Gestão do Risco

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado compromete-se a efectuar os estudos e as actividades de farmacovigilância adicionais detalhadas no Plano de Farmacovigilância, tal como acordado na versão 1.4 do Plano de Gestão do Risco (PGR) apresentado no Módulo 1.8.2. do Pedido da Autorização de Introdução no Mercado, assim como todas as actualizações subsequentes do PGR acordadas pelo CHMP.

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, qualquer actualização do PGR deve ser submetido ao mesmo tempo que o Relatório Periódico de Segurança (RPS) seguinte.

Além disso, deve ser submetido um PGR actualizado

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas actuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas actividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objectivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

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

JEVTANA 60 mg concentrado e solvente para solução para perfusão  
cabazitaxel

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

1 ml de concentrado contém 40mg de cabazitaxel.  
Cada frasco para injectáveis de 1,5ml de concentrado contém 60 mg cabazitaxel.

Após diluição inicial, a concentração de cabazitaxel é 10mg/ml.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes

Frasco para injectáveis de concentrado: polissorbato 80 e ácido cítrico.

Frasco para injectáveis de solvente: 15% v/v de etanol 96% e água para preparações injectáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Concentrado e solvente para solução para perfusão.

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

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Frascos para injectáveis unidose.

ATENÇÃO: Requer diluição com o conteúdo TOTAL do frasco para injectáveis de solvente.

Consultar o Folheto Informativo antes de utilizar.

Para utilização intravenosa (perfusão) APÓS diluição final.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

AGENTE CITOTÓXICO.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

Ler o Folheto Informativo para a validade da solução diluída.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não refrigerar.

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

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

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

sanofi-aventis  
174, avenue de France  
F - 75013 Paris  
França

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/0/00/000/000

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille .

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

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJECTÁVEIS para CONCENTRADO**

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

JEVTANA 60 mg concentrado estéril  
cabazitaxel  
IV

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Diluir com solvente (ver folheto informativo).

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1,5 ml

**6. OUTRAS**

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

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJECTAVEIS para SOLVENTE**

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

SOLVENTE para JEVTANA

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Utilizar a TOTALIDADE do conteúdo para diluição

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

4,5 ml de etanol a 15% em água.

**6. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### JEVTANA 60 mg de concentrado e solvente para solução para perfusão cabazitaxel

#### **Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeira.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeira.

#### **Neste Folheto:**

1. O que é JEV TANA e para que é utilizado
2. Antes de utilizar JEV TANA
3. Como utilizar JEV TANA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar JEV TANA
6. Outras informações

#### **1. O QUE É JEV TANA E PARA QUE É UTILIZADO**

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

JEV TANA é utilizado no tratamento do cancro da próstata que progrediu após outra quimioterapia. Actua evitando o crescimento e multiplicação das células.

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

#### **2. ANTES DE UTILIZAR JEV TANA**

##### **Não utilize JEV TANA**

- se for alérgico (hipersensível) a cabazitaxel, a outros taxanos, ou a qualquer outro componente da formulação incluindo polissorbato 80,
- se o número de glóbulos brancos for demasiado baixo (contagem de neutrófilos inferior or igual a 1.500 /mm<sup>3</sup>),
- se tiver função hepática (do fígado) alterada,
- se recebeu recentemente ou está prestes a receber a vacina contra a febre amarela.

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

##### **Tome especial cuidado com JEV TANA**

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

Informe imediatamente o seu médico se:

- tiver febre. Durante o tratamento com JEV TANA é provável que haja diminuição na contagem dos seus glóbulos brancos. O seu médico vigiará o seu sangue e a sua condição física geral sobre sinais de infecção. Ele/ela poderá dar-lhe outros medicamentos para manter o número de

células sanguíneas. Pessoas com valores de contagem de células sanguíneas baixos podem desenvolver infecções fatais. O primeiro sinal de infecção pode ser a febre por isso, se tiver febre, avise imediatamente o seu médico.

- alguma vez teve alergias. Durante o tratamento com JEV TANA pode haver reacções alérgicas graves.
- tiver diarreia prolongada ou grave, se sentir enjoado (náuseas) ou com vómitos. Qualquer destas situações pode causar desidratação grave. O seu médico pode ter de o tratar.
- tiver complicações renais (nos rins).
- ocorrerem complicações do fígado durante o tratamento.

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

### **Ao utilizar JEV TANA com outros medicamentos**

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

- cetoconazole, rifampicina – para infecções;
- carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína – para convulsões;
- Hipericão (*Hypericum perforatum*) – medicamento à base de plantas para a depressão e outras situações

Enquanto estiver a receber JEV TANA fale com o seu médico antes de tomar vacinas.

### **Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Use preservativo durante a relação sexual se a sua companheira estiver ou puder ficar grávida. JEV TANA pode estar presente no seu sêmen e afectar o feto. Aconselha-se a que não tenha filhos durante o tratamento e até 6 meses depois do tratamento e que procure aconselhamento sobre a conservação de esperma antes do início de tratamento porque JEV TANA pode alterar a fertilidade masculina.

JEV TANA não deve ser usado em mulheres grávidas ou com potencial para engravidar que não usem contraceção.

JEV TANA não deve ser usado durante a amamentação.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

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

### **Informações importantes sobre alguns componentes de JEV TANA**

Este medicamento contém 15% v/v de etanol (álcool) equivalente e 14ml de cerveja ou 6ml de vinho. Este medicamento pode ser prejudicial para quem sofra de alcoolismo.

A ter em consideração nos grupos de alto risco tal como doentes com doença do fígado ou epilepsia.

### 3. COMO UTILIZAR JEVTANA

#### Instruções de utilização

Antes do tratamento com JEVTANA ser-lhe-ão dados medicamentos anti-alérgicos para diminuir o risco de reacções.

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

#### Que quantidade e quantas vezes é a administração

- A dose habitual depende da sua superfície corporal. O seu médico calculará a sua superfície corporal em metros quadrados (m<sup>2</sup>) e decidirá qual a dose que irá receber.
- Deve normalmente receber uma perfusão de 3 em 3 semanas.

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

### 4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

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

#### Consulte imediatamente um médico se sentir algum dos seguintes efeitos secundários:

- febre (temperatura alta). Isto é muito frequente (afecta mais de 1 doente em cada 10 doentes).
- perda grave de líquidos corporais (desidratação). Isto é frequente (afecta menos de 1 doente em cada 10 doentes). Isto pode acontecer se tiver diarreia grave ou prolongada, ou febre, ou se estiver indisposto (vómitos).

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

#### Outros efeitos secundários incluem:

**Muito frequente** (afecta mais de 1 doente em cada 10 doentes):

- diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia) ou glóbulos brancos (que são importantes para combater a infecção)
- redução do número de plaquetas (que resulta num risco aumentado de sangramento)
- perda de apetite (anorexia)
- alteração do paladar
- dificuldade respiratória
- tosse

- perturbações do estômago incluindo sensação de mau estar (náuseas), estar doente (vómitos), diarreia e prisão de ventre
- dor na barriga (abdominal)
- queda de cabelo temporária (na maioria dos casos o cabelo deve voltar a crescer normalmente)
- dor nas costas
- dor nas articulações
- sangue na urina
- sensação de cansaço, fraqueza ou falta de energia.

**Frequente** (afecta menos de 1 doente em cada 10 doentes):

- infecção do tracto urinário
- falta de glóbulos brancos associada a febre e infecção
- sensação de adormecimento, formigueiro, queimadura ou redução de sensibilidade nas mãos e pés
- tonturas
- dores de cabeça
- aumento ou redução da tensão arterial
- sensação desconfortável no estômago, azia ou arrotos
- dor de estômago
- hemorroidas
- espasmos musculares
- urinar com frequência e com dor
- incontinência urinária
- doença ou problemas renais (nos rins)
- ferida na boca ou nos lábios
- infecções ou risco de infecções
- açúcar aumentado no sangue
- potássio baixo no sangue
- confusão mental
- sensação de ansiedade
- sensibilidade anormal ou falta de sensibilidade ou dor nas mãos e pés
- zumbidos nos ouvidos
- dificuldade de equilíbrio
- batimento cardíaco rápido ou irregular
- coágulo de sangue na perna
- sensação de calor na pele ou afrontamento
- dor na boca ou na garganta
- sangramento rectal
- vermelhidão da pele
- desconforto muscular ou dor
- inchaço dos pés ou das pernas
- arrepios

Se algum dos efeitos secundário se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeira.

## 5. COMO CONSERVAR JEVTANA

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize JEVTANA após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo dos frascos para injectáveis a seguir a VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não refrigerar.

Informação sobre a conservação e prazo de utilização de JEVTANA, após ter sido diluído e estar pronto para utilização, está descrita na secção “informação prática para manuseamento e administração”.

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

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de JEVTANA

A substância activa é cabazitaxel. Um ml de concentrado contém 40 mg de cabazitaxel. Cada frasco para injectáveis de concentrado contém 60 mg de cabazitaxel.

Os outros componentes são polissorbato 80 e ácido cítrico no concentrado, e etanol a 96% e água para injectáveis no solvente.

### Qual o aspecto de JEVTANA e conteúdo da embalagem

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

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

O solvente é uma solução transparente e incolor.

Uma embalagem de JEVTANA contém:

- Um frasco para injectáveis unidose com 1,5ml de concentrado num frasco de vidro transparente com rolha de borracha em clorobutil cinzenta selada por uma capa de alumínio coberta com uma capa de plástico verde removível.
- Um frasco para injectáveis unidose com 4,5 ml de solvente num frasco de vidro transparente fechado com uma rolha de borracha em clorobutil cinzenta selada por uma capa de alumínio dourada coberta com uma capa de plástico incolor removível.

### Titular da autorização de introdução no mercado

sanofi-aventis  
174, avenue de France  
F - 75013 Paris  
França

### Fabricante

Aventis Pharma, Dagenham  
Rainham Road South  
Dagenham  
Essex RM10 7XS  
Reino Unido

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

### België/Belgique/Belgien

sanofi-aventis Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

### Luxembourg/Luxemburg

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

### България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

### Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)180 2 222010

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

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

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

sanofi-aventis S.p.A.  
Tel: +39 02 393 91

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**Malta**

sanofi-aventis Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0)182 557 755

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

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

**România**

sanofi-aventis România S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

sanofi-aventis Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

sanofi-aventis AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

sanofi-aventis  
Tel: +44 (0) 1483 505 515

**Este folheto foi aprovado pela última vez em (MM/AAAA).**

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

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

### **INFORMAÇÃO PRÁTICA PARA MÉDICOS OU PROFISSIONAIS DE SAÚDE SOBRE A PREPARAÇÃO E MANUSEAMENTO DE JEVTANA 60MG CONCENTRADO E SOLVENTE DE PARA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO**

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

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

#### **Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos excepto os que forem utilizados nas diluições.

#### **Validade e precauções especiais de conservação**

##### **Para a embalagem de JEVTANA 60 mg concentrado e solvente:**

Não refrigerar

##### **Após abertura:**

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

##### **Após diluição inicial do concentrado de JEVTANA 60 mg com o solvente:**

Ficou demonstrada a estabilidade química e física em utilização durante 1 hora à temperatura ambiente.

##### **Após diluição final no saco/frasco de perfusão:**

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

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

#### **Precauções de preparação e administração**

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

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

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

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

## **Passos de preparação:**

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

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

- Separe o frasco para injectável de concentrado JEVTANA e o solvente fornecido. A solução no frasco para injectáveis de concentrado deve estar transparente.
- Retire a totalidade do solvente fornecido usando uma seringa, invertendo parcialmente o frasco para injectáveis, e injectando-o no frasco de concentrado JEVTANA correspondente. Para limitar tanto quanto possível a formação de espuma ao injectar o solvente, direcione a agulha para a parede interior do frasco para injectáveis da solução de concentrado e injecte lentamente.
- Remova a seringa e a agulha e misture manualmente e levemente por inversões repetidas até obter uma solução transparente e homogénea o que pode levar aproximadamente 45 segundos.
- Deixe descansar esta solução aproximadamente 5 minutos e a seguir confirme que a solução está homogénea e transparente. É normal que persista alguma espuma após este período.

A mistura concentrado-solvente resultante contém 10mg/ml de cabazitaxel (pelo menos 6ml de volume utilizável). Deve ser diluído de imediato como detalhado no passo 2.

### **Passo 2: Preparação da solução de perfusão.**

- Com base na dose necessária para o doente, retire o volume correspondente da mistura de concentrado-solvente contendo 10mg/ml de JEVTANA com uma seringa graduada. Como exemplo, uma dose de 45mg de JEVTANA necessita de 4,5ml de mistura de concentrado-solvente, preparado de acordo com o passo 1. Pode ser necessário mais do que um frasco de mistura concentrado-solvente para preparar a dose apropriada.
- Dado que pode persistir alguma espuma na parede do frasco para injectáveis desta solução, após a preparação descrita no passo 1 é preferível colocar a agulha da seringa ao meio na altura da extracção.
- Não utilize recipientes em PVC e injecte o volume extraído ou numa solução de glucose a 5% ou numa solução para perfusão de cloreto de sódio a 9mg/ml (0,9%). A concentração da solução de perfusão deve situar-se entre 0,10 mg/ml e 0,26 mg/ml.
- Retire a seringa e misture o conteúdo do saco ou frasco de perfusão manualmente com movimentos rotativos.

A solução para perfusão JEVTANA deve ser utilizada imediatamente. No entanto, o período de conservação durante a utilização pode ser alargado em condições específicas mencionadas na secção **Validade e precauções especiais de conservação** referida acima.

Tal como para todos os produtos para utilização parentérica, a solução para perfusão resultante deve ser inspeccionada visualmente antes da utilização. Como a solução para perfusão está sobre-saturada, pode cristalizar ao longo do tempo. Nesse caso, a solução não deve ser utilizada e deve ser eliminada.

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

## **Modo de administração**

JEVTANA é administrado em perfusão de 1 hora.

Durante a administração recomenda-se a utilização de um filtro com diâmetro dos poros de 0,22 micrómetros.

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