

Good
Health
Can't
Wait.

abiraterona
acetato de abiraterona 250 mg



CASO CLINICO

Câncer de próstata metastático
sensível à castração:
como escolher a terapia?

Dr.Reddy's



Diogo Augusto Rodrigues da Rosa

Oncologista do
Grupo Onclínicas - RJ

CRM-RJ: 798959

Identificação:

SBG, 67 anos de idade, publicitário.

HPP: hipertensão arterial sistêmica e diabetes *mellitus* sob controle

Relato do CASO



O paciente começou a apresentar sintomas de obstrução urinária em fevereiro de 2018, com estrangúria progressiva.

Procurou avaliação com urologista, que ao toque retal, evidenciou próstata aumentada e de consistência endurecida.

Foi solicitada uma tomografia computadorizada do abdome, que evidenciou próstata de tamanho aumentado, com múltiplas linfonodomegalias pélvicas associadas.

A avaliação subsequente, com ressonância magnética multiparamétrica da próstata

evidenciou lesão prostática PI-RADS 5 em todo o lobo esquerdo, com aparente invasão das vesículas seminais (**Figs. 1-3**).

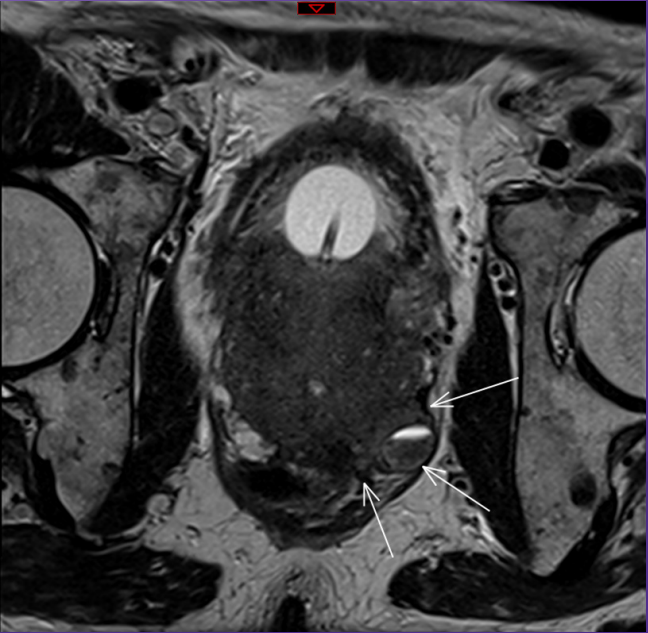


Figura 1.

Lesão primária, envolvendo toda a próstata, com sinais claros de extensão extracapsular.

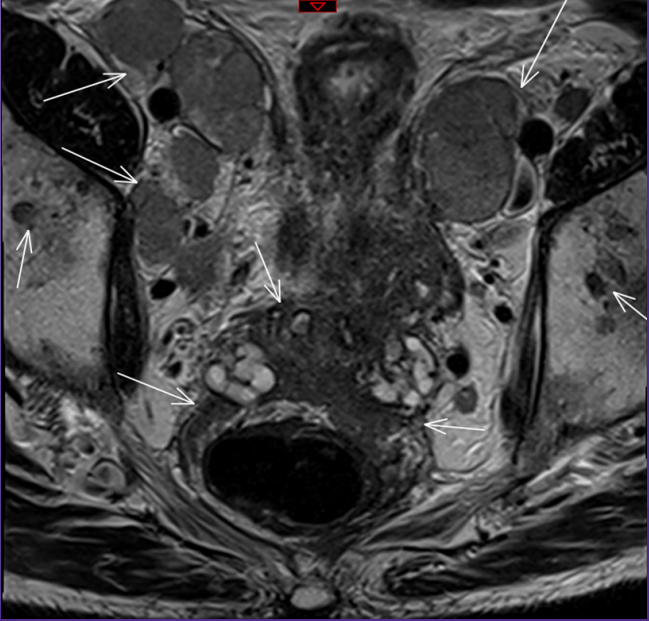


Figura 2.

Envolvimento das vesículas seminais,
fáscia mesorretal, linfonodomegalias
e metástases ósseas.

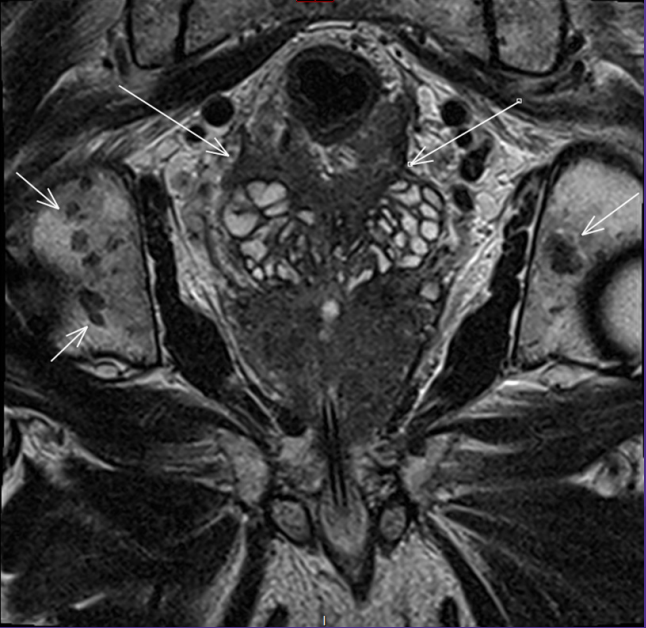


Figura 3.

Plano coronal, com envolvimento das vesículas seminais e fáscia mesorretal, além de metástases ósseas.

Completando o estadiamento, a cintilografia óssea era compatível com captação disseminada do radiotraçador, ou Super-Scan (**Fig. 4**), e a dosagem do antígeno prostático específico (PSA) estava acima do limite de detecção laboratorial, > 5.000 ng/ml.

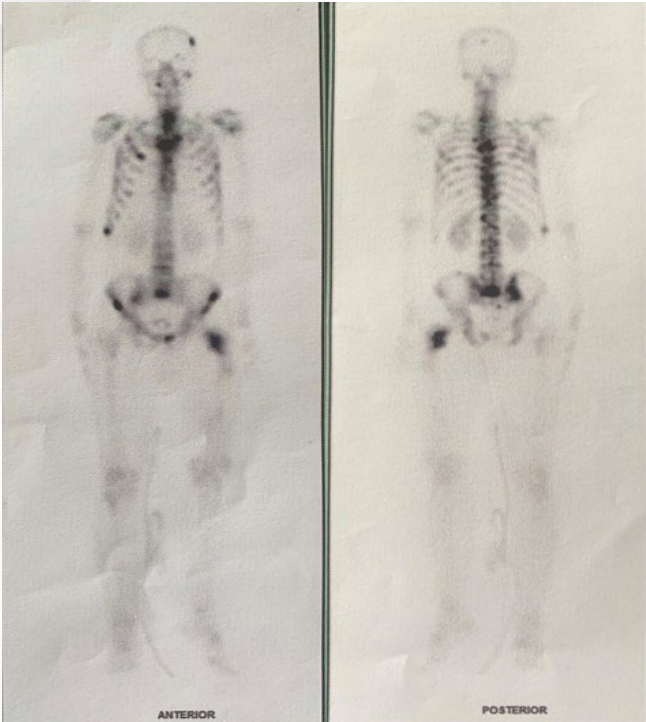


Figura 4.
Imagens pré-tratamento.

Foi solicitada biópsia da próstata, sendo compatível com adenocarcinoma Gleason 8 (4+4) ou ISUP 4, acometendo todo o lobo esquerdo da próstata.

Sendo assim, o caso foi considerado como se tratando de um câncer da próstata metastático sensível à castração (CPMSC) de alto volume e também de alto risco, sendo iniciada terapia sistêmica com terapia de privação androgênica e, após quatro semanas, terapia oral com abiraterona 1.000mg/dia combinada à prednisona 5 mg/dia.

Após um mês de tratamento com terapia de privação androgênica, o paciente apresentava importante melhora dos sintomas urinários, sem queixas de estrangúria ou incontinência, e dos exames laboratoriais, com PSA = 660 ng/ml, Test = 7.0, fosfatase alcalina = 660.

Após quatro semanas de tratamento com abiraterona, o paciente não apresentou

queixas significativas, com nova queda do PSA para 10,72 ng/ml e fosfatase alcalina de 134.

Exames de controle realizados em outubro de 2018 evidenciam importante melhora do padrão cintilográfico (**Fig. 5**) em relação ao exame anterior, acompanhando as melhoras laboratorial e clínica.

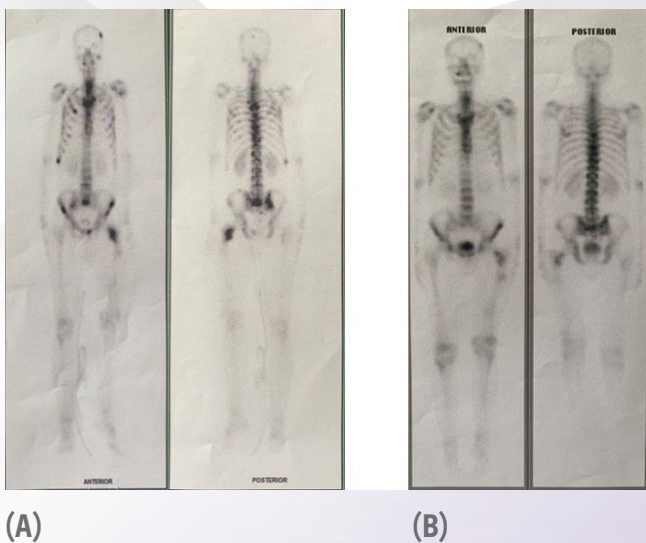


Figura 5.

Imagens pré-tratamento (A) e imagens após seis meses de tratamento, mostrando importante melhora do padrão cintilográfico (B).

A escolha da terapia com acetato de abiraterona é baseada em dois estudos fase III que avaliaram a eficácia desta medicação no tratamento dos pacientes com câncer de próstata metastático sensível à castração (CPMSC): o estudo LATITUDE¹ incluiu pacientes chamados de alto risco, apresentando dois dos três critérios a seguir: adenocarcinoma com Gleason ≥ 8 , presença de ≥ 3 metástases ósseas, e metástases viscerais (**Tabela 1**), iniciando-se o acetato de abiraterona até três meses após o início da terapia de privação androgênica.

Tabela 1

Latitude – critérios de inclusão

Câncer da próstata de metastático sensível à castração de alto risco: Presença de dois ou três dos seguintes critérios

Adenocarcinoma da próstata Gleason ≥ 8

Presença de três ou mais metástases ósseas (independentemente da localização)

Presença de metástases viscerais.

Fizazi K, et al. N Engl J Med. 2017 Jul 27;377(4):352-360

A estudo inglês STAMPEDE² também avaliou a terapia com abiraterona para os pacientes com CPMSC, e o braço G do estudo mostrou benefício clínico em todos os cenários, sem restrição de volume ou risco.

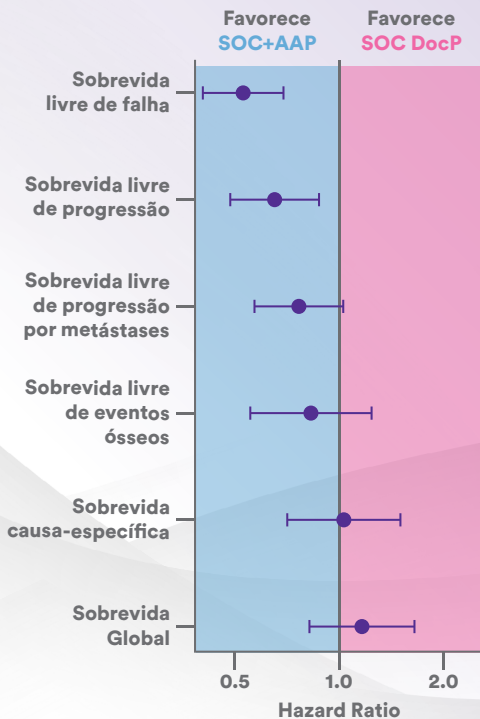
Vale lembrar que outras terapias para câncer de próstata sensível à castração (CPSC) estão disponíveis no Brasil, tendo eficácia comprovada por apresentar benefício de sobrevida global: a quimioterapia com docetaxel mostrou-se efetiva nos estudos CHAARTED³ e STAMPEDE (braço C)⁴, a enzalutamida foi avaliada nos estudos ARCHES⁵ e ENZAMET⁶, e o estudo TITAN⁷ demonstrou a eficácia da apalutamida nesse perfil de pacientes.

Importante ressaltar que, apesar de haver diversas opções de tratamento disponíveis, não há comparações diretas randomizadas entre as diversas opções terapêuticas, sendo então necessário utilizar-se da experiência profissional

do médico assistente, assim como de comparações indiretas avaliando a eficácia das medicações.

O estudo STAMPEDE previamente citado fez uma comparação entre os pacientes⁸ randomizados no mesmo período para os braços C (docetaxel) e G (abiraterona), com o objetivo exploratório de analisar qual opção seria mais eficaz. Nesta avaliação, houve diferença significativa a favor da abiraterona em desfechos como sobrevida livre de progressão e sobrevida livre de progressão do PSA sem, no entanto, apresentar diferença estatística para sobrevida global (**Tabela 2**).

Tabela 2

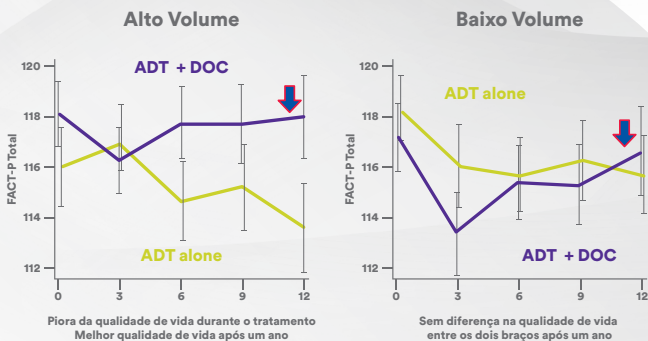


PONTOS IMPORTANTES

- Comparação de 566 pacientes incluídos no estudo Stampede
 - Braços “C”(docetaxel) e “G” (Abiraterona).
 - Período: Nov/11 e Mar/13
- Alguns desfechos relacionados à progressão favorecem Abiraterona
 - Sem diferença em sobrevida global
- Efeitos colaterais diferentes e bem conhecidos

Uma questão importante envolve o impacto do tratamento na qualidade de vida dos pacientes. A quimioterapia venosa com docetaxel tem duração de quatro a cinco meses, efeitos colaterais significativos e impactos psicológicos e sociais para o paciente, causando queda importante na qualidade de vida durante o tratamento, como foi avaliado no estudo CHAARTED⁹ (Tabela 3).

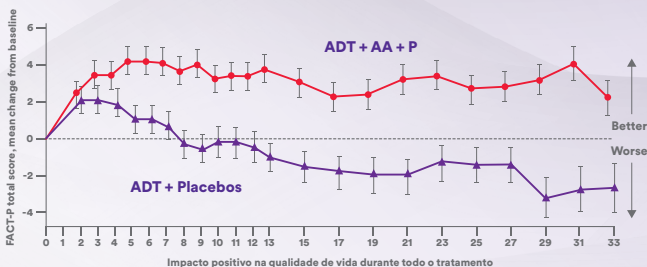
Tabela 3



FACT-P: Funcional Assessment of Cancer Therapy - Prostate (higher values=improvement)
Alicia K. Morgans, et al. *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:11, 1088-1095

Por outro lado, a hormonioterapia oral com abiraterona tem impacto significativo na melhora da qualidade de vida dos pacientes¹⁰ (**Tabela 4**), boa aceitação e, por ser o primeiro dos chamados novos agentes hormonais para o tratamento do câncer da próstata metastático, conta com a experiência da maioria dos profissionais por ser amplamente utilizado.

Tabela 4
LATITUDE



Chi KN et al. Lancet Oncol. 2018 Feb;19(2):194-206. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30911-7. Epub 2018 Jan 8.

Impacto positivo na qualidade de vida durante todo o tratamento.

Voltando ao caso do paciente, houve continuidade da resposta com queda do PSA, porém, com elevação da hipertensão arterial sistêmica previamente relatada. No estudo LATITUDE, até 37% dos pacientes apresentaram algum grau de HAS, sendo que 20% apresentaram grau III. Foi indicada avaliação multidisciplinar com cardiologista, que realizou ajuste das medicações anti-hipertensivas e mudança dos hábitos de vida, levando à normalização do quadro.

Em conclusão, o tratamento do câncer da próstata sensível à castração evoluiu sensivelmente nos últimos anos, tornando este cenário talvez o mais promissor no tratamento desta doença, considerando-se os benefícios da instituição de uma terapia combinada neste cenário.

A escolha da terapia oral com abiraterona conta com eficácia comprovada e melhor perfil de toxicidade quando comparada à quimioterapia, além da experiência prévia

do uso desta medicação em outros estágios da doença, sendo também mais acessível dentre as outras terapias orais disponíveis.

Utilizando-se da melhor medicação no melhor cenário, pode-se conseguir o mais importante: levar um tratamento com perfil de eficácia e segurança ao paciente, sem impactar na sua qualidade de vida.

abiraterona

acetato de abiraterona 250 mg

ABIRATERONA EM 1ª LINHA PACIENTE COM CÂNCER DE PRÓSTATA, ALTO RISCO, METASTÁTICO E SENSÍVEL À CASTRAÇÃO:

ESTUDO LATITUDE:

- Adicionar abiraterona + ADT melhora a SLP e SG;¹
 - Melhorou os PROs, apresentando benefícios clinicamente consistentes na progressão da dor, fadiga, declínio funcional, sintomas do câncer de próstata e HRQL geral.²

METANÁLISE STOPCAP:

- É mais provável que abiraterona + prednisona + ADT seja o tratamento mais eficaz em SG (probabilidade de 94%) e SLF (probabilidade de 100%).³



Aprovado nos seguintes países:

Austrália, Bielorrússia, Brasil, Chile, Colômbia, Estados Unidos, Jamaica, Malásia, Tailândia, Taiwan, Ucrânia e Vietnã.

Referências: 1- Fizazi K, et al. *N Engl J Med.* 2017; 377:352-360; 2- Chi KN, Protheroe A, Rodriguez-Antolin A, et al. *Patient - reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration naive prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial.* *Lancet Oncol.* 2018;19(2):194-206; 3- What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naive prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network metaanalysis. *Ann. Oncol.* 2018 May 1; 29(5):1249-1257. doi: 10.1093/annonc/mdy071; 4- Dados internos da Dr. Reddy's

CABAZRED®

cabazitaxel 60 mg / 1,5 mL

**Cabazitaxel é categoria 1
no guideline do NCCN, na segunda
e subsequente linhas de tratamento
dos pacientes mCRPC.¹**



Aprovado nos seguintes países:

Alemanha, Argélia, Austrália, Brasil, Cazaquistão,
Colômbia, Espanha, França, Itália, Jamaica, Malásia,
Marrocos, Reino Unido, e Usbequistão.

1- NCCN *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer*.
V2. 2020; 2- Dados internos da Dr. Reddy's

Referências BIBLIOGRÁFICAS

1. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. *Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer*. N Engl J Med. 2017;377(4):352-60.
2. James N, de Bono JS, Spears MR, et al. *Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy*. N Engl J Med. 2017;377:338-51.
3. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. *Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer*. N Engl J Med. 2015;373:737-46.
4. James N, Sydes MR, Clarke NW, et al. *Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial*. Lancet 2016; 387:1163-77. (abs 5001)

5. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. *ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer*. *J Clin Oncology*. 2019;37:32:2974-86.
6. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. *Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer*. *N Engl J Med*. 2019;381(2):121-31.
7. Chi KN, Agarwal N, Bjartel A, et al. *Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer*. *N Engl J Med*. 2019 Jul 4;381(1):13-24.
8. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, et al. *Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol*. *Ann Oncol*. 2018;29(5):1235-48.
9. Alicia K. Morgans, et al. *Quality of Life During Treatment With Chemohormonal Therapy:*

Analysis of E3805 Chemohormonal Androgen Ablation Randomized Trial in Prostate Cancer. J Clin Oncology. 2018 36:11, 1088-1095

- 10.** Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, et al. *Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(2):194-206. doi:10.1016/S1470-2045(17)30911-7.*

Coordenação editorial científica:

©2020 AlamTec - Ciência Médica Editorial Ltda.

ABIRATERONA®

acetato de abiraterona 250 mg

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de 250 mg de **acetato de abiraterona** em frasco com 120 comprimidos.

VIA ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 250 mg de **acetato de abiraterona**, que corresponde a 223 mg de abiraterona.

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, povidona, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal, Opadry branco (hipromelose, dióxido de titânio e macrogol).

INDICAÇÕES

O medicamento **acetato de abiraterona**, em combinação com prednisona ou prednisolona, é indicado para:

- o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC) que são assintomáticos ou levemente sintomáticos, após falha à terapia de privação androgênica;
- o tratamento de pacientes com câncer de próstata avançado metastático resistente à castração (mCRPC) e que receberam quimioterapia prévia com docetaxel.

O medicamento **acetato de abiraterona**, em combinação com prednisona e terapia de privação androgênica (agonista de hormônio liberador de gonadotrofina ou castração cirúrgica), é indicado para: o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático de alto risco, com diagnóstico recente, não tratados anteriormente com hormônios (mHNPC) ou pacientes que estavam em tratamento hormonal por não mais que 3 meses e continuam respondendo à terapia hormonal (mHSPC).

CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em mulheres grávidas ou que potencialmente possam estar grávidas. Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer excipiente presente na formulação. Este medicamento é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Categoria X de gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipertensão, hipopotassemia e retenção hídrica devido ao excesso de mineralocorticoides: o acetato de abiraterona pode causar hipertensão, hipopotassemia e retenção hídrica como consequência dos níveis aumentados de mineralocorticoides resultantes da inibição da CYP17. A administração concomitante de um corticosteroide suprime o estímulo do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), resultando em redução da incidência e da gravidade dessas reações adversas. É necessário ter cautela ao tratar pacientes cujas condições médicas preexistentes possam ser comprometidas por aumento da pressão arterial, hipopotassemia ou retenção hídrica, como aqueles com insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio recente ou arritmia ventricular. Na experiência pós-comercialização, o prolongamento do intervalo QT e Torsades de Pointes foram observados em pacientes que desenvolvem hipocalcemia ou têm condições cardiovasculares subjacentes durante o tratamento com acetato de abiraterona.

O acetato de abiraterona deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de doença cardiovascular. A segurança de acetato de abiraterona em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 50%, ou insuficiência cardíaca Classe III ou IV da “New York Heart Association” (NYHA) (no estudo 301), ou insuficiência cardíaca Classe II a IV da NYHA (nos Estudos 3011 e 302) não foi estabelecida (vide “Reações Adversas” e “Resultados de Eficácia”). A hipertensão deve ser controlada e a hipopotassemia deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com acetato de abiraterona. A pressão arterial, o potássio sérico e a retenção hídrica devem ser monitorados pelo menos mensalmente. O prolongamento de QT foi observado em pacientes com hipocalcemia em associação com o tratamento com acetato de abiraterona.

Densidade óssea: diminuição da densidade óssea pode ocorrer em homens com câncer de próstata avançado metastático (câncer de próstata resistente à castração). O uso de acetato de abiraterona em combinação com um glicocorticoide pode aumentar esse efeito.

Efeitos do músculo esquelético: casos de miopatia foram relatados em pacientes tratados com acetato de abiraterona. Alguns pacientes apresentaram rabdomiólise com insuficiência renal. A maioria dos casos foi desenvolvida no primeiro mês de tratamento e recuperada após a retirada de acetato de abiraterona. Recomenda-se precaução em doentes com tratamento concomitante com medicamentos que se sabe serem associados a miopatia/rabdomiólise.

Hepatotoxicidade e insuficiência hepática: aumentos acentuados das enzimas hepáticas levando à descontinuação do medicamento ou modificação da dose ocorreram em estudos clínicos controlados. Os níveis séricos de transaminases e bilirrubina devem ser avaliados antes de iniciar o tratamento com **acetato de abiraterona**, a cada 2 semanas durante os primeiros 3 meses de tratamento e, depois disso, mensalmente. Se sintomas clínicos ou sinais sugestivos de hepatotoxicidade forem observados, as transaminases séricas devem ser avaliadas imediatamente. Se a qualquer momento os níveis de ALT (alanina aminotransferase) ou AST (aspartato aminotransferase) aumentarem mais de 5 vezes o limite superior da normalidade ou se os níveis de bilirrubina se elevarem acima de 3 vezes o limite superior da normalidade, o tratamento com **acetato de abiraterona** deve ser interrompido imediatamente e a função hepática monitorada com cuidado. A retomada do tratamento com **acetato de abiraterona** somente pode ocorrer após o retorno dos testes de função hepática aos níveis da linha de base e em nível de dose reduzida. Em pacientes que desenvolvem hepatotoxicidade grave (nível de ALT ou AST equivalente a 20 vezes o limite superior da normalidade) a qualquer momento durante o tratamento, o **acetato de abiraterona** deve ser descontinuado e os pacientes não devem ser tratados novamente com o **acetato de abiraterona**. Pacientes com hepatite viral ativa ou sintomática foram excluídos dos estudos clínicos; portanto, o uso de **acetato de abiraterona** nessa população não é recomendado. Não existem dados sobre a segurança e a eficácia de doses múltiplas de **acetato de abiraterona** quando administradas a pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child Pugh Classe B ou C). Não é possível prever o ajuste da dose. O **acetato de abiraterona** deve ser utilizado com precaução em pacientes com insuficiência hepática moderada e somente se o benefício compensar claramente o possível risco. O **acetato de abiraterona** não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática grave (vide “Posologia e Modo de Usar – Insuficiência hepática” e “Propriedades Farmacocinéticas – Populações especiais”). Há raros relatos de pós-comercialização de insuficiência hepática aguda e hepatite fulminante, alguns com desfecho fatal.

Retirada dos corticosteroides e cobertura de situações de estresse: recomenda-se cautela e, se houver necessidade de suspender o tratamento com prednisona ou prednisolona, os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de insuficiência adrenocortical. Se a administração de **acetato de abiraterona** continuar após a suspensão dos corticosteroides, os pacientes devem ser acompanhados quanto a sintomas de excesso de mineralocorticoide. Em pacientes recebendo prednisona ou prednisolona que estão sujeitos a estresse fora do comum, uma dose aumentada de um corticosteroide pode ser indicada antes, durante ou depois da situação de estresse.

Uso com quimioterapia: a segurança e a eficácia do uso concomitante de acetato de abiraterona e quimioterapia citotóxica não foi estabelecida.

Uso em combinação com dicloreto de rádio 223: em um estudo clínico randomizado em pacientes assintomáticos ou levemente sintomáticos com câncer de próstata resistente à castração metastático predominantemente óssea, no momento da descoberta, a adição de dicloreto de rádio 223 a acetato de abiraterona mais prednisona/prednisolona mostrou aumento na mortalidade e taxa aumentada de fratura. O dicloreto de rádio 223 não é recomendado para uso em combinação com acetato de abiraterona mais prednisona/prednisolona fora dos estudos clínicos.

Potenciais riscos: há risco potencial de anemia e disfunção sexual em homens com câncer de próstata resistente à castração, incluindo os pacientes em tratamento com acetato de abiraterona.

Uso durante a gravidez (Categoria X): o acetato de abiraterona é contraindicado em mulheres grávidas ou que potencialmente possam estar grávidas. Não há dados em humanos sobre o uso de acetato de abiraterona na gravidez e acetato de abiraterona não é para uso em mulheres em idade fértil. É esperado que o uso de um inibidor da CYP17 pela mãe produza alterações em níveis hormonais que poderiam afetar o desenvolvimento do feto. Não se sabe se a abiraterona ou seus metabólitos estão presentes no sêmen. O uso de preservativo é necessário se o paciente tiver relações sexuais com uma mulher grávida. Se o paciente tiver relações sexuais com uma mulher em idade fértil, ele deve utilizar preservativo com outro método contraceptivo efetivo. Para evitar exposição inadvertida, mulheres grávidas ou que possam estar grávidas não devem manusear acetato de abiraterona comprimidos de 250 mg sem proteção, por exemplo, sem luvas. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

Uso durante a lactação: o acetato de abiraterona não é indicado para uso em mulheres. Não se sabe se o acetato de abiraterona ou seus metabólitos são excretados no leite humano.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: não foram conduzidos estudos sobre os efeitos de acetato de abiraterona sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Não é esperado que o acetato de abiraterona afete a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito dos alimentos no acetato de abiraterona: a administração de acetato de abiraterona com alimentos aumenta significativamente a absorção desse ativo. A eficácia e a segurança de acetato de abiraterona

administrado com alimento não foram estabelecidas. O **acetato de abiraterona** não deve ser tomado com alimentos.

Interação com outros medicamentos

Potencial de outras drogas para afetar a exposição à abiraterona: em um estudo clínico de interação farmacocinética em indivíduos saudáveis tratados previamente com um indutor forte de CYP3A4 (rifampicina, dose diária de 600 mg, por 6 dias), seguido de 1 dose única de 1.000 mg de **acetato de abiraterona**, houve redução de 55% na AUC ∞ plasmática média de abiraterona. Indutores fortes da CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina e fenobarbital) devem ser evitados durante o tratamento com acetato de abiraterona, ou utilizados acompanhados de uma avaliação cuidadosa da eficácia clínica. Em um estudo clínico separado de interação farmacocinética em indivíduos saudáveis, a coadministração de cetoconazol, forte inibidor da CYP3A4, não teve efeito clínico significativo na farmacocinética da abiraterona.

Potencial do acetato de abiraterona para afetar a exposição a outros medicamentos: a abiraterona é um inibidor das enzimas hepáticas CYP2D6 e CYP2C8 metabolizadoras de medicamentos. Em um estudo para determinar os efeitos do **acetato de abiraterona** (associado à prednisona) em uma dose única do substrato de CYP2D6 dextrometorfano, a exposição sistêmica (AUC) do dextrometorfano aumentou em aproximadamente 200%. A AUC₂₄ para o dextrometorfano, o metabólito ativo do dextrometorfano, aumentou cerca de 33%. Recomenda-se cautela quando o **acetato de abiraterona** é administrado com medicamentos ativados ou metabolizados pela CYP2D6, particularmente com medicamentos que têm índice terapêutico estreito. A redução da dose de medicamentos com índice terapêutico estreito metabolizados pela CYP2D6 deve ser considerada.

No mesmo estudo para determinar os efeitos do **acetato de abiraterona** (associado à prednisona) em uma dose única do substrato de CYP1A2 teofilina, não foi observado aumento na exposição sistêmica à teofilina.

Em um estudo de interação medicamentosa com CYP2C8 em indivíduos saudáveis, a AUC de pioglitazona aumentou em 46% e as AUCs para M-III e M-IV, os metabólitos ativos da pioglitazona, diminuíram em 10% cada um quando a pioglitazona foi administrada concomitantemente com uma dose única de 1.000 mg de **acetato de abiraterona**. Embora esses resultados indiquem que não é esperado aumento clinicamente relevante na exposição quando o **acetato de abiraterona** é combinado com medicamentos que são predominantemente eliminados via CYP2C8, os pacientes devem ser monitorados para sinais de toxicidade relacionada aos substratos da CYP2C8 com índice terapêutico estreito, se utilizados concomitantemente com **acetato de abiraterona**.

Interações com álcool e nicotina: não há dados disponíveis sobre a interação de **acetato de abiraterona** e álcool ou nicotina.

Uso com produtos conhecidos por prolongar o intervalo QT: uma vez que o tratamento de privação de andrógenos pode prolongar o intervalo QT, recomenda-se cautela ao administrar **acetato de abiraterona** com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT ou medicamentos capazes de induzir Torsades de Pointes, como a classe IA (por exemplo, quinidina, disopiramida) ou classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), medicamentos antiarrítmicos, metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc.

Uso com espironolactona: a espironolactona liga-se ao receptor de andrógenos e pode aumentar os níveis de antígeno prostático específico (PSA). O uso com **acetato de abiraterona** não é recomendado.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A dose recomendada de **acetato de abiraterona** é 1.000 mg (4 comprimidos de 250 mg) em uma única tomada diária, que não deve ser realizada durante a refeição. O **acetato de abiraterona** deve ser tomado com o estômago vazio, pelo menos 1 hora antes ou pelo menos 2 horas após uma refeição. Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, com água. A dose máxima diária de 1.000 mg (4 comprimidos de 250 mg) não deve ser excedida.

A terapia concomitante de privação de andrógenos (ADT) deve ser usada em combinação com **acetato de abiraterona** e prednisona/prednisolona em câncer de próstata metastático não tratado anteriormente com hormônios (mHNPC) ou pacientes que estavam sob tratamento hormonal por não mais de 3 meses e continuam respondendo à terapia hormonal (hormônio sensível).

Dose de prednisona ou prednisolona: para câncer de próstata metastático não tratado anteriormente com hormônio ou câncer de próstata hormônio-sensível metastático (mHNPC), **acetato de abiraterona** é utilizado com 5 mg de prednisona ou prednisolona diariamente. Para o câncer da próstata metastático resistente à castração (mCRPC), **acetato de abiraterona** é utilizado com 10 mg de prednisona ou prednisolona diariamente.

Monitoramento recomendado: os níveis de transaminases séricas e bilirrubina devem ser avaliados antes de iniciar o tratamento com **acetato de abiraterona**, a cada 2 semanas durante os 3 primeiros meses de tratamento e, após esse período, mensalmente. A pressão arterial, o potássio sérico e a retenção hídrica devem ser monitorados mensalmente. Recomenda-se

que os pacientes sejam mantidos em tratamento até que haja a progressão dos níveis de PSA (Antígeno Prostático Específico) associada à progressão radiográfica e sintomática ou clínica.

Insuficiência hepática: não é necessário ajustar a dose para pacientes com insuficiência hepática leve preexistente. Não existem dados sobre a segurança e a eficácia de doses múltiplas de **acetato de abiraterona** quando administrados a pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child Pugh Classe B ou C). Não é possível prever o ajuste da dose. O **acetato de abiraterona** deve ser utilizado com precaução em pacientes com insuficiência hepática moderada e somente se o benefício compensar claramente o possível risco. O **acetato de abiraterona** não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Manejo da dose para pacientes com aumento das transaminases durante o tratamento: para pacientes que desenvolvem hepatotoxicidade durante o tratamento com **acetato de abiraterona** [aumentos da alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) 5 vezes acima do limite superior da normalidade ou aumento da bilirrubina 3 vezes acima do limite superior da normalidade] o tratamento deve ser suspenso imediatamente até a normalização dos testes de função hepática. O tratamento pode ser reiniciado com redução da dose para 500 mg (2 comprimidos de 250 mg) 1 vez ao dia, após os testes de função hepática retornarem aos níveis basais do paciente. Para os pacientes nos quais o tratamento está sendo reintroduzido, as transaminases séricas e a bilirrubina devem ser monitoradas no mínimo a cada 2 semanas durante 3 meses e depois disso mensalmente. Se ocorrer hepatotoxicidade com a dose reduzida de 500 mg/dia, descontinuar o tratamento com **acetato de abiraterona**. As doses reduzidas não devem ser tomadas com alimentos. Se os pacientes desenvolverem hepatotoxicidade grave (nível de ALT ou AST equivalente a 20 vezes o limite superior da normalidade) a qualquer momento durante o tratamento, **acetato de abiraterona** deve ser descontinuado e os pacientes não devem ser tratados novamente com **acetato de abiraterona**.

Insuficiência renal: não é necessário ajustar a dose para pacientes com insuficiência renal.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são apresentadas nesta seção. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de **acetato de abiraterona**, com base na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Em casos individuais, uma

relação causal com o **acetato de abiraterona** não pode ser estabelecida com confiança. Portanto, pelo fato de que os estudos clínicos são conduzidos em condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica. Em uma análise das reações adversas dos estudos compostos de Fase 3 com **acetato de abiraterona**, as reações adversas que foram observadas em $\geq 10\%$ dos pacientes foram: hipertensão, edema periférico, hipopotassemia, infecção do trato urinário, aumentos nos níveis de alanina aminotransferase e/ou aumentos nos níveis de aspartato aminotransferase. O **acetato de abiraterona** pode causar hipertensão, hipopotassemia e retenção hídrica como consequência farmacodinâmica de seu mecanismo de ação. Em estudos Fase 3, os efeitos mineralocorticoides esperados observados mais frequentemente em pacientes tratados com **acetato de abiraterona** em comparação ao placebo foram: hipopotassemia (18% *versus* 8%), hipertensão (22% *versus* 16%) e retenção hídrica (edema periférico) (23% *versus* 17%), respectivamente. Em pacientes tratados com **acetato de abiraterona** *versus* pacientes tratados com placebo: hipopotassemia de grau 3 e 4 foi observada em 6% *versus* 1%, hipertensão de grau 3 e 4 foi observada em 7% *versus* 5%, e retenção hídrica de grau 3 e 4 foi observada em 1% *versus* 1% dos pacientes, respectivamente. Em geral, foi possível controlar com êxito os efeitos mineralocorticoides com medicamentos. O uso concomitante de corticosteroide reduz a incidência e a gravidade dessas reações adversas.

Experiência de pós-comercialização

As reações adversas apresentadas a seguir foram identificadas durante a experiência pós-comercialização, com base em relatos espontâneos com o uso de **acetato de abiraterona**.

Classe de Sistema de Órgãos

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): alveolite alérgica.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): rabdomiólise, miopatia.

Distúrbios hepatobiliares: reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): hepatite fulminante, insuficiência hepática aguda.

Distúrbios cardíacos: muito raros ($< 1/1.000$ e $< 1/10.000$): prolongamento do intervalo QT e Torsades de Pointes (observados em pacientes que desenvolveram hipocalcemia ou tinham condições cardiovasculares subjacentes).

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no País e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e

segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

A experiência de superdose em humanos é limitada. Não há antídoto específico. Em caso de superdose, a administração de **acetato de abiraterona** deve ser interrompida e medidas gerais de suporte devem ser adotadas, incluindo o monitoramento para arritmias. A função hepática também deve ser avaliada.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

DIZERES LEGAIS

MS- 1.5143.0028

Farm. Resp.: Fabíola F. Rorato – CRF/SP nº 38.718

Fabricado por:

Dr. Reddy's Laboratories Ltd.,

FTO Unit VII, Plot Nos. P1 to P9 Phase III, VSEZ, Duvvada, Visakhapatnam District - 530 046, Andhra Pradesh, Índia.

Importado por:

Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.

Av. Guido Caloi, 1.985 - Galpão 11 - Jd. São Luís - São Paulo - SP - CEP: 05802-140

CNPJ nº 03.978.166/0001-75

carebrasil@drreddys.com

SAC 0800 87 89 055

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

AB mini- V04 05/2020

CONTRAINDICAÇÕES: ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO EM MULHERES GRÁVIDAS OU QUE POTENCIALMENTE POSSAM ESTAR GRÁVIDAS. ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE À SUBSTÂNCIA ATIVA OU QUALQUER EXCIPIENTE PRESENTE NA FORMULAÇÃO. ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA GRAVE.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: A ABIRATERONA É UM INIBIDOR DAS ENZIMAS HEPÁTICAS CYP2D6 E CYP2C8 METABOLIZADORAS DE MEDICAMENTOS. EM UM ESTUDO PARA DETERMINAR OS EFEITOS DO **ACETATO DE ABIRATERONA** (ASSOCIADO À PREDNISONA) EM UMA DOSE ÚNICA DO SUBSTRATO DE CYP2D6 DEXTROMETORFANO, A EXPOSIÇÃO SISTÊMICA (AUC) DO DEXTROMETORFANO AUMENTOU EM APROXIMADAMENTE 200%. A AUC₂₄ PARA O DEXTRORFANO, O METABÓLITO ATIVO DO DEXTROMETORFANO, AUMENTOU CERCA DE 33%. RECOMENDA-SE CAUTELA QUANDO O **ACETATO DE ABIRATERONA** É ADMINISTRADO COM MEDICAMENTOS ATIVADOS OU METABOLIZADOS PELA CYP2D6, PARTICULARMENTE COM MEDICAMENTOS QUE TÊM ÍNDICE TERAPÊUTICO ESTREITO. A REDUÇÃO DA DOSE DE MEDICAMENTOS COM ÍNDICE TERAPÊUTICO ESTREITO METABOLIZADOS PELA CYP2D6 DEVE SER CONSIDERADA.

Material destinado aos profissionais de saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos.

CABAZRED®

Solução Injetável 60 mg/1,5 mL

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Concentrado para infusão 60 mg/1,5 mL (solução para administração parenteral após diluição).

Embalagens com:

1 frasco - ampola com 1,5 mL de solução injetável + 1 frasco - ampola com 4,5 mL de diluente. Dose única.

USO INTRAVENOSO - USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Frasco-ampola do concentrado: Cada frasco-ampola do concentrado para solução para infusão contém 60 mg de **cabazitaxel** (livre de solvente e anidro) em um volume nominal de 1,5 mL (volume de envase: 1,83 mL por 73,2 mg de **cabazitaxel**). Excipientes: polissorbato 80. Cada mL do produto concentrado para infusão contém 40 mg de **cabazitaxel**.

Frasco-ampola diluente: Cada frasco-ampola do diluente contém um volume nominal de 4,5 mL (volume de envase: 5,67 mL) de solução de etanol 96% e água para injetáveis.

INDICAÇÕES

O **CABAZRED®** em associação com prednisona ou prednisolona é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração, previamente tratados com um regime contendo docetaxel.

CONTRAINDICAÇÕES

O **CABAZRED®** está contraindicado em pacientes com:

Histórico de reações severas de hipersensibilidade ao **cabazitaxel** ou outras drogas formuladas com polissorbato 80;

Contagem neutrofílica $<1.500/\text{mm}^3$;

Insuficiência hepática severa (bilirrubina total > 3 LSN);

Uso concomitante com vacina contra febre amarela.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência hepática severa.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Supressão da medula óssea

Pode ocorrer supressão da medula óssea manifestada como neutropenia, anemia, trombocitopenia ou pancitopenia.

Neutropenia

Pacientes tratados com **CABAZRED®** podem receber G-CSF profilático, conforme diretrizes da American Society of Clinical Oncology (ASCO) e/ou diretrizes institucionais atuais, para reduzir o risco ou gerenciar complicações decorrentes de neutropenia (neutropenia febril, neutropenia prolongada ou infecção neutropênica). A profilaxia primária com G-CSF deve ser considerada em pacientes com características clínicas de alto risco (idade > 65 anos, condição de desempenho ruim, episódios anteriores de neutropenia febril, extenso campo de radiação prévio, estado nutricional ruim ou outras co-morbidades graves) que os predispõem ao aumento das complicações da neutropenia prolongada. O uso de G-CSF demonstrou limitar a incidência e severidade da neutropenia. Neutropenia é a reação adversa mais comum de **cabazitaxel**. Monitorização da contagem sanguínea total é essencial, com frequência semanal, durante o primeiro ciclo e antes de cada ciclo de tratamento subsequente, de modo que a dosagem possa ser ajustada, se necessário. Reduza a dose em caso de neutropenia febril ou neutropenia prolongada, apesar de tratamento apropriado.

Reinicie o tratamento somente quando os neutrófilos recuperarem o nível $\geq 1.500/\text{mm}^3$.

Reações de hipersensibilidade

Todos os pacientes devem receber pré-medicação antes do início da infusão de **CABAZRED®**. Os pacientes devem ser rigorosamente monitorizados para reações de hipersensibilidade, especialmente durante a primeira e segunda infusão. Reações de hipersensibilidade podem ocorrer em poucos minutos após o início da infusão de **CABAZRED®**; portanto, recursos e equipamentos para o tratamento de hipotensão e broncoespasmo devem estar disponíveis. Reações severas podem ocorrer e podem incluir rash/eritema generalizados, hipotensão e broncoespasmo. Reações severas de hipersensibilidade requerem descontinuação imediata do **CABAZRED®** e terapia apropriada. Pacientes com histórico de reações severas de hipersensibilidade não devem receber **CABAZRED®**.

Sintomas gastrintestinais

Pacientes que apresentarem diarreia após administração de **CABAZRED®** devem ser tratados com medicação antidiarreica comumente utilizada.

Medidas apropriadas devem ser tomadas para reidratar os pacientes. Adiar o tratamento ou reduzir a dosagem pode ser necessário em casos de diarreia de grau ≥ 3 . Pacientes que apresentarem náusea ou vômito devem ser tratados com antieméticos comumente utilizados. Casos de hemorragia e perfuração gastrointestinal, íleo paralítico, colite, incluindo desfecho fatal, foram relatados em pacientes tratados com **cabazitaxel**. Recomenda-se cautela no tratamento de pacientes com maior risco de desenvolvimento de complicações gastrointestinais: pacientes com neutropenia, idosos, sob uso concomitante de AINE, em terapia antiplaquetária ou anticoagulante e pacientes com histórico de radioterapia pélvica, doença gastrointestinal, tais como ulceração e sangramento gastrointestinal. Os sintomas tais como dor e sensibilidade abdominal, febre, constipação persistente, diarreia, com ou sem neutropenia, podem ser manifestações precoces de toxicidade intestinal grave e devem ser avaliadas e prontamente tratadas. Se necessário, o tratamento com **CABAZRED®** deve ser adiado ou descontinuado.

Neuropatia periférica

Casos de neuropatia periférica, neuropatia sensorial periférica (por exemplo, parestesias disestesias e neuropatia motora periférica) foram observados em pacientes que receberam **cabazitaxel**. Os pacientes em tratamento com **cabazitaxel** devem ser aconselhados a informar o seu médico antes de continuar o tratamento, caso desenvolvam sintomas de neuropatia, como dor, ardor, formigueliro, dormência ou fraqueza. Os médicos devem avaliar a presença ou agravamento da neuropatia antes de cada tratamento. O tratamento deve ser postergado até a melhora dos sintomas. A dose de **cabazitaxel** deve ser reduzida de 25 mg / m² para 20 mg / m² para neuropatia periférica de grau > 2 persistente.

Anemia

Anemia foi observada em pacientes que receberam **cabazitaxel**. Hemoglobina e hematócrito devem ser verificados antes do tratamento com **CABAZRED®** e se o paciente apresenta sinais ou sintomas de anemia ou perda de sangue. Recomenda-se precaução em pacientes com hemoglobina <10 g / dL e medidas apropriadas devem ser tomadas, se clinicamente indicado.

Distúrbios renais

Distúrbios renais foram relatados em associação com sepse, desidratação severa decorrente de diarreia, vômito e uropatia obstrutiva. Insuficiência renal, incluindo casos com desfecho fatal, foi observada. Medidas apropriadas devem ser tomadas para identificar a causa e os pacientes devem ser tratados intensivamente se isso ocorrer. A função renal deve ser monitorada.

Distúrbios urinários

Cistite devido ao fenômeno de “*radiation recall*” foi relatada com a terapia com **cabazitaxel** em pacientes que receberam anteriormente radioterapia pélvica e regime contendo docetaxel. Devem ser iniciadas medidas apropriadas. Pode ser necessário interromper ou descontinuar a terapia com **CABAZRED®**. A hidratação adequada deve ser realizada durante todo o tratamento com **CABAZRED®**. O paciente deve ser aconselhado a relatar qualquer alteração significativa no volume urinário diário. A creatinina sérica deve ser medida no início do tratamento, a cada hemograma e sempre que o paciente relatar uma alteração no débito urinário.

Distúrbios respiratórios

Pneumonia intersticial/pneumonite, doença intersticial pulmonar e síndrome da angústia respiratória aguda foram relatadas e podem estar associadas com desfecho fatal. Se ocorrerem novos ou agravamento de sintomas pulmonares, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados, prontamente investigados e adequadamente tratados. Interrupção da terapia com **CABAZRED®** é recomendada até que o diagnóstico esteja disponível. O início precoce de medidas de suporte pode ajudar a melhorar a condição. O benefício de retomar o tratamento com **CABAZRED®** deve ser cuidadosamente avaliado.

Arritmias cardíacas

Foram relatadas arritmias cardíacas, mais frequentemente taquicardia e fibrilação atrial.

Gravidez e lactação

Devido a potencial exposição através do líquido seminal, homens com parceiras com potencial de engravidar devem utilizar contracepção confiável ao longo do tratamento e recomenda-se que tais medidas continuem sendo utilizadas por até 6 meses após a última dose de **CABAZRED®**. Não existem dados do uso de **cabazitaxel** em mulheres grávidas. Em estudos pré-clínicos em ratas e coelhas, o **cabazitaxel** foi embriotóxico, fetotóxico e abortivo em exposições significativamente menores do que aquelas esperadas no nível de dose recomendada para humanos. O **cabazitaxel** atravessa a barreira placentária.

O **CABAZRED®** não é recomendado durante a gravidez.

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

O **CABAZRED®** não deve ser utilizado durante a lactação.

O efeito de **cabazitaxel** na fertilidade humana é desconhecido. Estudos em animais demonstraram que **cabazitaxel** afetou o sistema reprodutivo em ratos e cães.

Populações especiais

Pacientes idosos

Pacientes idosos (≥ 65 anos de idade) podem estar mais sujeitos a apresentar certas reações adversas, incluindo neutropenia ou neutropenia febril.

Pacientes com insuficiência hepática

O **cabazitaxel** é extensivamente metabolizado no fígado.

O **CABAZRED®** é **contraindicado** em pacientes com **insuficiência hepática severa** [bilirrubina total $> 3 \times$ LSN].

A dose deve ser reduzida para 20 mg/m² em pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina total > 1 a $\leq 1,5 \times$ LSN ou AST $> 1,5 \times$ LSN).

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

Este medicamento contém **ÁLCOOL** na quantidade de 573,3 mg (o diluente de **CABAZRED®** é uma solução 13% (p/p) de etanol 96% em água para injetáveis).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento

O metabolismo de **cabazitaxel** é modificado pela administração concomitante de substâncias conhecidas como fortes inibidores (ex: cetoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) ou fortes indutores (ex: rifampicina, carbamazepina ou fenitoína) da CYP3A.

A coadministração de cabazitaxel com fortes inibidores da CYP3A deve ser evitada. No entanto, se esta coadministração não puder ser evitada, um monitoramento cuidadoso quanto à toxicidade e uma redução da dose do **cabazitaxel** devem ser considerados.

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

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

Prednisona/prednisolona administrada na dose de 10 mg diariamente não afetou a farmacocinética de **cabazitaxel**.

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

Medicamento-alimento

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

Medicamento-exames laboratoriais e não-laboratoriais

Baseado nos resultados do estudo pivotal Fase III, não há evidências de quaisquer interações de **cabazitaxel** com exames laboratoriais e não-laboratoriais.

POSOLOGIA E MODO DE USAR INSTRUÇÕES DE PREPARO

Informações gerais acerca de incompatibilidades

O **CABAZRED®** não deve ser misturado com outros medicamentos.

Sempre dilua **CABAZRED®** 60 mg/1,5 mL concentrado para solução para infusão com o diluente fornecido juntamente com o produto antes de adicioná-lo às soluções de infusão.

O **CABAZRED®** contém polissorbato 80, que é conhecido por aumentar a taxa de extração de di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP) do cloreto de polivinila (PVC).

Não use recipientes para infusão contendo PVC ou kits de infusão de poliuretano para o preparo e administração da solução para infusão.

Posologia

O uso de **CABAZRED®** deve ser exclusivo a unidades especializadas na administração de produtos citotóxicos e o produto deve ser administrado sob a supervisão de um médico experiente no uso de quimioterapia contra o câncer.

Pré-medicação

Utilize como pré-medicação, antes da administração de **CABAZRED®**, as seguintes medicações intravenosas para reduzir a incidência e severidade de reação de hipersensibilidade:

Anti-histamínico (dexclorfeniramina 5 mg ou difenidramina 25 mg ou equivalente),

Corticosteroide (dexametasona 8 mg ou equivalente) e

Antagonista H2 (ranitidina ou equivalente).

Profilaxia antiemética é recomendada e pode ser dada por via oral ou por via intravenosa, como necessário.

Durante todo o tratamento, a hidratação adequada do paciente precisa ser assegurada, a fim de evitar complicações como insuficiência renal.

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

Ajustes de doses

Modificações na dose devem ser feitas se o paciente apresentar as seguintes reações adversas:

Neutropenia prolongada (mais de 1 semana) grau ≥ 3 , apesar de medicação apropriada incluindo G-CSF - Retarde o tratamento até que a contagem neutrofílica seja >1500 células/mm³, então reduza a dose de **cabazitaxel** de 25 mg/m² para 20 mg/m²;

Neutropenia febril ou infecção neutropênica - Retarde o tratamento até melhora ou resolução e até que a contagem neutrofílica seja > 1500 células/mm³, então reduza a dose de **cabazitaxel** de 25 mg/m² para 20 mg/m²;

Diarreia grau ≥ 3 ou diarreia persistente, apesar de medicação apropriada, reposição de fluidos e eletrólitos - Retarde o tratamento até melhora ou resolução, então reduza a dose de **cabazitaxel** de 25 mg/m² para 20 mg/m²;

Neuropatia periférica grau - > 2 - Retarde o tratamento até melhora, então considere a redução da dose.

Descontinue o tratamento com **CABAZRED®** se o paciente continuar apresentando quaisquer destas reações na dose de 20 mg/m². Não há estudos dos efeitos de **cabazitaxel** administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa.

Populações especiais Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de **cabazitaxel** em crianças não foram estabelecidas. O uso de **cabazitaxel** não é recomendado nesta população.

Pacientes idosos

Não é recomendado ajuste específico de dose de **cabazitaxel** em pacientes idosos.

Pacientes com insuficiência hepática

O **cabazitaxel** é extensivamente metabolizado no fígado. Pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina total > 1 a $\leq 1,5$ x LSN ou AST $> 1,5$ x LSN), **devem ter a dose reduzida para 20 mg/m²**. A administração de **cabazitaxel** em pacientes com insuficiência hepática leve deve ser realizada com cautela e estreito acompanhamento de segurança. Dados limitados de eficácia estão disponíveis para recomendar **cabazitaxel** a 15 mg/m², dose máxima tolerada em pacientes com insuficiência hepática moderada (bilirrubina total $> 1,5$ a $\leq 3,0$ x LSN).

O **cabazitaxel** não deve ser administrado a pacientes com insuficiência hepática severa (bilirrubina total > 3 x LSN).

Pacientes com insuficiência renal

O **cabazitaxel** é minimamente excretado através dos rins. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal que não necessitam de hemodiálise. Pacientes com doença renal em estágio final (CLCR < 15 mL/min/1,73m²), em razão da sua condição e limitação de dados disponíveis, devem ser tratados com cautela e monitorizados cuidadosamente durante o tratamento.

Uso concomitante de medicamentos

Deve-se evitar o uso concomitante de medicamentos que sejam fortes indutores ou inibidores da CYP3A. No entanto, se o paciente necessitar da coadministração de um forte inibidor da CYP3A, deve-se considerar uma redução de 25% da dose de **cabazitaxel**.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas muito comuns ($\geq 10\%$) de grau 1 – 4 foram anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, diarreia, fadiga, náusea, vômito, constipação, astenia, dor abdominal, hematúria, dor nas costas, anorexia, neuropatia periférica (incluindo neuropatia periférica sensorial e motora), piroxia, dispneia, disgeusia, tosse, artralgia e alopecia.

As reações adversas comuns ($\geq 5\%$) de grau ≥ 3 ocorridas em pacientes que receberam **cabazitaxel** foram neutropenia, leucopenia, anemia, neutropenia febril, diarreia, fadiga e astenia.

SUPERDOSE

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

As complicações antecipadas decorrentes da superdose podem ser exacerbação de reações adversas, tais como supressão da medula óssea e distúrbios gastrintestinais.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

DIZERES LEGAIS

MS- 1.5143.0019.

Farm. Resp.: Fabíola F. Rorato CRF SP: 38.718

Fabricado por:

Dr. Reddy's Laboratories Ltd.,

FTO Unit VII, Plot No. P1 to P9, Phase III, VSEZ, Duvvada, Visakhapatnam District, 530 046, Andhra Pradesh, Índia.

Importado por:

Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.

Av. Guido Caloi, 1985 - Galpão 11 – Jd. São Luís

São Paulo – SP – CEP: 05802-140

CNPJ nº 03.978.166/0001-75

SAC: 0800.87.89.055.

carebrasil@drreddys.com.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA USO RESTRITO A HOSPITAIS

CA mini V03 – 06/2020

CONTRAINDICAÇÕES: O **CABAZRED®** ESTÁ CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM HISTÓRICO DE REAÇÕES SEVERAS DE HIPERSENSIBILIDADE AO **CABAZITAXEL** OU OUTRAS DROGAS FORMULADAS COM POLISSORBATO 80. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** A COADMINISTRAÇÃO DE **CABAZITAXEL** COM FORTES INIBIDORES DA CYP3A DEVE SER EVITADA. NO ENTANTO, SE ESTA COADMINISTRAÇÃO NÃO PUDER SER EVITADA, UM MONITORAMENTO CUIDADOSO QUANTO À TOXICIDADE E UMA REDUÇÃO DA DOSE DO **CABAZITAXEL** DEVEM SER CONSIDERADOS. A COADMINISTRAÇÃO COM FORTES INDUTORES DA CYP3A DEVE SER TAMBÉM EVITADA, UMA VEZ QUE PODEM DIMINUIR A EXPOSIÇÃO DO **CABAZITAXEL**.

Aceleramos o
acesso a medicamentos
de qualidade e com
preços acessíveis porque

**Good Health
Can't Wait.**

Dr.Reddy's



SE PERSISTIREM OS SINTOMAS
O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO



www.drreddys.com



SAC 0800 87 89 055

carebrasil@drreddys.com

DRL-2025 - Junho/2020

Av. Guido Caloi, 1.985 - Galpão 11 - Jd. São Luís
CEP: 05802-140 - São Paulo/SP - Brasil

Material destinado aos profissionais de saúde
habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos.