República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-4719-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 1 de Julio de 2021

Referencia: 1-0047-2000-000326-18-0

VISTO el Expediente Nº 1-0047-2000-000326-18-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3º del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcriptos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial BLACKXELL y nombre/s genérico/s CABAZITAXEL, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.

ARTÍCULO 2°.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 11/05/2021 13:57:18, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 11/05/2021 13:57:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 04/10/2018 17:06:38, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 04/10/2018 17:06:38, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 04/10/2018 17:06:38.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-2000-000326-18-0

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.07.01 13:09:49 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.01 13:09:54 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO – SOLUCIÓN CONCENTRADA

Industria Argentina

Contenido: 1 frasco ampolla

BLACKXELL

CABAZITAXEL 60 mg /1,5 ml

Solución Concentrada

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: Infusión I.V. sólo después de la segunda dilución

Composición

Cada frasco ampolla contiene:

Cabazitaxel (como dihidrato) 60 mg

Excipientes: Acido cítrico anhidro, Alcohol absoluto y Polisorbato 80 c.s.p. 1,5 ml

(Primera dilución: Con el contenido total del disolvente exclusivo)

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

"TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica

y no puede repetirse sin nueva receta médica".

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 15 y 30 ºC

No refrigerar.

Nº de lote y Fecha de vencimiento

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.

Certificado Nº

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

MICROSULES ARGENTINA S.A.DE
SERVICIOS COM IND INMB
AGROPECUARIA
CUIT 30519887335
Presidencia

SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO - DILUYENTE

Industria Argentina

Contenido: 1 frasco ampolla

BLACKXELL

Solución diluyente

Venta Bajo Receta Archivada

PRIMERA DILUCIÓN

Utilizar el contenido total para reconstitución el producto que acompaña.

Composición

Cada frasco ampolla contiene:

Alcohol 96º, Agua para inyección c.s.p. 4,5 ml

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

"TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 15 y 30º C.

No refrigerar.

Nº de lote y Fecha de vencimiento

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.

Certificado Nº

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

MICROSULES ARGENTINA S.A.DE SERVICIOS COM IND INMB AGROPECUARIA
CUIT 30519887335
Presidencia

SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

Industria Argentina

Contenido: 1 frasco ampolla y 1 frasco ampolla diluyente

BALCKXELL

CABAZITAXEL 60 mg/1,5 ml

Solución inyectable para infusión

(Solución concentrada y diluyente)

Venta Bajo Receta Archivada

Requiere dos diluciones

Infusión I.V.: Solo después de la segunda dilución

Composición

Cada frasco ampolla de solución concentrada contiene:

Cabazitaxel (como dihidrato) 60 mg

Excipientes: Acido cítrico anhidro, Alcohol absoluto, Polisorbato 80 c.s.p. 1,5 ml

Cada frasco ampolla de diluyente contiene:

Alcohol 96º, Agua para inyección c.s.p. 4,5 ml

Ambos contienen sobrellenado.

Dilución primera: Introducir todo el contenido del diluyente al frasco ampolla del concentrado

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

"TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica

y no puede repetirse sin nueva receta médica".

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 15 y 30º C.

No refrigerar.

Nº de lote y Fecha de vencimiento

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.

Certificado Nº

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

MICROSULES ARGENTINA S.A.DE SERVICIOS COM IND INMB AGROPECUARIA
CUIT 30519887335
Presidencia

SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Industria Argentina

BLACKXELL

CABAZITAXEL 60 mg/1,5 ml

Solución inyectable para infusión

(Solución concentrada y solución diluyente)

Venta Bajo Receta Archivada

Requiere dos diluciones

Vía de administración: Infusión IV: Solo después de la segunda dilución

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto

1.- ¿Qué es BLACKXELL y para que se utiliza?

2.- ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar BLACKXELL?

3.-¿Cómo usar BLACKXELL?

4.-Posibles efectos adversos

5.-Conservación de BLACKXELL

6.-Otra información

1.- ¿Qué es BLACKXELL y para qué se utiliza?

El nombre de su medicamento es BLACKXELL. Pertenece a un grupo de medicamentos llamados “taxanos”, utilizados para tratar cánceres.

BLACKXELL se utiliza para el tratamiento del cáncer de próstata que ha progresado después de haber recibido otra quimioterapia. Actúa deteniendo el crecimiento de las células y su multiplicación.

Como parte de su tratamiento, tomará también cada día un corticosteroide (prednisona o prednisolona), por vía oral. Pida información a su médico sobre este otro medicamento.

2.- ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar BLACKXELL?

No use BLACKXELL:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Si es alérgico (hipersensible) a cabazitaxel, a otros taxanos, o a cualquiera de los demás componentes de la formulación, incluyendo polisorbato 80

Si el número de sus glóbulos blancos es muy bajo (número de neutrófilos menor o igual a 1.500/mm^3)

Si tiene insuficiencia hepática severa

Si recientemente ha sido o va a ser vacunado contra la fiebre amarilla. Se debe evitar la vacunación con una vacuna de microorganismos vivos atenuados en los pacientes tratados con Cabazitaxel. Las vacunas con microorganismos muertos o inactivados se pueden administrar, sin embargo, su respuesta puede verse disminuida.

No debe recibir BLACKXELL si presenta alguna de las circunstancias anteriores. Si no está seguro, consulte a su médico antes de recibir BLACKXELL.

Advertencias y precauciones

Antes de iniciar el tratamiento con BLACKXELL, le harán un análisis de sangre para comprobar que tiene suficientes células sanguíneas y que sus riñones e hígado funcionan adecuadamente para recibir BLACKXELL.

Informe a su médico inmediatamente si:

- tiene fiebre. Durante el tratamiento con Cabazitaxel es más probable que se reduzca el númerode sus glóbulos blancos. El médico controlará su sangre y su estado general para detectar signos de infecciones. Podría administrarle otros medicamentos para mantener el número de sus células sanguíneas. Las personas con recuentos celulares bajos pueden desarrollar infecciones que pueden poner en peligro la vida. El primer signo de infección podría ser fiebre, por lo que si tiene fiebre, informe a su médico inmediatamente.
- alguna vez ha tenido cualquier alergia. Durante el tratamiento con Cabazitaxel puedenproducirse reacciones alérgicas graves.
- tiene diarrea grave o duradera, se siente mal (náuseas) o está mal (vómitos). Cualquiera deestas situaciones puede producir deshidratación grave. Su médico tendría que ponerle un tratamiento.
- tiene sensación de insensibilidad, hormigueo, ardor o disminución de las sensaciones enmanos y pies.
- tiene algún problema de sangrado en el intestino o tiene cambios en el color de sus heces o dolor de estómago. Si el sangrado o el dolor es grave, su médico interrumpirá su tratamiento con Cabazitaxel. Esto es porque Cabazitaxel podría incrementar el riesgo de sangrado o desarrollo de perforaciones en la pared intestinal.
- tiene problemas de riñón.
- aparecen problemas de hígado durante el tratamiento.
- nota que el volumen de su orina aumenta o disminuye significativamente.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- tiene sangre en su orina.

Si le sucede cualquiera de las circunstancias anteriores, informe a su médico inmediatamente. Su médico podría reducir la dosis de Cabazitaxel o interrumpir el tratamiento.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Esto se debe a que algunos medicamentos pueden afectar la eficacia de este medicamento o este medicamento puede afectar la eficacia de otros medicamentos.
Estosmedicamentos incluyen los siguientes:
ketoconazol, rifampicina (para infecciones);
carbamazepina, fenobarbital o fenitoína (para convulsiones);
Hierba de San Juan o hipérico (*Hypericum perforatum*) (planta medicinal utilizada para tratar ladepresión y otros problemas);
estatinas (tales como simvastatina, lovastatina, atorvastatina, rosuvastatina, o pravastatina) (para reducirel colesterol en su sangre);
valsartan (para la hipertensión);
repaglinida (para la diabetes).

Mientras esté en tratamiento con este medicamento, consulte con su médico antes de vacunarse.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Este medicamento no se debe usar en mujeres embarazadas o en edad fértil que no utilicen anticonceptivos. Este medicamento no se debe utilizar durante la lactancia.
Use preservativos en sus relaciones sexuales si su pareja está o pudiera estar embarazada.
Este medicamento podría estar presente en su semen y puede afectar al feto. Se recomienda no engendrar un hijo.

Conducción y uso de máquinas

Durante el tratamiento con este medicamento podría sentirse cansado o mareado. Si esto sucede, no conduzca ni use herramientas o máquinas hasta que se sienta mejor.

BLACKXELL contiene alcohol

Este medicamento contiene alcohol, que podría ser perjudicial para las personas alcohólicas.
Debe tenerse en cuenta en personas pertenecientes a grupos de alto riesgo, como pacientes con problemas

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

de hígado, o epilepsia.

3.- ¿CÓMO USAR BLACKXELL?

Instrucciones de uso

Antes de recibir BLACKXELL le administrarán medicamentos antialérgicos para reducir el riesgo de reacciones alérgicas.

BLACKXELL será administrado por un médico o una enfermera.

BLACKXELL debe prepararse (diluirse) antes de administrarse.

BLACKXELL se administrará en el hospital mediante un gotero (perfusión) en una de sus venas (vía intravenosa) durante aproximadamente 1 hora.

Como parte de su tratamiento, tomará también un medicamento corticosteroide (prednisona o prednisolona) por vía oral todos los días. Informe a su médico si por cualquier causa no ha cumplido con ese tratamiento.

Cuánto y con qué frecuencia se administra

La dosis habitual depende de su área de superficie corporal. Su médico calculará su área de superficie corporal en metros cuadrados (m^2) y decidirá la dosis que debe recibir.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte le a su médico.

4.- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, BLACKXELL puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Su médico comentará esto con usted y le explicará los potenciales riesgos y los beneficios de su tratamiento.

Acuda inmediatamente al médico si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos:

Fiebre (temperatura alta). Esto es muy frecuente (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes).

Pérdida grave de fluidos corporales (deshidratación). Esto es frecuente (afecta a menos de 1 de cada 10 pacientes). Esto puede ocurrir si tiene diarrea grave o duradera, o fiebre, o si ha estado vomitando.

Dolor de estómago grave que no se resuelve puede ser signo de perforación gastrointestinal que puede producir la muerte.

Otros efectos adversos incluyen:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

• reducción del número de células sanguíneas rojas (anemia), o blancas (que son importantes para combatir las infecciones)

• reducción del número de plaquetas (lo cual resulta en un aumento del riesgo de tener hemorragias)

• pérdida de apetito (anorexia)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

• alteración del gusto

•respiración entrecortada

• tos

• molestias de estómago, incluyendo náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento

• dolor abdominal

• pérdida de cabello a corto plazo (en la mayoría de los casos el pelo vuelve a crecer con normalidad)

• dolor de espalda

• dolor de las articulaciones

• sangre en la orina

• cansancio, debilidad o falta de energía.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

• infección del tracto urinario

• escasez de glóbulos blancos asociada con fiebre e infecciones

• sensación de insensibilidad, hormigueo, ardor o disminución de las sensaciones en manos y pies

• mareo

• dolor de cabeza

• aumento o disminución de la tensión arterial

• malestar de estómago, ardor de estómago o eructos

• dolor de estómago

• hemorroides

• espasmos musculares

• orinar con frecuencia o con dolor

• incontinencia urinaria

• problemas o alteración de los riñones

• úlceras en la boca o en los labios

• infecciones o riesgo de infecciones

• nivel de azúcar en sangre elevado

• nivel de potasio en sangre bajo

•confusión mental

• sensación de ansiedad

• sensación rara o pérdida de sensación o dolor en manos y pies

• zumbidos en los oídos

• problemas de equilibrio

• latidos rápidos o irregulares del corazón

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

• coágulos de sangre en las piernas

• sensación de calor o sofoco en la piel

• dolor de boca o garganta

• hemorragia rectal

• piel enrojecida

• molestias, trastornos o dolores musculares

• inflamación de pies o piernas

• escalofríos.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

• inflamación de la vejiga, que puede ocurrir cuando su vejiga ha estado previamente expuesta a radioterapia (cistitis debida a fenómenos de recuerdo de radiación).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

• enfermedad pulmonar intersticial (inflamación de los pulmones causando tos y dificultad pararespirar).

Comunicación de efectos adversos

BLACKXELL SE ENCUENTRA BAJO UN PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a Microsules Argentina. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

5.- Conservación

Conservar a temperatura ambiente, entre 15°C y 30° C, en su envase original. No refrigerar

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

6.- OTRA INFORMACIÓN

COMPOSICIÓN

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Cada frasco ampolla con 1,5 ml de solución concentrada contiene:

Cabazitaxel (como dihidrato) 60 mg

Excipientes: Acido cítrico anhidro, Alcohol absoluto, Polisorbato 80 c.s.p. 1,5 ml

Cada frasco ampolla de diluyente exclusivo para la primera dilución contiene:

Alcohol 96º, Agua para inyección c.s.p. 4,5 ml

Contenido del envase de BLACKXELL: 2 frascos ampolla

● Cada frasco ampolla de la solución concentrada contiene 60 mg de Cabazitaxel en 1,5 ml de volumen nominal (volumen de llenado 1,83 ml con 73,2 mg de Cabazitaxel)

Este volumen de llenado ha sido establecido para compensar la pérdida del líquido durante la preparación de premezcla

Este sobrellenado garantiza que después de la dilución con la totalidad del contenido del frasco ampolla del diluyente hay un volumen de premezcla mínimo extraíble de 6 ml, conteniendo 10 mg/ml de Cabazitaxel, que corresponde al valor declarado de 60 mg/frasco ampolla.

● Cada frasco ampolla con diluyente contiene 4,5ml de volumen nominal (volumen de llenado: 5,67 ml). Este volumen de llenado garantiza que luego del agregado del total del contenido de éste frasco ampolla con diluyente, al contenido de frasco ampolla con Cabazitaxel 60 mg solución concentrada, la concentración de la solución premezcla es de 10mg/ml

Sobredosificación con BLACKXELL

No se conoce ningún antídoto de cabazitaxel. Las complicaciones anticipadas de la sobredosis incluyen la exacerbación de las reacciones adversas tales como supresión de la médula ósea y trastornos gastrointestinales. En caso de sobredosis, el paciente debe permanecer en una unidad especializada donde pueden controlarse muy de cerca los signos vitales, la bioquímica y las funciones particulares Los pacientes deben recibir G-CSF tan pronto como sea posible luego de descubrirse la sobredosis. Deben adoptarse otras medidas sintomáticas adecuadas, según sea necesario.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños.

"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PRESENTACIÓN

En envases conteniendo 1 frasco ampolla de solución concentrada y 1 frasco ampolla diluyente exclusivo

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Provincia de Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Fecha última revisión: … / … / …

anmat
SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806

anmat
LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Industria Argentina

BLACKXELL

CABAZITAXEL 60 mg

Solución inyectable para infusión

(Solución concentrada y solución diluyente)

Venta Bajo Receta Archivada

Requiere dos diluciones

Vía de administración: Infusión IV: Solo después de la segunda dilución

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla con 1,5 ml de solución concentrada contiene:

Cabazitaxel (como dihidrato) 60 mg

Excipientes: Acido cítrico anhidro, Alcohol absoluto, Polisorbato 80 c.s.p. 1,5 ml

Cada frasco ampolla de diluyente exclusivo para la primera dilución contiene:

Alcohol 96º, Agua para inyección c.s.p. 4,5 ml

Contenido del envase de BLACKXELL: 2 frascos ampolla

● Cada frasco ampolla de la solución concentrada contiene 60 mg de Cabazitaxel en 1,5 ml de volumen nominal (volumen de llenado 1,83 ml con 73,2 mg de Cabazitaxel)

Este volumen de llenado ha sido establecido para compensar la pérdida del líquido durante la preparación de premezcla.

Este sobrellenado garantiza que después de la dilución con la totalidad del contenido del frasco ampolla del diluyente hay un volumen de premezcla mínimo extraíble de 6 ml, conteniendo 10 mg/ml de Cabazitaxel, que corresponde al valor declarado de 60 mg/frasco ampolla.

● Cada frasco ampolla con diluyente contiene 4,5ml de volumen nominal (volumen de llenado: 5,67 ml). Este volumen de llenado garantiza que luego del agregado del total del contenido de éste frasco ampolla con diluyente, al contenido de frasco ampolla con Cabazitaxel 60 mg solución concentrada, la concentración de la solución premezcla es de 10mg/ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Agentes antineoplásicos (Taxanos)
Código ATC: L01CD04

INDICACIONES Y USO

Cabazitaxel es un inhibidor de los microtúbulos indicado en combinación con prednisona o prednisolona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas, que hayan recibido previamente un régimen de tratamiento que contenga docetaxel.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Cabazitaxel es un agente antineoplásico que actúa mediante la interrupción de la red microtubular en las células. Cabazitaxel se une a la tubulina y promueve su acoplamiento a los microtúbulos y simultáneamente inhibe su desacoplamiento. Esto conduce a la estabilización de los microtúbulos, la cual da como resultado la inhibición de las funciones celulares de la mitosis y la interfase.

Farmacodinamia

Cabazitaxel demostró un amplio espectro de actividad antitumoral frente a tumores humanos avanzados implantados en ratones. Cabazitaxel es activo en tumores sensibles a docetaxel. Además, cabazitaxel demostró actividad en modelos tumorales insensibles a la quimioterapia incluyendo docetaxel.

Farmacocinética

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional en 170 pacientes incluyendo pacientes con tumores sólidos avanzados (n=69), cáncer de mama metastásico (n=43) y cáncer de próstata metastásico (n=67). Estos pacientes recibieron cabazitaxel, en dosis de 10 a 30 mg/m^2, semanalmente o cada 3 semanas.

Absorción

Después de 1 hora de administración intravenosa de 25 mg/m^2 de cabazitaxel en pacientes con cáncer de próstata metastásico (n=67), la Cmáx fue de 226 ng/ml (coeficiente de variación (CV): 10,7%) y se alcanzó al final de la perfusión de 1 hora (Tmáx). El ABC promedio en los pacientes fue de 991 ng.h/ml (CV: 34%).

No se observó ninguna desviación importante en la proporcionalidad de la dosis de 10

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

a 30, mg/m^2 en pacientes con tumores sólidos avanzados.

Distribución

El volumen de distribución (Vss) fue de 4870 l (2640 l/m^2 para un paciente con un área de superficie corporal (ASC) promedio de 1,84 m^2), en estado estable.

In vitro, la unión de cabazitaxel a las proteínas séricas humanas fue del 89-92% y no fue saturable hasta 50000 ng/ml, que cubren la concentración máxima observada en los ensayos clínicos.

Cabazitaxel se une, principalmente, a la albúmina sérica humana (82,0%) y a lipoproteínas (87,9% para HDL, 69,8% para LDL y 55,8% para VLDL). La relación entre la concentración sanguínea y la plasmática in vitro en sangre humana osciló entre 0,90 y 0,99, lo que indica que cabazitaxel se distribuyó por igual en sangre y plasma.

Metabolismo

Cabazitaxel se metaboliza extensamente a nivel del hígado (≥ 95%), principalmente por la isoenzima CYP3A4 (80%-90%). Cabazitaxel es el principal compuesto circulante en el plasma humano. Fueron detectados siete metabolitos en plasma (incluyendo 3 metabolitos activos derivados de O-desmetilación), donde el principal de ellos representa el 5% de la exposición a cabazitaxel. Alrededor de 20 metabolitos de cabazitaxel se excretan por la orina y heces humanas.

Sobre la base de estudios *in vitro*, el riesgo potencial de inhibición por cabazitaxel a concentraciones clínicamente relevantes, es posible respecto a los fármacos que son principalmente substrato de CYP3A. Cabazitaxel no inhibe otras enzimas CYP. Además cabazitaxel no indujo isoenzimas CYP (CYP1A, CYP2C9 y CYP3A).

Estudios de interacción en humanos han demostrado que cabazitaxel (25 mg/m^2 administrado como una sola infusión de una hora) no modificó niveles plasmáticos de midazolam, un sustrato de prueba de CYP3A. Por lo tanto, cabazitaxel no es un inhibidor in vivo de CYP3A.

Eliminación

Después de una infusión endovenosa de una hora de 25 mg/m^2 de [^{14}C]-cabazitaxel en pacientes, aproximadamente el 80% de la dosis administrada se eliminó en 2 semanas posteriores a la administración.

Cabazitaxel se excreta principalmente a través de las heces, como numerosos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

metabolitos (76% de la dosis), mientras que la excreción renal de cabazitaxel y metabolitos representa el 3,7% de la dosis (2,3% como cabazitaxel no modificado en la orina).

En un análisis farmacocinético poblacional cabazitaxel tuvo una depuración plasmática de 48,5 l/h (CV 39%; 26,4 l/h/m^2 para pacientes con una mediana de ASC de 1,84 m^2) en pacientes con cáncer de próstata metastásico. Luego de una infusión endovenosa de una hora, las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel pueden describirse mediante un modelo farmacocinético tricompartimental con vidas medias α, β y γ de 4 minutos, 2 horas y 95 horas respectivamente.

Insuficiencia hepática

No se han realizado ensayos formales en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, como cabazitaxel se metaboliza extensamente a nivel hepático, podría esperarse un aumento en la concentración de cabazitaxel. (ver en Posología-Poblaciones especiales)

Insuficiencia renal

Cabazitaxel se excreta mínimamente a través de los riñones (el 2,3% de la dosis). No se realizaron estudios farmacocinéticos formales con cabazitaxel en pacientes con insuficiencia renal. No obstante, el análisis farmacocinético poblacional realizado en 170 pacientes que incluyó 14 pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina en el intervalo de 30 a 50 ml/min) y 59 pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina en el intervalo de 50 a 80 ml/min) mostró que la insuficiencia renal leve o moderada no tuvo efectos significativos sobre la farmacocinética de cabazitaxel. No se dispone de información en pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal en etapa terminal.

Interacciones medicamentosas

Cabazitaxel se metaboliza principalmente por el CYP3A.

La administración repetida de ketoconazol (400 mg/día), un potente inhibidor CYP3A, resultó en un 20% de disminución en el aclaramiento de cabazitaxel, que correspondió a un incremento del 25% de la ABC (área bajo la curva). La administración concomitante de aprepitant, un inhibidor moderado de CYP3A, no tuvo efecto sobre el aclaramiento ni la exposición a cabazitaxel.

La administración repetida de rifampicina (600 mg/día), un potente inductor de

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

CYP3A, resultó en un incremento del 21% del aclaramiento de cabazitaxel, correspondiendo a una disminución del 17% en la ABC.
Prednisona o prednisolona administradas a 10 mg diarios no afectó la farmacocinética de cabazitaxel.
In vitro, cabazitaxel no inhibió las proteínas 1 ó 2 de resistencia a múltiples fármacos (MRP1 y MRP2) ni el Transportador de Catión Orgánico (OCT1). In vitro, cabazitaxel inhibió el transporte de la glicoproteína P (gp-P), la Proteína de Resistencia del Cáncer de Mama (BCRP, por su sigla en inglés) y los Polipéptidos de Transporte de Anión Orgánico (OATP1B3) (CCK8) a concentraciones de por lo menos 17 veces la que se observa en condiciones clínicas mientras que inhibe el transporte de OATP1B1 (Estadiol-17β –glucurónido) en concentraciones de tan sólo 5 veces lo que se observó en la práctica clínica. Por lo tanto, el riesgo in vivo de cabazitaxel de inhibir los sustratos MRPs, OCT1, gp-P y OATP1B3 es poco probable a una dosis de 25 mg/m^2.
El riesgo de interacción con el transportador de OATP1B3 es, posiblemente, notable durante la duración de la infusión (1 hora) y hasta 20 minutos después del final de la infusión.
In vitro, cabazitaxel es un sustrato de la gp-P pero no un sustrato de las MRP1 y MRP2, o la BCRP.

Efecto en el electrocardiograma

En un ensayo multicéntrico abierto, de un solo grupo, 94 pacientes evaluados con tumores sólidos recibieron cabacitaxel a una dosis de 25 mg/m^2 cada 3 semanas. Evaluaciones durante el ciclo 1 el día 1 hasta las 24 horas no mostraron cambios >10 ms en el intervalo QTc desde el inicio. Sin embargo, un pequeño aumento en el intervalo medio QTc (por ej. <10 ms), debido a cabazitaxel no puede ser excluido debido a limitaciones en el diseño del estudio.

Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos, pero sí en perros tras una dosis única, administrada cada 5 días o semanalmente, a niveles de exposición por debajo de los niveles clínicos de exposición y con posible importancia para el uso clínico, fueron necrosis arteriolar/periarterolar en el hígado, hiperplasia del ducto biliar y/o necrosis hepatocelular.
Las reacciones adversas no observadas en los estudios clínicos, pero sí en ratas durante los estudios de toxicidad a dosis repetidas a niveles de exposición por encima

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

de los niveles clínicos de exposición y con posible relevancia para el uso clínico, fueron alteraciones oculares, caracterizadas por inflamación/degeneración subcapsular de las fibras del cristalino. Estos efectos fueron parcialmente reversibles a las 8 semanas.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con cabazitaxel.
Cabazitaxel no indujo mutaciones en el test de mutación reversa en bacterias (Ames). No fue clastogénico en un ensayo *in vitro* en linfocitos humanos (no indujo aberración cromosómica estructural, sino que aumentó el número de células poliploides) e indujo un aumento de micronúcleos en el ensayo *in vivo* en ratas. No obstante, estos resultados de genotoxicidad son inherentes a la actividad farmacológica del compuesto (inhibición de la despolimerización de tubulina) y se han observado con medicamentos que muestran la misma actividad farmacológica.

Cabazitaxel no afectó a los rendimientos de apareamiento o a la fertilidad de las ratas macho tratadas. Sin embargo, en los estudios de toxicidad de dosis repetidas, se observó degeneración de la vesícula seminal y atrofia del túbulo seminífero en los testículos de las ratas, y se observó degeneración testicular (necrosis mínima de la célula epitelial en el epidídimo) en perros. Las exposiciones en animales fueron similares o menores que las observadas en humanos que recibieron dosis clínicamente relevantes de cabazitaxel.

Cabazitaxel indujo toxicidad embriofetal en ratas hembra tratadas intravenosamente, una vez al día, de los días 6 a 17 de gestación, asociada con toxicidad maternal y consistente en muertes fetales y disminución del peso medio fetal, asociado con retraso en la osificación del esqueleto. Las exposiciones en animales fueron menores que las observadas en humanos que recibieron dosis clínicamente relevantes de cabazitaxel. Cabazitaxel atraviesa la barrera placentaria en ratas.

En ratas, cabazitaxel y sus metabolitos se excretan en leche materna, en una cantidad de hasta el 1,5% de la dosis administrada en 24 horas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Información general:

- El uso de CABAZITAXEL debe estar limitado a unidades especializadas en la administración de citotóxicos y sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

médico con experiencia en el manejo de quimioterapia anticancerígena.

● Debe disponerse de instalaciones y equipo para el tratamiento de reacciones graves de hipersensibilidad como hipotensión y broncoespasmo

● Se recomienda premedicación antes del tratamiento con cabazitaxel y ésta se debe aplicar al menos 30 minutos antes de cada administración de cabazitaxel, con los siguientes medicamentos intravenosos para mitigar el riesgo y la gravedad de la hipersensibilidad:

antihistamínicos (dexclorfeniramina 5 mg o difenhidramina 25 mg o equivalente),

corticosteroides (dexametasona 8 mg o equivalente), y con

antagonistas H2 (ranitidina o equivalente)

Se recomienda profilaxis antiemética que puede administrarse oralmente o intravenosamente, según se necesite.

A lo largo del tratamiento, debe asegurarse la adecuada hidratación del paciente, para prevenir complicaciones como la insuficiencia renal.

● No utilizar envases de infusión de PVC ni equipos de infusión de poliuretano para la preparación y administración de CABAZITAXEL.

● Ambos frascos ampolla del producto contienen un sobrellenado para compensar las pérdidas de líquidos que puede ocasionar la preparación final de la solución para la infusión.

La dosificación individual de CABAZITAXEL debe basarse en el cálculo del ASC y es de 25 mg/m ^{2}, administrada como una infusión endovenosa durante 1 hora, cada tres semanas, en combinación con prednisona o prednisolona oral, 10 mg diarios a lo largo del tratamiento.

Ajustes de la dosis

Debe modificarse la dosis si los pacientes experimentan las siguientes reacciones adversas (los Grados se refieren al *Common Terminology Criteria of Adverse Events* (CTCAE 4.0)):

Reacciones adversas	Modificación de la dosis
Neutropenia prolongada grado ≥ 3 (más de 1 semana) a pesar del tratamientoadecuado incluyendo G-CSF	Retrasar el tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea > 1.500 células/mm^3, a continuación reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m^2 a 20 mg/m^2.
Neutropenia febril o infección neutropénica	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución, yhasta que el recuento de neutrófilos sea > 1.500 células/mm^3, a continuación reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m^2 a 20 mg/m^2.
Diarrea grado ≥ 3 o diarrea persistente apesar del tratamiento apropiado, incluyendo reconstitución de fluidos y	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución, acontinuación reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m^2 a 20 mg/m^2.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

electrolitos	
Neuropatía periférica grado ≥ 2	Retrasar el tratamiento hasta mejoría, a continuación reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m^2 a 20 mg/m^2.

Si los pacientes continúan experimentando cualquiera de las anteriores reacciones con 20 mg/m^2, se puede considerar una reducción adicional de dosis a 15 mg/m^2 o la interrupción de BLACKXELL. Los datos en pacientes tratados con dosis por debajo de 20 mg/m^2 son limitados.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Cabazitaxel se metaboliza en un alto grado en el hígado y es probable que el deterioro hepático aumente las concentraciones de cabazitaxel. La insuficiencia hepática incrementa el riesgo de complicaciones severas y de las que ponen en riesgo la vida del paciente que recibe otros medicamentos que pertenecen a la misma clase de cabazitaxel.

En pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 a ≤ 1,5 x límite normal superior (LNS) o AST >1,5 x LNS) debe reducirse la dosis de cabazitaxel a 20 mg/m^2.

La administración de cabazitaxel a pacientes con insuficiencia hepática leve debe realizarse con precaución y con una vigilancia estrecha de seguridad.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total >1,5 a ≤3,0 x LNS), la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 15 mg/m^2. Si el tratamiento está previsto en pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis de cabazitaxel no debe exceder 15 mg/m^2. Sin embargo, los datos de eficacia disponibles a esta dosis son limitados.

No debe administrarse cabazitaxel a pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 x LNS).

Pacientes con insuficiencia renal

Cabazitaxel se excreta mínimamente a través del riñón. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina (CL_R): 50 a 80 ml/min). Los datos en pacientes con insuficiencia renal moderada (CL_R: 30 a 50 ml/min) son limitados y no hay datos disponibles para pacientes con insuficiencia renal

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

grave (CLR < 30 ml/min) o con enfermedad renal en estado terminal (pacientes en hemodiálisis); por tanto, estos pacientes deben ser tratados con precaución y monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis para el uso de cabazitaxel en pacientes mayores de 65 años. Es probable que ellos experimenten ciertas reacciones adversas incluyendo neutropenia y neutropenia febril por lo que estas deben ser controladas.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cabazitaxel en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

INSTRUCCIONES PARA EL USO

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los utilizados para las diluciones.

Precauciones de preparación y administración

Al igual que otros agentes antineoplásicos, debe actuarse con precaución durante la preparación y administración de las soluciones de CABAZITAXEL, teniendo en cuenta el uso de dispositivos de seguridad, equipo de protección personal (por ej. guantes) y procedimientos de preparación.

Si en cualquiera de las etapas de preparación, cabazitaxel entrara en contacto con la piel, lavar inmediatamente y minuciosamente con agua y jabón. Si entrara en contacto con membranas mucosas, lavar inmediata y minuciosamente con agua.

Cabazitaxel sólo debe ser preparado y administrado por personal entrenado en el manejo de agentes citotóxicos. Las embarazadas no deben manipularlo.

Pasos para la preparación

Leer esta sección COMPLETA atentamente antes de mezclar y diluir. BLACKXELL requiere dos diluciones antes de la administración. Por favor seguir las instrucciones de preparación que se suministran más abajo.

Nota: Tanto el frasco ampolla de inyección de BLACKXELL (Volumen de llenado: 73,2 mg de cabazltaxel/1,83 ml) como el de diluyente (Volumen de llenado: 5,67 ml), contienen un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido durante la

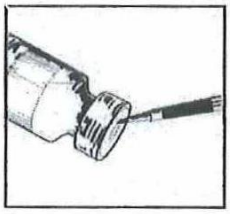
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

preparación. Este sobrellenado asegura que luego de la dilución con el contenido COMPLETO del diluyente acompañante, haya una solución inicial diluida que contenga 10 mg/ml de Cabazitaxel. Debe realizarse el siguiente proceso de dilución en dos pasos bajo condiciones asépticas para preparar la solución para infusión/perfusión.

PRIMERA DILUCIÓN

Paso 1.1 Examinar el frasco ampolla de solución concentrada de BLACKXELL 60mg/1,5ml y el del diluyente provisto. La solución concentrada debe ser clara.

Paso 1.2 Utilizando una jeringa equipada con aguja, retirar asépticamente el contenido COMPLETO de diluyente provisto, inviertiendo parcialmente el vial.



Paso 1.3 Inyectar el contenido completo en el frasco ampolla de BLACKXELL correspondiente. Para limitar, al máximo posible, la aparición de espuma cuando se inyecta el diluyente, dirigir la aguja hacia la pared interior del frasco ampolla con solución concentrada e inyectar lentamente. Una vez reconstituida, la solución resultante contiene 10 mg/ml de Cabazitaxel.

Paso 1.4 Retirar la jeringa y la aguja y mezclar manualmente y suavemente con inversiones repetidas, hasta obtener una solución clara y homogénea. Esto podría tardar 45 segundos aproximadamente.

Paso 1.5 Dejar la solución en reposo durante 5 minutos aproximadamente y verificar que la solución sea homogénea y clara. Es normal que la espuma persista luego de este periodo de tiempo.

Esta mezcla concentrado-diluyente resultante contiene 10 mg/ml de Cabazitaxel (al menos 6 ml de volumen extraíble). La segunda dilución debe realizarse inmediatamente (dentro de 1 hora) como se detalla en el Paso 2. Puede ser necesario

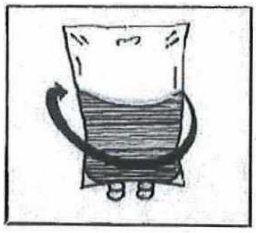
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

más de un vial de la solución diluida inicial para administrar la dosis prescripta. Por ejemplo, una dosis de 45 mg de Cabazitaxel requeriría 4,5 ml de la mezcla concentrado-diluyente preparada siguiendo el Paso 1.

2) SEGUNDA DILUCIÓN (FINAL) PARA INFUSIÓN/PERFUSIÓN

Paso 2.1 Retirar asépticamente la cantidad requerida de la solución inicial diluida de BLACKXELL (10 mg/ml de Cabazitaxel), con una jeringa graduada y equipada con aguja.

Paso 2.2 Inyectar en un recipiente estéril libre de PVC y/o poliuretanos, ya sea con solución de glucosa al 5% o solución de cloruro de sodio al 0,9% para infusión/perfusión. La concentración de la solución para infusión/perfusión debe estar entre 0,10 mg/ml y 0,26 mg/ml. Dado que la espuma puede persistir en la pared del frasco ampolla de esta solución, siguiendo la preparación descripta en el Paso 2.1, es preferible colocar la aguja de la jeringa en el medio al extraer.



Paso 2.3 Retirar la jeringa y mezclar el contenido de la bolsa de infusión/perfusión o el frasco manualmente con movimientos oscilantes.

Paso 2.4. Como con todos los productos para uso parenteral. la solución para infusión/perfusión resultante debe inspeccionarse visualmente antes de su uso. Si la solución contiene precipitado, debe ser descartada.

Administración

La solución final de BLACKXELL para infusión/perfusión debe administrarse vía endovenosa como una infusión/perfusión de 1 hora a temperatura ambiente. Usar un filtro en linea de 0,22 micrones de tamaño nominal de poro durante la administración. La solución final de BLACKXELL para infusión/perfusión debe utilizarse inmediatamente. Sin embargo, el tiempo de almacenamiento durante el uso puede ser mayor bajo condiciones específicas, es decir 8 horas bajo condición ambiente

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

(incluyendo la infusión/perfusión de una hora) o por un total de 24 si se refrigera (incluyendo la infusión/perfusión de una hora).
BLACKXELL no debe mezclarse con ningún otro medicamento. Como la solución de infusión se encuentra sobresaturada, puede cristalizarse con el transcurso del tiempo. En este caso, la solución no debe utilizarse y debe ser descartada.

CONTRAINDICACIONES

CABAZITAXEL no debe utilizarse en pacientes con:

● Hipersensibilidad a cabazitaxel, a otros taxanos, a polisorbato 80 o a cualquiera de los componentes de la formulación.

● Recuento de neutrófilos ≤ de 1500/mm^3

● Insuficiencia hepática (bilirrubina ≥ 1 x LNS, o AST y/o ALT ≥ 1,5 x LNS).

● Vacunación concomitante con la vacuna contra la fiebre amarilla

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

Reacciones de hipersensibilidad

Todos los pacientes deben premedicarse antes del inicio de la perfusión de cabazitaxel.
Los pacientes deben ser vigilados estrechamente para detectar reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera y segunda perfusión. Las reacciones de hipersensibilidad podrían ocurrir unos minutos después del inicio de la perfusión de cabazitaxel, por lo que debe disponerse de instalaciones y equipo para el tratamiento de la hipotensión y broncoespasmo. Pueden producirse reacciones graves, que podrían incluir erupción/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Las reacciones graves de hipersensibilidad requieren la interrupción inmediata de cabazitaxel y terapia apropiada. Los pacientes con una reacción de hipersensibilidad deben interrumpir el tratamiento con Cabazitaxel.

Supresión de la médula ósea

Puede ocurrir supresión de le médula ósea que se manifiesta como neutropenia, anemia, trombocitopenia o pancitopenia (ver "Riesgo de neutropenia" y "Anemia")

Riesgo de neutropenia

Los pacientes tratados con cabazitaxel podrían recibir G-CSF en profilaxis, según las directrices de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (SAOC) y/o las directrices

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

institucionales vigentes, para reducir el riesgo o tratar las complicaciones de la neutropenia (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). En pacientes con características clínicas de alto riesgo (edad > 65 años, mal estado general, episodios previos de neutropenia febril, campos muy extensos de radiación previa, estado nutricional deficiente, u otras comorbilidades graves) que los predisponen a un aumento de las complicaciones derivadas de la neutropenia prolongada, debe considerarse la profilaxis primaria con G-CSF. El uso de G-CSF ha demostrado limitar la incidencia y gravedad de la neutropenia.

La neutropenia es la reacción adversa más común de cabazitaxel. Es esencial la monitorización semanal de los recuentos sanguíneos completos durante el primer ciclo y antes de cada ciclo posterior de tratamiento de forma que pueda ajustarse la dosis, si fuera necesario.

En caso de neutropenia febril, o neutropenia prolongada debe reducirse la dosis a pesar de que el tratamiento sea el apropiado (ver Posología).

Debe volver a tratarse a los pacientes sólo cuando los neutrófilos se recuperen a un nivel de ≥ 1.500/mm^3 (ver Contraindicaciones).

Trastornos gastrointestinales

Podrían ser manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave, síntomas tales como dolor abdominal y sensibilidad, fiebre, estreñimiento persistente, diarrea, con o sin neutropenia, y deben ser evaluados y tratados rápidamente. Podría ser necesario el retraso o la interrupción del tratamiento con cabazitaxel.

Riesgo de náuseas, vómitos, diarrea y deshidratación

Si los pacientes experimentan diarrea tras la administración de cabazitaxel, pueden ser tratados con medicamentos antidiarreicos de uso común. Deben tomarse las medidas apropiadas para rehidratar a los pacientes. La diarrea puede aparecer más frecuentemente en pacientes que hayan recibido radiación abdomino-pélvica previa. La deshidratación es más frecuente en pacientes de 65 años o más. Se deben tomar las medidas apropiadas para rehidratar a los pacientes y monitorizar y corregir los niveles séricos de electrolitos, especialmente de potasio. Podría ser necesario retrasar el tratamiento o reducir la dosis para la diarrea grado ≥ 3 (ver Posología). Si los pacientes experimentan náuseas o vómitos, podrían ser tratados con los antieméticos frecuentemente utilizados.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Riesgo de reacciones gastrointestinales graves

Se han notificado en pacientes tratados con cabazitaxel, hemorragia gastrointestinal (GI) y perforación, íleo (ileus), colitis, incluyendo desenlace mortal (ver Reacciones adversas). Se recomienda precaución con el tratamiento de pacientes con más riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales: aquellos con neutropenia, pacientes de edad avanzada, uso concomitante de AINEs, terapia antiplaquetaria o anticoagulantes, y pacientes con antecedentes de radioterapia pélvica o enfermedad gastrointestinal, tales como ulceración o sangrado GI.

Neuropatía periférica

Se han observado casos de neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica (por ej. parestesias, disestesias) y neuropatía motora periférica, en pacientes en tratamiento con cabazitaxel. Debe advertirse a los pacientes en tratamiento con cabazitaxel que informen a su médico antes de continuar con el tratamiento si desarrollan síntomas de neuropatía tales como dolor, ardor, hormigueo, falta de sensibilidad, o debilidad. Los médicos deben evaluar la presencia o empeoramiento de la neuropatía antes de cada tratamiento. El tratamiento debe retrasarse hasta la mejora de los síntomas. La dosis de cabazitaxel debe reducirse de 25 mg/m^2 a 20 mg/m^2 para neuropatía periférica persistente grado ≥ 2 (ver Posología).

Anemia

Se ha observado anemia en pacientes en tratamiento con cabazitaxel (ver Reacciones adversas). Antes del tratamiento con cabazitaxel y si el paciente tiene síntomas o signos de anemia o pérdida de sangre, se debe comprobar la hemoglobina y el hematocrito. Se recomienda precaución en pacientes con hemoglobina < 10 g/dl y se deben tomar medidas adecuadas según indicación clínica.

Riesgo de insuficiencia renal

Se han notificado alteraciones renales en asociación con sepsis, deshidratación grave por diarrea, vómitos y uropatía obstructiva. Se han observado casos de insuficiencia renal incluyendo casos con desenlace fatal. Si esto ocurre deben tomarse las medidas apropiadas para identificar la causa y tratar a los pacientes intensivamente.

Durante el tratamiento con cabazitaxel debe garantizarse una hidratación adecuada. Debe advertirse al paciente para que notifique inmediatamente cualquier cambio significativo en el volumen diario de orina. Debe medirse la creatinina sérica basal en

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

cada recuento sanguíneo y siempre que el paciente notifique un cambio en la orina producida. Debe interrumpirse el tratamiento con cabazitaxel en caso de cualquier degradación de la función renal a insuficiencia renal ≥ CTCAE 4.0 Grado 3.

Trastornos respiratorios

Se ha notificado neumonía/pneumonitis intersticial y enfermedad pulmonar intersticial, y podría estar asociado a desenlace mortal (ver Reacciones adversas).

Si se desarrollaran nuevos síntomas pulmonares o hubiera un empeoramiento de los mismos, los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente, examinados inmediatamente, y tratados de manera apropiada. Se recomienda la interrupción del tratamiento con cabazitaxel hasta que el diagnóstico esté disponible. El uso temprano del tratamiento específico para cada situación podría ayudar a mejorar el estado del paciente. Se debe evaluar cuidadosamente el beneficio de la reanudación del tratamiento con cabazitaxel.

Riesgo de arritmias cardiacas

Se han notificado arritmias cardiacas, más frecuentemente taquicardia y fibrilación auricular (ver Reacciones adversas).

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) tienen más probabilidad de experimentar ciertas reacciones adversas incluyendo neutropenia y neutropenia febril (ver Reacciones adversas).

Pacientes con insuficiencia hepática

Está contraindicado el tratamiento con Cabazitaxel en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 x LNS) (ver Contraindicaciones y Farmacocinética).

La dosis se debe reducir en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 a ≤1,5 x LNS o AST >1,5 x LNS) (ver secciones Posología y Farmacocinética).

Interacciones

Se debe evitar la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A, ya que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel (ver Posología e Interacciones). Si no se puede evitar la administración concomitante de un inhibidor

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

potente del CYP3A, se debe considerar realizar una vigilancia estrecha de la toxicidad y una reducción de la dosis de cabazitaxel (ver Posología e Interacciones).

Se debe evitar la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A, ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel (ver Posología e Interacciones).

Excipientes

El disolvente contiene alcohol que es nocivo para personas alcohólicas.
A tener en cuenta en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedad hepática, o epilepsia.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Los estudios *in vitro* han demostrado que cabazitaxel se metaboliza principalmente a través del CYP3A (80%-90%) (ver Farmacocinética).

Inhibidores del CYP3A

La administración repetida de ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A, resultó en una disminución del 20% del aclaramiento de cabazitaxel correspondiente a un aumento del 25% en el AUC. Por tanto, se debe evitar la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A (por ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) debido a que podría ocurrir un incremento de las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel (ver Posología y Advertencias).

La administración concomitante de aprepitant, un inhibidor moderado del CYP3A, no tiene ningún efecto en el aclaramiento de cabazitaxel.

Inductores del CYP3A

La administración repetida de rifampicina (600 mg una vez al día), un inductor potente del CYP3A, resultó en un aumento del 21% del aclaramiento de cabazitaxel correspondiente a una disminución del 17% en el AUC. Por tanto, se debe evitar la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ej. fenitoína, carbamacepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) debido a que podría ocurrir una disminución de las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel (ver

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Posología y Advertencias.) Adicionalmente, los pacientes deben abstenerse de tomar hierba de San Juan o hipérico.

OATP1B1

In vitro, cabazitaxel también ha mostrado inhibir el transporte de proteínas de los Polipéptidos Transportadores de Aniones Orgánicos OATP1B1. Es posible el riesgo de interacción con los sustratos del OATP1B1 (por ej. estatinas, valsartan, repaglinida), particularmente durante la duración de la perfusión (1 hora) y hasta 20 minutos después de la finalización de la perfusión. Se recomienda un intervalo de tiempo de 12 horas antes de la perfusión y al menos de 3 horas después de la finalización de la perfusión, antes de administrar sustratos del OATP1B1.

Vacunas

La administración de vacunas vivas o vivas-atenuadas en pacientes inmunodeprimidos por agentes quimioterápicos puede dar lugar a infecciones graves o fatales. En pacientes en tratamiento con cabazitaxel se debe evitar la vacunación con vacunas vivas-atenuadas. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas; no obstante, la respuesta a dichas vacunas puede disminuir.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos sobre el uso de cabazitaxel en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva en dosis maternotóxicas y cabazitaxel atraviesa la barrera placentaria. Como otros medicamentos citotóxicos, cabazitaxel puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas.

No se recomienda el uso de cabazitaxel durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivos.

Lactancia

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado excreción de cabazitaxel y sus metabolitos en la leche. No puede excluirse el riesgo para el bebé lactante.

Cabazitaxel no se debe utilizar durante la lactancia.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Fertilidad

Los estudios en animales demostraron que cabazitaxel afectaba al sistema reproductor en ratas y perros macho sin ningún efecto funcional sobre la fertilidad. Sin embargo, considerando la actividad farmacológica de los taxanos, su potencial genotóxico y el efecto de muchos compuestos de esta clase sobre la fertilidad en estudios animales, no podría excluirse el efecto sobre la fertilidad de los machos en humanos.

Debido a los potenciales efectos sobre los gametos masculinos y a la potencial exposición vía líquido seminal, los hombres tratados con cabazitaxel deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento y se recomienda continuar utilizándolos hasta 6 meses después de la última dosis de cabazitaxel. Debido a la potencial exposición vía líquido seminal, durante todo el tratamiento los hombres tratados con cabazitaxel deben evitar el contacto con otra persona a través del eyaculado. A los hombres que van a ser tratados con cabazitaxel se les recomienda que consulten sobre la conservación de esperma antes del tratamiento.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Basándose en el perfil de seguridad, cabazitaxel podría tener una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas ya que puede causar fatiga y mareo. Se debe recomendar a los pacientes que no conduzcan o utilicen máquinas si experimentan estas reacciones adversas durante el tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona se evaluó en 371 pacientes con cáncer de próstata metastático resistente a la castración, que fueron tratados con 25 mg/m^2 de cabazitaxel, una vez cada tres semanas, en un ensayo clínico en fase III controlado, abierto, aleatorizado. Los pacientes recibieron una media de 6 ciclos de cabazitaxel.

Las reacciones adversas que se produjeron más frecuentemente (≥ 10) en todos los grados fue anemia (97,3%), leucopenia (95,7%), neutropenia (93,5%), trombocitopenia (47,4%), y diarrea (46,6%). Las reacciones adversas de grado ≥ 3

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

que se produjeron más frecuentemente en el grupo de cabazitaxel fueron neutropenia (81,7%), leucopenia (68,2%), anemia (10,5%), neutropenia febril (7,5%), y diarrea (6,2%).

En 68 pacientes (18,3%) tratados con cabazitaxel se interrumpió el tratamiento por la aparición de reacciones adversas. La reacción adversa más frecuente que dio lugar a la interrupción de cabazitaxel fue neutropenia.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas están descritas en la tabla 1, según el sistema de clasificación de órganos y categorías de frecuencia de MedDRA. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. La intensidad de las reacciones adversas se clasifica según el CTCAE 4.0 (grado ≥3 = G≥3). Las frecuencias se basan en todos los grados y se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla: Reacciones adversas y anomalías hematológicas notificadas con cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona en un ensayo clínico:

Sistema de clasificación de órganos	**Reacción adversa**	**Todos los grados: n (%) (n=371)**		**Grado ≥ 3 n (%)**
		Muy frecuentes	**Frecuentes**	
Infecciones e infestaciones	Shock séptico		4 (1,1)	4 (1,1)
	Sepsis		4 (1,1)	4 (1,1)
	Celulitis		6 (1,6)	2 (0,5)
	Infección del tracto urinario		27 (7,3)	4 (1,1)
	Gripe		11(3)	0
	Cistitis		10 (2,7)	1 (0,3)
	Infección de vías respiratorias altas		10 (2,7)	0
	Herpes zoster		5 (1,3)	0
	Candidiasis		4 (1,1)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia[a*]	347 (93,5)		303 (81,7)
	Anemia[a]	361 (97,3)		39 (10,5)
	Leucopenia[a]	355 (95,7)		253 (68,2)
	Trombocitopenia[a]	176 (47,4)		15 (4)
	Neutropenia febril		28 (7,5)	28 (7,5)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad		5 (1,3)	0

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	59 (15,9)		3 (0,8)
	Deshidratación		18 (4,9)	8 (2,2)
	Hiperglucemia		4 (1,1)	3 (0,8)
	Hipopotasemia		4 (1,1)	2(0,5)
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad		11 (3)	0
	Estado de confusión		5 (1,3)	0
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	41 (11,1)		0
	Neuropatía periférica		30 (8,1)	2 (0,5)
	Neuropatía sensorial periférica		20 (5,4)	1 (0,3)
	Mareo		30 (8,1)	0
	Cefalea		28 (7,5)	0
	Parestesia		17 (4,6)	0
	Letargia		5 (1,3)	1 (0,3)
	Hipoestesia		5 (1,3)	0
	Ciática		4 (1,1)	1 (0,3)
Trastornos oculares	Conjuntivitis		5 (1,3)	0
	Aumento de la lacrimación		5 (1,3)	0
Trastornos del oídoy del laberinto	Tinnitus		5 (1,3)	0
	Vértigo		5 (1,3)	0
Trastornos cardiacos*	Fibrilación auricular		4 (1,1)	2 (0,5)
	Taquicardia		6 (1,6)	0
Trastornos vasculares	Hipotensión		20 (5,4)	2 (0,5)
	Trombosis venosa profunda		8 (2,2)	7 (1,9)
	Hipertensión		6 (1,6)	1 (0,3)
	Hipotensión ortostática		5 (1,3)	1 (0,3)
	Sofoco		5 (1,3)	0
	Rubor		4 (1,1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	44 (11,9)		5 (1,3)
	Tos	40 (10,8)		0
	Dolor orofaríngeo		13 (3,5)	0
	Neumonía		9 (2,4)	6 (1,6)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	173 (46,6)		23 (6,2)
	Náuseas	127 (34,2)		7 (1,9)
	Vómitos	84 (22,6)		7 (1,9)
	Estreñimiento	76 (20,5)		4 (1,1)
	Dolor abdominal	43 (11,6)		7 (1,9)
	Dispepsia		25 (6,7)	0
	Dolor abdominal superior		20 (5,4)	0
	Hemorroides		14 (3,8)	0
	Reflujo gastroesofágico		12 (3,2)	0
	Hemorragia rectal		8 (2,2)	2 (0,5)
	Sequedad de boca		8 (2,2)	1 (0,3)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	Distensión abdominal		5 (1,3)	1 (0,3)
Trastornos de la piely del tejido subcutáneo	Alopecia	37 (10)		0
	Sequedad de boca		9 (2,4)	0
	Eritema		5 (1,3)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	60 (16,2)		14 (3,8)
	Artralgia	39 (10,5)		4 (1,1)
	Dolor en extremidades		30 (8,1)	6 (1,6)
	Espasmos musculares		27 (7,3)	0
	Mialgia		14 (3,8)	1 (0,3)
	Dolor músculo esquelético de pecho		11 (3)	1 (0,3)
	Dolor en el costado		7 (1,9)	3 (0,8)
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda		8 (2,2)	6 (1,6)
	Insuficiencia renal		7 (1,9)	6 (1,6)
	Disuria		25 (6,7)	0
	Cólico renal		5 (1,3)	1 (0,3)
	Hematuria	62 (16,7)		7 (1,9)
	Polaquiuria		13 (3,5)	1 (0,3)
	Hidronefrosis		9 (2,4)	3 (0,8)
	Retención urinaria		9 (2,4)	3 (0,8)
	Incontinencia urinaria		9 (2,4)	0
	Obstrucción de uréteres		7 (1,9)	5 (1,3)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor pélvico		7 (1,9)	1 (0,3)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	136 (36,7)		18 (4,9)
	Astenia	76 (20,5)		17 (4,6)
	Pirexia	45 (12,1)		4 (1,1)
	Edema periférico		34 (9,2)	2 (0,5)
	Inflamación de mucosas		22 (5,9)	1 (0,3)
	Dolor		20 (5,4)	4 (1,1)
	Dolor torácico		9 (2,4)	2 (0,5)
	Edema		7 (1,9)	1 (0,3)
	Escalofríos		6 (1,6)	0
	Malestar general		5 (1,3)	0
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso		32 (8,6)	0
	Aumento de la aspartato aminotransferasa		4 (1,1)	0
	Aumento de las transaminasas		4 (1,1)	0

[a] basado en valores de laboratorio
* ver detalles en la sección siguiente

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia y acontecimientos clínicos asociados

La incidencia de neutropenia grado ≥ 3, según los datos de laboratorio, fue del 81,7%. La incidencia de las reacciones adversas de grado ≥ 3 neutropenia clínica y neutropenia febril fueron del 21,3% y 7,5% respectivamente. La neutropenia fue la reacción adversa más frecuente que dio lugar a la interrupción del medicamento (2,4%).

Las complicaciones neutropénicas incluían infecciones neutropénicas (0,5%), sepsis neutropénica (0,8%) y shock séptico (1,1%), las cuales en algunos casos tuvieron un desenlace fatal.

El uso de G-CSF ha demostrado limitar la incidencia y gravedad de la neutropenia (ver Posología y Advertencias).

Trastornos cardiacos y arritmias

Los acontecimientos de todos los grados entre los trastornos cardiacos fueron más frecuentes con cabazitaxel, de los cuales 6 pacientes (1,6%) tuvieron arritmias cardiacas Grado ≥ 3. La incidencia de taquicardia fue de 1,6 %, ninguno fue de Grado ≥ 3. La incidencia de fibrilación auricular fue de 1,1 % en el grupo cabazitaxel. Los acontecimientos de insuficiencia cardiaca fueron más frecuentes con cabazitaxel, notificándose el acontecimiento a término para 2 pacientes (0,5%). Un paciente del grupo cabazitaxel falleció por insuficiencia cardiaca. Se notificó fibrilación ventricular fatal en 1 paciente (0,3%), y parada cardiaca en 2 pacientes (0,5%). Ninguno fue considerado por el investigador como relacionado.

Hematuria

La frecuencia de hematuria en todos los grados fue de 20,8% con 25 mg/m^2. Las causas de confusión como progresión de la enfermedad, instrumentación, infección o tratamiento con anticoagulante /AINE/aspirina se identificaron en casi dos tercios de los casos.

Otras anomalías de laboratorio

La incidencia de anemia grado ≥ 3, aumento de AST, ALT y bilirrubina, basada en las anomalías de laboratorio, fue del 10,5%, 0,7%, 0,9% y 0,6%, respectivamente.

Trastornos gastrointestinales

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se ha observado colitis, enterocolitis, gastritis, enterocolitis neutropénica. También se ha notificado hemorragia gastrointestinal y perforación, íleo (ileus) y obstrucción intestinal (ver Advertencias).

Trastornos respiratorios
Se han notificado con una frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) casos de pneumonía/pneumonitis intersticial y enfermedad pulmonar intersticial, algunas veces mortal (ver Advertencias).

Trastornos renales y urinarios
Se ha notificado, de forma poco frecuente, cistitis debida a fenómenos de recuerdo de radiación, incluyendo cistitis hemorrágica.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de cabazitaxel en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Otras poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada
Entre los 371 pacientes tratados con cabazitaxel para cáncer de próstata, 240 pacientes tenían 65 años o más incluyendo 70 pacientes de más de 75 años.
Las siguientes reacciones adversas notificadas en porcentajes ≥ 5% más altos en pacientes de 65 años o más, en comparación con los pacientes jóvenes fueron fatiga (40,4% frente a 29,8%), neutropenia clínica (24,2% frente a 17,6%), astenia (23,8% frente a 14,5%), pirexia (14,6% frente a 7,6%), mareo (10,0% frente a 4,6%), infección del tracto urinario (9,6% frente a 3,1%) y deshidratación (6,7% frente a 1,5%), respectivamente.
La incidencia de las siguientes reacciones adversas de grado ≥ 3 fue mayor en pacientes ≥ 65 años de edad, en comparación con los pacientes jóvenes: neutropenia basada en anomalías de laboratorio (86,3% frente a 73,3%), neutropenia clínica (23,8% frente a 16,8%) y neutropenia febril (8,3% frente a 6,1%) (Ver Posología y Advertencias.
De los 595 pacientes tratados con cabazitaxel 25 mg/m^2, 420 pacientes tenían 65 años de edad o más. Las reacciones adversas notificadas en porcentajes superiores de al menos un 5% en pacientes de 65 años de edad o más comparado con pacientes jóvenes fueron diarrea (42,9% vs. 32,6%), fatiga (30,2% vs. 19,4%), astenia (22,4%

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

vs. 13,1%), estreñimiento (20,2% vs. 12,6%), neutropenia clínica (12,9% vs. 6,3%), neutropenia febril (11,2% vs. 4,6%) y disnea (9,5% vs. 3,4%).

Comunicación de reportes de reacciones adversas

BLACKXELL SE ENCUENTRA BAJO UN PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de CABAZITAXEL a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se conoce ningún antídoto de cabazitaxel. Las complicaciones anticipadas de la sobredosis incluyen la exacerbación de las reacciones adversas tales como supresión de la médula ósea y trastornos gastrointestinales. En caso de sobredosis, el paciente debe permanecer en una unidad especializada donde pueden controlarse muy de cerca los signos vitales, la bioquímica y las funciones particulares Los pacientes deben recibir G-CSF tan pronto como sea posible luego de descubrirse la sobredosis. Deben adoptarse otras medidas sintomáticas adecuadas, según sea necesario.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

"TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente, entre 15 y 30º C. No refrigerar.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PRESENTACIÓN

En envases conteniendo 1 frasco ampolla concentrado + 1 frasco ampolla diluyente exclusivo.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Provincia de Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Fecha última revisión: … / … / …

anmat

SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806

anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Argentina

5 de julio de 2021

DISPOSICIÓN N° 4719

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59476

TROQUELES
EXPEDIENTE Nº 1-0047-2000-000326-18-0

Datos Identificatorios Características de la Forma Farmacéutica	Troquel
CABAZITAXEL 60 mg COMO CABAZITAXEL DIHIDRATO 62,59 mg - SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION	666439

SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

anmat

firma digital El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Argentina

Buenos Aires, 05 DE JULIO DE 2021.-

DISPOSICIÓN N° 4719

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59476

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6935

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BLACKXELL

Nombre Genérico (IFA/s): CABAZITAXEL

Concentración: 60 mg

Forma farmacéutica: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
CABAZITAXEL 60 mg COMO CABAZITAXEL DIHIDRATO 62,59 mg

Excipiente (s)
POLISORBATO 80 CSP 1,5 ml ALCOHOL ABSOLUTO 22,5 mg ACIDO CITRICO ANHIDRO 1,5 mg

Solventes: ETANOL 96%V/V 573.3 mg, AGUA PARA INYECTABLE c.s.p. 4.5 ml / FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) TRANSPARENTE, CON TAPON ELASTOMERICO TIPO I (BROMOBUTILO) Y TAPA FLIP OFF

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) TRANSPARENTE TAPON ELASTOMERICO TIPO I (BROMOBUTILO TEFLONADO)TAPA FLIP OF

Contenido por envase primario: 1 FRASCO AMPOLLA

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO AMPOLLA Y 1 FRASCO AMPOLLA DILUYENTE

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15º C hasta 30º C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA AMBIENTE, ENTRE 15 Y 30º C. NO REFRIGERAR.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 1 HORA

Forma de conservación, desde: 15º C Hasta: 30º C

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Otras condiciones de conservación: SEGUNDA DILUCIÓN EN SOLUCIÓN FISIOLÓGICA O GLUCOSA ES ESTABLE 8 HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE (15-30ºC) O 24 HORAS REFRIGERADO (2-8ºC)

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01CD04

Acción terapéutica: Agentes antineoplásicos (Taxanos)

Código ATC: L01CD04

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: Cabazitaxel es un inhibidor de los microtúbulos indicado en combinación con prednisona o prednisolona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas, que hayan recibido previamente un régimen de tratamiento que contenga docetaxel.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.	2019-1646-APN-ANMAT#MSYDS	RUTA PANAMERICANA KM 36,5	GARIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.	2019-1646-APN-ANMAT#MSYDS	RUTA PANAMERICANA KM 36,5	GARIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Argentina

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.	2019-1646-APN-ANMAT#MSYDS	RUTA PANAMERICANA KM 36,5	GARIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000326-18-0

anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

firma digital
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-