



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-07509909-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-07509909-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevo proyecto de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada ZITAT / CARBAZITAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA / 60 mg; aprobado por Certificado N° 58.103.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada ZITAT / CARBAZITAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA / 60 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento: IF-2024-24006171-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.103, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición conjuntamente, con el proyecto de prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-07509909-APN-DGA#ANMAT

F1b

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.03.22 11:42:30 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.22 11:42:32 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

Zitat®

Carbazitaxel 60 mg

solución concentrada para infusión Intravenosa

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Solución concentrada: requiere 2 diluciones

Vía intravenosa (perfusión), después de la dilución final

La reconstitución de Cabazitaxel requiere de una dilución en dos etapas. Tanto el vial de concentrado de cabazitaxel como el de disolvente contienen un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación. El sobrellenado asegura que, después de la dilución del concentrado con el contenido completo del vial de disolvente, se obtenga una solución diluida inicial, llamada premezcla o mezcla concentrado-disolvente, que contiene 10 mg/ml de cabazitaxel.

Composición:

Cada frasco ampolla contiene:

Cabazitaxel	0.060 g
Polisorbato 80	1.650 g
Etanol absoluto	< 1.5% P/V
Ácido cítrico anhidro	0.0015 g

Cada frasco ampolla con diluyente para la primera dilución contiene:

Etanol	573,3 mg
Agua para inyectables c.s.p.	4.5 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente antineoplásico, Taxanos

Código ATC: L01CD04

INDICACIONES:

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 (Ver sección acción farmacológica)

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción

Cabazitaxel es un inhibidor de los microtúbulos. Cabazitaxel se une a la tubulina y promueve su acoplamiento a los microtúbulos mientras 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.

Efectos Farmacodinámico

Cabazitaxel demostró actividad antitumoral contra tumores humanos avanzados implantados en ratones. Cabazitaxel es activo en tumores sensibles a docetaxel.

Además, Cabazitaxel demostró actividad en los modelos de tumores insensibles a quimioterapia, incluyendo a docetaxel.

POSOLOGIA /DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

- Cabazitaxel debe administrarse bajo supervisión de un médico experimentado en el uso de medicamentos antineoplásicos. El manejo apropiado de las complicaciones es posible sólo cuando estén disponibles instalaciones de diagnóstico y tratamiento adecuado.
- El frasco ampolla de uso único para la inyección de Cabazitaxel requiere dos diluciones antes de ser administrada.
- No utilizar envases de infusión de PVC ni equipos de infusión de poliuretano para la preparación y administración de la solución de infusión de Cabazitaxel.
- Tanto el frasco ampolla para inyección de Cabazitaxel como el frasco ampolla de diluyente contienen un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación.
- Se recomienda premedicación antes del tratamiento.

Premedicación

El régimen de premedicación recomendado debe aplicarse 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)
- corticoesteroides (dexametasona 8 mg o equivalente), y con

- antagonistas H₂ (ranitidina o equivalente)

Se recomienda profilaxis antiemética y puede administrarse oral o intravenosamente, según se necesite.

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

Posología y Forma de administración:

- La dosificación individual de Cabazitaxel debe basarse en el cálculo del ASC y es de 25 mg/m² administrados como una infusión endovenosa de una hora, cada tres semanas en combinación con prednisona o prednisolona oral 10 mg administrados diariamente durante el tratamiento con Cabazitaxel.

Ajuste de las dosis

La dosis de Cabazitaxel debe reducirse a 20 mg/ m² si el paciente experimenta las siguientes reacciones adversas. (los Grados se refieren al *Common Terminology Criteria of Adverse Events* [CTCAE 4.0])

Reacciones Adversas	Modificación de las dosis
Neutropenia de grado ≥ 3 prolongada (más de una semana) a pesar de una medicación apropiada incluyendo G-CSF	Retrasar el tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea >1500 células/mm ³ , luego reducir la dosis de Cabazitaxel a 20 mg/ m ² • Usar G-CSF para profilaxis secundaria.
Neutropenia febril o infección neutropénica	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución y hasta que el recuento de neutrófilos sea >1500 células/mm ³ , luego reducir la dosis 20 mg/m ² • Usar G-CSF para profilaxis secundaria.
Diarrea de grado ≥ 3 o diarrea persistente a pesar de la medicación apropiada, reemplazo de líquidos y electrolitos.	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución y hasta que el recuento de neutrófilos sea >1500 células/mm ³ , luego reducir la dosis a 20 mg/m ² • Usar G-CSF para profilaxis secundaria.
Neuropatía periférica de grado ≥ 2	Retrasar el tratamiento hasta mejoría, y luego considerar una reducción de dosis

El tratamiento debe discontinuarse si un paciente continúa experimentando cualquiera de las anteriores reacciones con 20 mg/m².

Rev. 02

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

No deben utilizarse envases de perfusión de PVC y sets de perfusión de poliuretano.

Instrucciones para la preparación correcta

Para preparar correctamente la solución para perfusión de Cabazitaxel, debe realizarse una dilución en dos etapas:

1. Dilución inicial del concentrado: Siempre transferir el contenido completo del vial de disolvente al de concentrado para obtener una concentración de 10 mg/ml en la premezcla.
2. Preparación de la solución para perfusión: extraer el volumen necesario de la premezcla, que contenga la dosis de cabazitaxel prescrita al paciente, e inyectarlo en el envase de perfusión. Cuando se utilice un programa automatizado para preparar la solución, se debe asegurar que el sistema está configurado para permitir la retirada del contenido completo del vial de disolvente para añadirlo al vial de concentrado, con el fin de asegurar que la concentración de la premezcla sea de 10 mg/ml.
3. Durante la administración es recomendable utilizar un filtro de tamaño de poro de 0,2 micrones.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cabazitaxel sólo debe ser preparado y administrado por personal entrenado en el manejo de agentes citotóxicos. Las trabajadoras embarazadas no deben manipular el producto. Como para cualquier otro agente antineoplásico, se debe actuar con precaución cuando se manejan y preparan 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 su preparación, entrara en contacto con la piel, lavar inmediata y minuciosamente con agua y jabón. Si entrara en contacto con membranas mucosas, lavar inmediata y minuciosamente con agua.

Diluir siempre el concentrado para solución para perfusión con el disolvente que se proporciona antes de añadirlo a la solución de perfusión.

Para preparar la solución para perfusión, el siguiente proceso de dilución en dos etapas debe realizarse de forma aséptica.

Etapas 1: Dilución inicial del concentrado de solución para perfusión con el disolvente proporcionado.

- Poner el vial de concentrado de cabazitaxel y el disolvente proporcionado, uno al lado de otro.

- Extraer el contenido completo del disolvente utilizando una jeringa, invirtiendo parcialmente el vial, e inyectarlo en el correspondiente vial de concentrado de cabazitaxel. Para limitar toda lo posible la formación de espuma al inyectar el disolvente, dirigir la aguja hacia la pared interior del vial de solución de concentrado e inyectar lentamente.
- Sacar la jeringa y la aguja y mezclar manualmente, de forma vigorosa, mediante inversiones repetidas, hasta que se obtenga una solución transparente y homogénea. Se pueden tardar unos 45 segundos.
- Dejar reposar la solución durante aproximadamente 5 minutos y a continuación comprobar que la solución es homogénea y transparente. Es normal que persista la espuma pasado este tiempo.

Esta mezcla concentrado-disolvente resultante contiene 10 mg/ml de cabazitaxel (al menos 6 ml de volumen extraíble). Debe diluirse inmediatamente como se detalla en la etapa 2.

Etapa 2: Preparación de la solución para perfusión.

- Según la dosis requerida para el paciente, extraer el volumen correspondiente de la mezcla de concentrado-disolvente, que contiene 10 mg/ml de cabazitaxel, con una jeringa graduada. Como ejemplo, una dosis de 45 mg de cabazitaxel requeriría 4,5 ml de la mezcla de concentrado-disolvente preparada en la etapa 1. Puede ser necesario más de 1 vial de la mezcla concentrado-disolvente para preparar la dosis adecuada.
- Como puede seguir habiendo espuma en la pared del vial de esta solución, después de la preparación descrita en la etapa 1, es preferible situar la aguja de la jeringa en la mitad del contenido durante la extracción.
- Utilizar envases para perfusión sin PVC e inyectar el volumen extraído en solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o solución de Dextrosa 5% para perfusión. La concentración de la solución para perfusión debe estar entre 0,10 mg/ml y 0,26 mg/ml.
- Sacar la jeringa y mezclar el contenido de la bolsa de perfusión manualmente, mediante movimiento de balanceo.
 - La solución resultante debería ser administrada por vía intravenosa mediante una perfusión de 1 hora.

La solución para perfusión de cabazitaxel debe utilizarse inmediatamente. Desechar el remanente.

Al igual que todos los productos parenterales, la solución de perfusión resultante debe inspeccionarse visualmente antes de usarla.

Como la solución de perfusión está sobresaturada, puede cristalizar con el tiempo. En este caso, no debe utilizarse la solución y debe eliminarse.

No deben utilizarse envases de perfusión de PVC y sets de perfusión de poliuretano para la preparación y administración de cabazitaxel.

Estabilidad de los diluidos

• Conservación de la primera solución diluida en el frasco ampolla:

La primera solución diluida de Cabazitaxel debe ser utilizada inmediatamente (dentro de los 30 minutos). Desechar cualquier fracción no utilizada.

• Conservación de la segunda solución (Final) de dilución en la bolsa para infusión:

La solución para infusión de Cabazitaxel completamente preparada (ya sea en solución de cloruro de sodio al 0,9% o Dextrosa 5%) debe utilizarse dentro de las siguientes 8 horas a temperatura ambiente (incluyendo la infusión de una hora).

Se demostró la estabilidad química y física de la solución para infusión en solución de cloruro de sodio al 0,9%, dentro de las siguientes 24 horas en total (incluyendo la infusión de una hora).

Dado que tanto la primera solución diluida como la segunda solución para infusión (final) son sobresaturadas, pueden cristalizar con el tiempo.

Durante la administración es recomendable utilizar un filtro de tamaño de poro de 0,2 micrones.

Si aparecen cristales y/o partículas, las soluciones no deben utilizarse y deben desecharse

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a cabazitaxel, a otros taxanos, a polisorbato 80 o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
- Recuento de neutrófilos menor de 1.500/mm³.
- Insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 x LNS).
- Vacunación concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Reacciones de hipersensibilidad

Todos los pacientes deben premedicarse antes del inicio de la perfusión de cabazitaxel (ver Posología y forma de administración).

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

Rev. 02

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 (ver Contraindicaciones).

Supresión de la médula ósea

Puede ocurrir supresión de la médula ósea que se manifiesta como neutropenia, anemia, trombocitopenia o pancitopenia (ver “Riesgo de neutropenia” y “Anemia” a continuación).

Riesgo de neutropenia

Los pacientes tratados con cabazitaxel podrían recibir G-CSF en profilaxis, 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 (ver sección Reacciones Adversas). 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 sección Posología y forma de administración).

Debe volver a tratarse a los pacientes sólo cuando los neutrófilos se recuperen a un nivel de $\geq 1500/\text{mm}^3$ (ver sección Contraindicaciones).

Alteraciones 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 sección Posología y forma de administración). Si los pacientes experimentan náuseas o vómitos, podrían ser tratados con los antieméticos frecuentemente utilizados.

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 sección 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/m² para neuropatía periférica persistente grado ≥ 2 (ver sección Posología y forma de administración).

Anemia

Se ha observado anemia en pacientes en tratamiento con cabazitaxel (ver sección 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. 2 a 20 mg/m².

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

Trastornos respiratorios

Se ha notificado neumonía/neumonitis intersticial y enfermedad pulmonar intersticial, y podría estar asociado a desenlace mortal (ver sección 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 cardíacas

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

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia hepática

Cabazitaxel se metaboliza principalmente en el hígado, es probable que en casos de insuficiencia hepática aumenten las concentraciones de cabazitaxel.

La insuficiencia hepática aumenta el riesgo de complicaciones graves y potencialmente mortales en pacientes que reciben otros medicamentos que pertenecen a la misma clase que Cabazitaxel. Zitat no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática.

Interacciones

Se debe evitar la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A, ya que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel (ver secciones Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Si no se puede evitar la administración concomitante de un inhibidor potente del CYP3A, se debe considerar realizar una vigilancia estrecha de la toxicidad y una reducción de la dosis de cabazitaxel (ver secciones Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Se debe evitar la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A, ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel (ver secciones Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Embarazo:

Categoría D

Como otros medicamentos citotóxicos, cabazitaxel puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas.

Excipientes

Este medicamento contiene 573 mg de alcohol (etanol) en cada vial de disolvente. La cantidad en la dosis de este medicamento es equivalente a menos de 11 ml de cerveza o 5 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol en este medicamento no tendrá ningún efecto perceptible. Sin embargo, se deben tomar precauciones especiales en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedad hepática, epilepsia y pacientes con antecedentes de alcoholismo.

Medida anticonceptiva

Los hombres deben utilizar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y durante los 4 meses posteriores a la finalización del tratamiento con cabazitaxel.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han llevado a cabo estudios de interacción.

Los estudios in vitro han demostrado que cabazitaxel se metaboliza principalmente a través del CYP3A (80%-90%) e inhibe el CYP3A.

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 AUCes de esperar que la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A (por ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) aumente las concentraciones de Cabazitaxel.

La administración concomitante de, 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., es de esperar que la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ej. fenitoína, carbamacepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) reduzca las concentraciones de cabazitaxel. Por tanto, debe evitarse la coadministración con inductores potentes del CYP3A. 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.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Medida anticonceptiva

Debido al riesgo genotóxico de cabazitaxel, los hombres deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 4 meses posteriores a la finalización del tratamiento con cabazitaxel.

Embarazo

Categoría D

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.

Fertilidad

Se observaron que 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 por un mecanismo aneugénico 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.

A los hombres que van a ser tratados con cabazitaxel se les recomienda que consulten sobre la conservación de esperma antes del tratamiento.

Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y la eficacia de cabazitaxel en pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico

Basado en análisis farmacocinéticos poblacionales, no se observó diferencia significativa en la farmacocinética de Cabazitaxel entre pacientes <65 años (n =100) y mayores (n =70). Los pacientes de edad avanzada < 65 de edad, pueden tener más probabilidades de experimentar ciertas reacciones adversas.

La incidencia de neutropenia, cansancio, astenia, fiebre, mareos, infección del tracto urinario y deshidratación se presentó en porcentajes más elevadas en pacientes que tenían 65 años o más, comparados con los pacientes más jóvenes.

Pacientes con insuficiencia hepática

Cabazitaxel se metaboliza en un algo grado en el hígado. No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática. Como medida de precaución, no debe administrarse cabazitaxel a pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina ≥ 1 x límite normal superior (LNS), o AST y/o ALT $\geq 1,5$ 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 (aclaramiento de creatinina (CLR): 50 a 80 ml/min). Los datos en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLR: 30 a 50 ml/min) son limitados y no hay datos disponibles para pacientes con insuficiencia renal grave (CLR < 30 ml/min) o con enfermedad renal en estado terminal; por tanto, estos pacientes deben ser tratados con precaución y monitorizados cuidadosamente durante el 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 Carbazitaxel en combinación con prednisona y prednisolona fueron observados en algunos estudios.

Las reacciones adversas observadas de todos los grados más frecuentes fueron: anemia (99,0%), leucopenia (93,0%), neutropenia (87,9%), trombocitopenia (41,1%), diarrea (42,1%), fatiga (25,0%) y astenia (15,4%). Las reacciones adversas de grado ≥ 3 más frecuentes que se produjeron en al menos el 5% de los pacientes fueron neutropenia (73,1%), leucopenia (59,5%), anemia (12,0%), neutropenia febril (8,0%) y diarrea (4,7%).

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 (*Common Terminology Criteria of Adverse Events* por sus siglas en inglés) (grado ≥ 3 = G ≥ 3). Las frecuencias se basan en todos los grados y se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas y anomalías hematológicas notificadas con cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona del análisis combinado

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Todos los grados n (%)			Grado ≥ 3 n (%)
		Muy frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes	
Infecciones e infestaciones	Infección/sepsis neutropénica*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Shock séptico			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Celulitis			8 (0,7)	3 (0,3)
	Infección del tracto urinario		103 (9,4)		19 (1,7)
	Gripe		22 (2,0)		0
	Cistitis		22 (2,0)		2 (0,2)
	Infección de vías respiratorias altas		23 (2,1)		0
	Herpes Zoster		14 (1,3)		0
	Candidiasis		11 (1,0)		1 (<0,1)
	Aumento de la lacrimación		22 (2,0)		0
	Gastritis			10 (0,9)	0
	Colitis*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Perforación gastrointestinal			3 (0,3)	1 (<0,1)
	Hemorragia gastrointestinal			2 (0,2)	1 (<0,1)
	Obstrucción de uréteres			8 (0,7)	6 (0,5)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anemia ^{a*}	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leucopenia ^a	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombocitopenia	478 (44,1)			44 (4,1)
	Neutropenia febril		87 (8,0)		87 (8,0)

Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad			7 (0,6)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	192 (17,6)			11 (1,0)
	Deshidratación		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hiper glucemia		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hipopotasemia			8 (0,7)	2 (0,2)
Trastornos psiquiátricos	Insomnio		45 (4,1)		0
	Ansiedad		13 (1,2)		0
	Estado de confusión		12 (1,1)		2 (0,2)
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia		64 (5,9)		0
	Trastornos del gusto		56 (5,1)		0
	Neuropatía periférica		40 (3,7)		2 (0,2)
	Neuropatía sensorial periférica		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polineuropatía			9 (0,8)	2 (0,2)
	Parestesia		46 (4,2)		0
	Hipoestesia		18 (1,6)		1 (<0,1)
	Mareo		63 (5,8)		0
	Cefalea		56 (5,1)		1 (<0,1)
	Letargia		15 (1,4)		1 (<0,1)
	Ciática			9(0,8)	1 (<0,1)
Trastornos oculares	Conjuntivitis		11 (1,0)		0
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus			7 (0,6)	0
	Vértigo		15 (1,4)		1 (<0,1)
Trastornos cardiacos*	Fibrilación auricular		14 (1,3)		5 (0,5)
	Taquicardia		11 (1,0)		1 (<0,1)
Trastornos vasculares	Hipotensión		38 (3,5)		5 (0,5)
	Trombosis venosa profunda		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hipertensión		29 (2,7)		12 (1,1)
	Hipotensión			6 (0,5)	1 (<0,1)

	ortostática				
	Sofoco		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Rubor			9 (0,8)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea		97 (8,9)		9 (0,8)
	Tos		79 (7,2)		0
	Dolor orofaríngeo		26 (2,4)		1 (<0,1)
	Neumonía		26 (2,4)		16 (1,5)
	Embolia pulmonar		30 (2,7)		23 (2,1)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	460 (42,1)			51 (4,7)
	Náuseas	347 (31,8)			14 (1,3)
	Vómitos	207 (19,0)			14 (1,3)
	Estreñimiento	202 (18,5)			8 (0,7)
	Dolor abdominal		105 (9,6)		15 (1,4)
	Dispepsia		53 (4,9)		0
	Dolor abdominal superior		46 (4,2)		1 (<0,1)
	Hemorroides		22 (2,0)		0
	Reflujo gastroesofágico		26 (2,4)		1 (0<0,1)
	Hemorragia rectal		14 (1,3)		4 (0,4)
	Sequedad de boca		19 (1,7)		2 (0,2)
	Distensión abdominal		14 (1,3)		1 (<0,1)
	Estomatitis		46 (4,2)		2 (0,2)
	Íleo*			7 (0,6)	5 (0,5)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia		80 (7,3)		0
	Sequedad de boca		23 (2,1)		0
	Eritema			8 (0,7)	0
	Trastornos de las		18 (1,6)		0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	166 (15,2)			24 (2,2)
	Artralgia		88 (8,1)		9 (0,8)
	Dolor en		76 (7,0)		9 (0,8)

	extremidades				
	Espasmos musculares		51 (4,7)		0
	Mialgia		40 (3,7)		2 (0,2)
	Dolor músculo esquelético de pecho		34 (3,1)		3 (0,3)
	Pérdida de fuerza muscular		31 (2,8)		1 (0,2)
	Dolor en el costado		17 (1,6)		5 (0,5)
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda		21 (1,9)		14 (1,3)
	Insuficiencia renal			8 (0,7)	6 (0,5)
	Disuria		52 (4,8)		0
	Cólico renal		14 (1,3)		2 (0,2)
	Hematuria	205 (18,8)			33 (3,0)
	Polaquiuria		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hidronefrosis		25 (2,3)		13 (1,2)
	Retención urinaria		36 (3,3)		4 (0,4)
	Incontinencia urinaria		22 (2,0)		0
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor pélvico		20 (1,8)		5 (0,5)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	333 (30,5)			42 (3,8)
	Astenia	227 (20,8)			32 (2,9)
	Pirexia		90 (8,2)		5 (0,5)
	Edema periférico		96 (8,8)		2 (0,2)
	Inflamación de mucosas		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Dolor		36 (3,3)		7 (0,6)
	Dolor torácico		11 (1,0)		2 (0,2)
	Edema				1 (<0,1)
	Escalofríos		12 (1,1)		0
	Malestar general		21 (1,9)		0

Exploraciones complementarias	Pérdida de peso		81 (7,4)		0
	Aumento de la aspartato aminotransferasa		13 (1,2)		1 (<0,1)
	Aumento de las transaminasas			7 (0,6)	1 (0<0,1)

a basado en valores de laboratorio

* ver detalles en la sección siguiente

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. Si le sucede alguna de las circunstancias anteriores, comuníquelo inmediatamente a su médico.

Otros efectos adversos incluyen:

Muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes):

- 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)
- 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 (afectan a menos de 1 de cada 10 pacientes):

- 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
- 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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

- *Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de la empresa enviando un mail el siguiente correo electrónico: infomed.argentina@knighttx.com o llamando al teléfono +54 911 4719-1100 opción 2.*

- *Ante cualquier inconveniente con el producto o sospechas de reacciones adversas el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:*
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos> o llamar al ANMAT responde 0800-333-1234.

SOBREDOSIS

No se conoce ningún antídoto para la sobredosis 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 puedan controlarse muy de cerca los signos vitales, la bioquímica y las funciones particulares.

Los pacientes deben recibir tratamiento con 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 Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 658-7777
- Hospital Fernández (011) 4801-7767/ 808-2655

Conservación: Temperatura ambiente entre 15° y 30 °C, no refrigerar.

Presentación:

Estuche con 1 frasco ampolla con 1,5 mL de Cabazitaxel solución concentrada y 1 frasco ampolla con 4,5 ml del diluyente de Cabazitaxel.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°: 58.103

LABORATORIO LKM S.A.

Lynch 3461/63, CABA

Dirección Técnica: Yanina Sánchez– Farmacéutica

Elaboración: Gral. Villegas 1320/1510, San Justo, Prov. de Buenos Aires

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha última revisión...../...../.....



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-07509909 prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.06 19:08:12 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.06 19:08:13 -03:00