



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:** DI-2022-3375-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 4 de Mayo de 2022

**Referencia:** 1-0047-2000-000083-21-5

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000083-21-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma BIOPROFARMA BAGO SA 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 3° 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 transcritos 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 BIOPROFARMA BAGO SA 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 GOMBRICH 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 BIOPROFARMA BAGO SA.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF / 0 - 21/03/2022 11:11:10, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 05/10/2021 17:30:09, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 19/02/2021 17:00:01, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF - 19/02/2021 17:00:01, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 21/03/2022 11:11:10.

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

ARTÍCULO 4º.- 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 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscribese 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 N° 1-0047-2000-000083-21-5

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2022.05.04 13:16:21 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### **GOMBRICH®** **CABAZITAXEL 60 mg**

#### **Solución concentrada para infusión**

Vía de administración: intravenosa.

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico. Guarde esta información, puede necesitar leerla nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

Este producto se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas que tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si este no se encuentra mencionado en este folleto, informe a su médico.

#### **Contenido del prospecto:**

- 1. ¿Qué es GOMBRICH® y para que se utiliza?**
- 2. ¿Qué necesita saber antes de usar GOMBRICH®?**
- 3. ¿Cómo se debe administrar GOMBRICH®?**
- 4. Posibles efectos adversos**
- 5. Contenido del envase e información adicional**
- 6. Condiciones de conservación y almacenamiento**

#### **1 ¿Qué es GOMBRICH® y para que se utiliza?**

El nombre de su medicamento es **GOMBRICH®**. Su denominación común es cabazitaxel. Pertenece a un grupo de medicamentos denominado "taxanos", utilizados para tratar cánceres.

**GOMBRICH®** 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 usar GOMBRICH®?**

**GOMBRICH®** sólo debe ser prescripto por un médico con experiencia en tratamientos en el cáncer de próstata. Siga cuidadosamente las

instrucciones de su médico, aún si éstas difieren de la información general que contiene éste prospecto.

**No debe recibir éste medicamento si:**

- ✓ Es alérgico (hipersensible) a cabazitaxel, a otros taxanos, al polisorbato 80 o a alguno de los demás componentes de este medicamento,
- ✓ El número de sus glóbulos blancos es muy bajo (número de neutrófilos menor o igual a  $1.500/\text{mm}^3$ ),
- ✓ Tiene problemas graves de hígado,
- ✓ Recientemente ha sido o va a ser vacunado contra la fiebre amarilla.

**No debe recibir GOMBRICH® si le sucede alguna de las circunstancias anteriores. Si no está seguro, consulte a su médico antes de recibir GOMBRICH®.**

**Advertencias y Precauciones**

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

Informe a su médico inmediatamente si:

- ✓ Tiene fiebre. Durante el tratamiento con cabazitaxel es más probable que se reduzca el número de 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 pueden producirse reacciones alérgicas graves.
- ✓ Tiene diarrea grave o duradera, se siente mal (náuseas) o está mal (vómitos). Cualquiera de estas situaciones puede producir deshidratación grave. Su médico tendría que administrarle un tratamiento.
- ✓ Tiene sensación de insensibilidad, hormigueo, ardor o disminución de las sensaciones en manos 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 son graves, 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.

- ✓ 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 **GOMBRICH®** o interrumpir el tratamiento.

#### **Administración de GOMBRICH® con otros medicamentos.**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermera 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 cabazitaxel o cabazitaxel puede afectar la eficacia de otros medicamentos. Estos medicamentos 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 la depresión y otros problemas);
- ✓ Estatinas (tales como simvastatina, lovastatina, atorvastatina, rosuvastatina, o pravastatina) (para reducir el colesterol en su sangre);
- ✓ Valsartan (para la hipertensión);
- ✓ Repaglinida (para la diabetes).

Mientras esté en tratamiento con **GOMBRICH®**, consulte con su médico antes de vacunarse.

#### **Información importante sobre los ingredientes de GOMBRICH®**

**GOMBRICH®** contiene etanol (alcohol)

Este medicamento podría ser perjudicial para las personas alcohólicas.

Debe tenerse en cuenta en personas pertenecientes a grupos de alto riesgo, como pacientes con problemas de hígado, o epilepsia.

#### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

**GOMBRICH®** no se debe usar en mujeres embarazadas o en edad fértil que no utilicen anticonceptivos.

**GOMBRICH®** no se debe utilizar durante la lactancia.

Use preservativos en sus relaciones sexuales si su pareja está o pudiera estar embarazada. Cabazitaxel podría estar presente en su semen y puede afectar al feto. Se recomienda no engendrar un hijo durante y hasta 6 meses después del tratamiento y solicitar información sobre la conservación del esperma antes del tratamiento, ya que cabazitaxel podría alterar la fertilidad masculina.

#### **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.

### **3. ¿Cómo se debe administrar GOMBRICH®?**

Antes de recibir **GOMBRICH®** le administrarán medicamentos antialérgicos para reducir el riesgo de reacciones alérgicas.

**GOMBRICH®** será administrado por un médico o una enfermera.

**GOMBRICH®** debe prepararse (diluirse) antes de administrarse. Con este prospecto se proporciona información práctica para la manipulación y administración de **GOMBRICH®** para médicos, enfermeras y farmacéuticos.

**GOMBRICH®** 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.

Su médico le ha prescrito **GOMBRICH®** dado que usted padece una condición seria. Cabazitaxel le puede ayudar a tratar esa condición.

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

Habitualmente recibirá una perfusión cada 3 semanas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte al personal de salud.

### **4. Posibles efectos adversos**

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

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

- ✓ Fiebre (temperatura alta). Esto es muy frecuente (podría afectar a más de 1 de cada 10 personas).
- ✓ Pérdida grave de fluidos corporales (deshidratación). Esto es frecuente (podría afectar hasta 1 de cada 10 personas). Esto puede ocurrir si tiene diarrea grave o duradera, o fiebre, o si ha estado vomitando.
- ✓ Dolor de estómago grave o dolor de estómago que no se resuelve. Esto puede suceder si usted tiene una perforación en el estómago, esófago, intestino (perforación gastrointestinal). Esto puede causar la muerte.

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

#### **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)
- ✓ 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
- ✓ 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 para respirar).

#### **5. Contenido del envase e Información adicional**

Envase conteniendo un frasco ampolla con solución concentrada para infusión y un frasco ampolla de diluyente.

Cada frasco ampolla de solución concentrada para infusión contiene:

Cabazitaxel (como solvato acetato de etilo), Ácido cítrico anhidro, Polisorbato 80 y Solución de ácido clorhídrico 3N c.s.p pH 3,75.

Cada frasco ampolla con diluyente para la primera dilución contiene: Alcohol absoluto y Agua para inyectables.

#### **6. Condiciones de conservación y almacenamiento**

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

#### **RECORDATORIO**

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

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

#### **NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a su médico; o al laboratorio Bioprofarma Bagó S.A., al teléfono (011) 4016-6200; o vía correo electrónico a [farmacovigilancia@bioprofarma.com](mailto:farmacovigilancia@bioprofarma.com)

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede completar la ficha que se encuentra en la Página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

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

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

**MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico

Elaborado en Palpa 2862/70/76/78/86, PB, 1º y 2º piso, CABA, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°:

Prospecto autorizado por ANMAT Disposición N°

**BIOPROFARMA BAGÓ S.A.**

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200

[www.bioprofarma-bago.com.ar](http://www.bioprofarma-bago.com.ar)

[farmacovigilancia@bioprofarma.com](mailto:farmacovigilancia@bioprofarma.com)

Fecha última revisión:

Código:

## PROYECTO DE PROSPECTO

### **GOMBRICH®** **CABAZITAXEL 60 mg**

#### **Solución concentrada para infusión**

Vía de administración: intravenosa

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

#### **FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Cada frasco ampolla de solución concentrada para infusión contiene:

Cabazitaxel (como solvato acetato de etilo)	60,0 mg
Ácido cítrico anhidro	1,5 mg
Polisorbato 80	c.s.p. 1,5 ml
Solución de ácido clorhídrico 3N	c.s.p pH 3,75

Cada frasco ampolla con diluyente para la primera dilución contiene:

Alcohol absoluto	576,0 mg
Agua para inyectables	c.s.p. 4,5 ml

#### **ACCION TERAPÉUTICA**

Agente antineoplásico, taxano.  
Código ATC: L01CD04

#### **INDICACIONES**

**GOMBRICH®** en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastático resistente a la castración, tratados anteriormente con una pauta terapéutica conteniendo docetaxel.

#### **CARÁCTERÍSTICAS 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 unión a los microtúbulos inhibiendo simultáneamente su desmontaje. Esto conduce a la estabilización de los microtúbulos, lo que resulta en la inhibición de las funciones celulares de la mitosis y la interfase.

##### **Farmacodinamia**

Cabazitaxel demostró actividad antitumoral de amplio espectro contra tumores humanos avanzados implantados en ratones, incluyendo gioblastos intracraneales humanos.

Cabazitaxel es activo en tumores sensibles a docetaxel. Además, cabazitaxel demostró actividad en los modelos de tumores insensibles a quimioterapia incluyendo a 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<sup>2</sup>, semanalmente o cada 3 semanas.

#### Absorción

Después de una hora de administración intravenosa (IV) de 25 mg/m<sup>2</sup> de cabazitaxel cada tres semanas en pacientes con cáncer de próstata metastásico (n=67), la C<sub>máx</sub> promedio fue de 226 ng/ml (coeficiente de variación (CV): 107%) y se alcanzó al finalizar la perfusión de una hora (T<sub>max</sub>). El Área Bajo la Curva (ABC) promedio fue 991 ng.h/ml (CV: 34%). No se observó ninguna desviación importante en la proporcionalidad de la dosis de 10 a 30 mg/m<sup>2</sup>, en pacientes con tumores sólidos avanzados (n=126).

#### Distribución

El volumen de distribución (V<sub>ss</sub>) fue 4.870 l (2.640 l/m<sup>2</sup> para un paciente con un área de superficie corporal media de 1,84 m<sup>2</sup>), en estado estacionario.

*In vitro*, la unión de cabazitaxel a las proteínas séricas humanas fue de 89 a 92% y no fue saturable hasta 50.000 ng/ml, lo que cubre la concentración máxima observada en los ensayos clínicos.

Cabazitaxel se une principalmente a la albúmina sérica humana (82,0%) y a las lipoproteínas (87,9% para HDL, 69,8% para LDL y 55,8% para VLDL). *In vitro*, las tasas de concentración sangre-plasma en sangre humana oscilaron entre 0,90 y 0,99, lo que indica que cabazitaxel se distribuye por igual en sangre y plasma.

#### Metabolismo

Cabazitaxel se metaboliza principalmente en el hígado (> 95%), principalmente por la isoenzima CYP3A4 (80% a 90%). Cabazitaxel es el principal compuesto circulante en el plasma humano. Se detectaron siete metabolitos en plasma (incluyendo a los 3 metabolitos activos derivados de O-desmetilaciones), de los cuales el principal representa el 5% de la exposición a cabazitaxel.

Se excretan alrededor de 20 metabolitos de cabazitaxel por la orina y heces humanas.

Basándose en los estudios *in vitro*, el riesgo potencial de inhibición por cabazitaxel en concentraciones clínicamente significativas es posible en medicamentos que son el principal sustrato del CYP3A.

Sin embargo, un estudio clínico ha mostrado que cabazitaxel (25 mg/m<sup>2</sup> administrado como una perfusión única de 1 hora) no modificó los niveles plasmáticos de midazolam, un sustrato sonda del CYP3A. Por lo tanto, a dosis terapéuticas, no se espera ningún impacto clínico en pacientes en la administración conjunta de sustratos del CYP3A con cabazitaxel.

No hay riesgo potencial de inhibición de medicamentos que son sustrato de otras enzimas CYP (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 y 2D6), ni tampoco riesgo potencial de inducción por cabazitaxel sobre medicamentos que son sustratos de CYP1A, CYP2C9 y CYP3A. Cabazitaxel no inhibió *in vitro* la vía principal de biotransformación de warfarina a 7-hidroxiwarfarina, que está mediada por CYP2C9. Por tanto, no es de esperar ninguna interacción farmacocinética *in vivo* de cabazitaxel sobre warfarina.

Cabazitaxel no inhibió *in vitro* las proteínas multifármaco-resistentes (MRP): MRP1 y MRP2 ni el Transportador de Cation Orgánico (OCT1). Cabazitaxel inhibió el transporte de la glicoproteína P (P-gP) (digoxina, vinblastina), proteínas resistentes al cáncer de mama (BCRP) (metotrexato), y los Polipéptidos Transportadores de Aniones Orgánicos OATP1B3 (CCK8) en concentraciones de por lo menos 15 veces a las observadas a nivel clínico mientras que inhibió el transporte del OATP1B1 (estradiol-17 $\beta$ -glucurónido) en concentraciones de tan solo 5 veces a las observadas a nivel clínico. Por lo tanto, el riesgo de interacción con sustratos de MRP, OCT1, P-gP, BCRP y OATP1B3 es poco probable *in vivo*, con una dosis de 25 mg/m<sup>2</sup>.

Es posible el riesgo de interacción con transportadores OATP1B1, particularmente durante la duración de la perfusión (1 hora) y hasta 20 minutos después de la finalización de la perfusión.

#### Eliminación

Tras una hora de perfusión IV de 25 mg/m<sup>2</sup> de [<sup>14</sup>C]-cabazitaxel en pacientes, aproximadamente el 80% de la dosis administrada fue eliminada dentro de las dos semanas posteriores a la administración. Cabazitaxel se excreta principalmente a través de las heces en forma de numerosos metabolitos (76% de la dosis), mientras que la excreción renal de cabazitaxel y sus metabolitos representa menos del 4% de la dosis (2,3% como cabazitaxel sin modificar en la orina).

Cabazitaxel tuvo un aclaramiento plasmático elevado, 48,5 l/h (CV 39%; 26,4 l/h/m<sup>2</sup> para pacientes con área de superficie corporal media de 1,84 m<sup>2</sup>) y una semivida terminal larga de 95 horas.

### **Poblaciones Especiales**

#### Pacientes de edad avanzada

En un análisis farmacocinético poblacional en 70 pacientes de 65 años y mayores (57 de 65 a 75 y 13 pacientes de más de 75 años), no se observó ningún efecto de la edad sobre la farmacocinética de cabazitaxel.

#### Pacientes pediátricos

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

#### Insuficiencia hepática

Cabazitaxel se elimina principalmente vía metabolismo hepático.

En un estudio realizado en 43 pacientes con cáncer e insuficiencia hepática, la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 a  $\leq$  1,5 x LNS o AST >1,5 x LNS) o moderada (bilirrubina total > 1,5 a  $\leq$  3,0 x LNS) no mostró ninguna influencia en la farmacocinética de cabazitaxel. La dosis

máxima tolerada (DMT) de cabazitaxel fue de 20 y 15 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente.

En 3 pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 LNS), se observó una disminución del 39% en el aclaramiento cuando se comparó con pacientes con insuficiencia hepática leve, evidenciando algún efecto de la insuficiencia hepática severa en la farmacocinética de cabazitaxel.

No se ha establecido la DMT de cabazitaxel en pacientes con insuficiencia hepática severa.

De acuerdo a los datos de seguridad y tolerancia, la dosis de cabazitaxel se debe reducir en pacientes con insuficiencia hepática leve. **GOMBRICH®** está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

#### Insuficiencia renal

Cabazitaxel se excreta mínimamente a través de los riñones (el 2,3% de la dosis). El análisis farmacocinético poblacional realizado en 170 pacientes que incluyó 14 pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina en el intervalo de 30 a 50 ml/min) y 59 pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina en el intervalo de 50 a 80 ml/min.) demostró que la insuficiencia renal leve a moderada no tuvo efectos significativos sobre la farmacocinética de cabazitaxel. Esto fue confirmado por un estudio comparativo farmacocinético en pacientes con tumores sólidos con función renal normal (8 pacientes), insuficiencia renal moderada (8 pacientes) e insuficiencia renal grave (9 pacientes), que recibieron varios ciclos de cabazitaxel en perfusión única IV de hasta 25 mg/m<sup>2</sup>.

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El uso de **GOMBRICH®** debe estar limitado a unidades especializadas en la administración de citotóxicos y sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de medicamentos antineoplásicos. Debe disponerse de instalaciones y equipo para el tratamiento de reacciones graves de hipersensibilidad como hipotensión y broncoespasmo.

#### **Información general sobre la dosis**

- La dosificación individual de **GOMBRICH®** debe basarse en el cálculo del área de superficie corporal y es de 25 mg/m<sup>2</sup> administrados como una perfusión IV de una hora, cada tres semanas en combinación con prednisona o prednisolona oral 10 mg administrados diariamente durante el tratamiento con **GOMBRICH®**.
- Se recomienda premedicación con el tratamiento (ver a continuación).
- El frasco ampolla de uso único para la inyección de **GOMBRICH®** requiere dos diluciones antes de ser administrado.
- No utilizar envases de perfusión de PVC ni sets de perfusión de poliuretano para la preparación y administración de la solución de **GOMBRICH®**.

### **Premedicación**

El régimen de premedicación recomendado debe aplicarse al menos 30 minutos antes de cada administración de **GOMBRICH®**, con los siguientes medicamentos intravenosos para reducir el riesgo y/o la gravedad de la hipersensibilidad:

- Antihistamínico (dexclorfeniramina 5 mg o difenhidramina 25 mg o equivalente),
- Corticosteroide (dexametasona 8 mg o equivalente), y
- Antagonista H2 (ranitidina 50 mg o equivalente).

Se recomienda profilaxis antiemética y puede administrarse por vía oral o IV, según sea necesario.

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

### **Posología**

La dosis recomendada de **GOMBRICH®** es 25 mg/m<sup>2</sup> administrada durante 1 hora mediante perfusión IV cada 3 semanas, en combinación con prednisona o prednisolona oral 10 mg administrados diariamente 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]):

Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas en pacientes tratados con cabazitaxel.

<b>Reacciones adversas</b>	<b>Modificación de la dosis</b>
Neutropenia prolongada grado $\geq 3$ (más de una semana) a pesar del tratamiento adecuado incluyendo G-CSF	Retrasar el tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea $> 1.500$ células/mm <sup>3</sup> , a continuación reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m <sup>2</sup> a 20 mg/m <sup>2</sup> . 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 $> 1.500$ células/mm <sup>3</sup> , luego reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m <sup>2</sup> a 20 mg/m <sup>2</sup> . Usar G-CSF para profilaxis secundaria.
Diarrea grado $\geq 3$ o diarrea persistente a pesar del tratamiento apropiado, incluyendo reemplazo de líquidos y electrolitos	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución, luego reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m <sup>2</sup> a 20 mg/m <sup>2</sup> .
Neuropatía periférica grado $\geq 2$	Retrasar el tratamiento hasta

	mejoría, luego reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m <sup>2</sup> a 20 mg/m <sup>2</sup> .
--	---

Si los pacientes continúan experimentando cualquiera de las anteriores reacciones con 20 mg/m<sup>2</sup>, se debería considerar una reducción de la dosis a 15 mg/m<sup>2</sup> o la interrupción de **GOMBRICH®**. Los datos en pacientes tratados con dosis por debajo de 20 mg/m<sup>2</sup> son limitados.

### **Poblaciones especiales**

#### Pacientes con insuficiencia hepática

Cabazitaxel se metaboliza en un alto grado en el hígado.

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<sup>2</sup>. La administración de cabazitaxel a pacientes con insuficiencia hepática leve debe realizarse con precaución y mediante un estrecho monitoreo de la 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<sup>2</sup>. Si el tratamiento está previsto en pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis de cabazitaxel no debe exceder 15 mg/m<sup>2</sup>. Sin embargo, los datos de eficacia disponibles a esta dosis son limitados.

No debe administrarse cabazitaxel a pacientes con insuficiencia hepática severa (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 que no requieran hemodiálisis. Los pacientes que presentan enfermedad renal en estado terminal (aclaramiento de creatinina (CLCR) <15ml/min/1,73m<sup>2</sup>) por su condición y por la escasa cantidad de información disponible deben ser tratados con precaución y monitoreados 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.

#### 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.

### **Uso concomitante de medicamentos**

Debe evitarse el uso concomitante de medicamentos que son potentes inductores o potentes inhibidores de la actividad CYP3A. Sin embargo, si los pacientes requieren la administración concomitante de un inhibidor potente del CYP3A, se debe considerar una reducción de la dosis de cabazitaxel de un 25 %.



### **Precauciones de administración**

Requiere dos (2) diluciones.

Diluir siempre la solución concentrada para infusión con el contenido completo del diluyente que se proporciona antes de añadirlo a la solución de perfusión.

Administrar por perfusión IV, solo después de la segunda dilución.

**GOMBRICH®** es un medicamento citotóxico, anticancerígeno, por lo tanto deben tomarse todas las precauciones correspondientes a este tipo de fármacos, al manipular y preparar soluciones de **GOMBRICH®**, teniendo en cuenta el uso de dispositivos para contención, equipos de protección personal (por ejemplo: guantes) y procedimientos de preparación.

En caso de que la solución de **GOMBRICH®**, en cualquiera de las etapas de su preparación, entrara en contacto con la piel, lavar inmediata y minuciosamente con agua y jabón. En caso que entrara en contacto con las mucosas, lavar inmediata y minuciosamente con agua.

**GOMBRICH®** debe ser preparado y administrado por personal entrenado debidamente calificado en el manejo de agentes citotóxicos. Las mujeres embarazadas, no deben manipular este medicamento.

### **Instrucciones para la preparación**

**No utilizar envases de perfusión de PVC ni equipos de perfusión de poliuretano para la preparación y administración de la solución para perfusión de GOMBRICH®.**

Lea detenidamente toda esta sección antes de mezclar y diluir. **GOMBRICH®** 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 la solución concentrada para infusión de **GOMBRICH®** como el del diluyente, contienen un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación. Este sobrellenado asegura que luego de la dilución con el contenido completo del diluyente acompañante, se obtenga una solución inicial diluida conteniendo 10 mg/ml de cabazitaxel.

Debe realizarse el siguiente proceso de dilución en dos pasos bajo condiciones asépticas para preparar la segunda solución (final) para la perfusión.

#### Paso 1 – Primera dilución con el diluyente proporcionado

1. Examinar el frasco ampolla de solución concentrada de **GOMBRICH®** y el del diluyente provisto. La solución concentrada y de diluyente deben ser claras.

2. Utilizando una jeringa equipada con una aguja, retirar asépticamente el contenido completo del diluyente provisto, invirtiendo parcialmente el frasco.

3. Inyectar el contenido completo en el frasco ampolla con solución concentrada de **GOMBRICH®** correspondiente. Al transferir el diluyente, dirigir la aguja hacia la pared interior del frasco ampolla con solución concentrada e inyectar lentamente para limitar la posible formación de espuma. Una vez diluida, la solución resultante contiene 10 mg/ml de cabazitaxel.

4. Retirar la jeringa y la aguja y mezclar suavemente con inversiones repetidas, hasta obtener una solución clara y homogénea. Esto podría demorar 45 segundos aproximadamente. No agitar.

5. Dejar la solución en reposo durante unos minutos para permitir que se disipe cualquier espuma y verificar que la solución sea homogénea y no contenga material particulado visible. Es normal que la espuma persista luego de este período de tiempo.

La solución diluida inicial resultante (cabazitaxel 10 mg/ml) requiere una posterior dilución antes de administrarse. La segunda dilución debe realizarse inmediatamente (dentro de los 60 minutos posteriores a la primera dilución) para obtener la solución final para perfusión como se detalla en el paso 2.

Puede ser necesario más de un frasco ampolla de la solución diluida inicial para administrar la dosis prescrita.

#### Paso 2 – Segunda dilución (final) para perfusión

1. Retirar asépticamente la cantidad requerida de la solución diluida inicial (10 mg/ml de cabazitaxel) preparada en el paso 1, utilizando una jeringa graduada y equipada con aguja. Como puede seguir habiendo espuma en la pared del vial de esta solución, después de la preparación descrita en el paso 1, es preferible situar la aguja de la jeringa en la mitad del contenido durante la extracción.

2. Inyectar en un recipiente estéril libre de PVC y/o poliuretanos, ya sea con solución de cloruro de sodio al 0,9% o bien solución de dextrosa al 5% para perfusión. La concentración de la solución final para perfusión debería estar entre 0,10 mg/ml y 0,26 mg/ml.

3. Retirar la jeringa y mezclar completamente la solución final para perfusión invirtiendo suavemente la bolsa ó el frasco.

4. Como con todos los productos para uso parenteral, la solución para perfusión resultante debe inspeccionarse visualmente antes de su uso. Como la solución final para perfusión esta sobresaturada, puede cristalizar con el paso del tiempo. Si esto ocurre, la solución no debe ser utilizada y debe ser descartada.

Descartar cualquier porción no utilizada.

#### **Administración**

La solución final de **GOMBRICH®** para perfusión debe administrarse por vía IV como una perfusión de una hora a temperatura ambiente.

Usar un filtro de 0,22 micrómetros de tamaño nominal de poro durante la administración.

La solución final de **GOMBRICH®** para perfusión debe utilizarse inmediatamente. Sin embargo, el tiempo de almacenamiento durante el uso puede ser mayor bajo condiciones específicas, es decir 8 horas bajo temperatura ambiente (incluyendo una hora de tiempo de perfusión) o por un total de 48 horas si se refrigera (incluyendo una hora de tiempo de perfusión).

No se debe mezclar **GOMBRICH®** con ningún otro medicamento.

### **CONTRAINDICACIONES**

- Antecedentes de hipersensibilidad a cabazitaxel, a otros taxanos, a polisorbato 80 o a alguno de los excipientes de la formulación.
- Recuento de neutrófilos menor de 1.500/mm<sup>3</sup>.
- Insuficiencia hepática severa (bilirrubina total >3 x LNS).
- Vacunación concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Se han informado muertes por neutropenia. Se deben realizar recuentos sanguíneos frecuentes para monitorear la existencia de neutropenia en todos los pacientes que reciben **GOMBRICH®**. No administrar **GOMBRICH®** si los recuentos de neutrófilos son  $\leq 1500$  células/mm<sup>3</sup>.

Puede ocurrir hipersensibilidad severa que puede incluir erupciones cutáneas/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Discontinuar **GOMBRICH®** inmediatamente si ocurren reacciones severas y administrar el tratamiento apropiado.

### **Reacciones de hipersensibilidad**

Todos los pacientes deben ser premedicados antes del inicio de la perfusión de cabazitaxel.

Los pacientes deben ser observados atentamente para detectar si presentan 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 equipos para el tratamiento de la hipotensión y broncoespasmo. Pueden producirse reacciones severas de hipersensibilidad que incluyen erupciones cutáneas/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo.

Las reacciones severas de hipersensibilidad requieren la interrupción inmediata de cabazitaxel y terapia apropiada. Los pacientes con antecedentes de reacciones severas de hipersensibilidad deben interrumpir el tratamiento con **GOMBRICH®**.

### **Supresión de la médula ósea**

Puede ocurrir supresión de la médula ósea que se manifiesta como neutropenia, anemia, trombocitopenia o pancitopenia.

### **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 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, extensas zonas de radiación previa, estado nutricional deficiente, u otras comorbilidades serias) 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. El uso terapéutico de G-CSF y profilaxis secundaria deben contemplarse en todos los pacientes considerados de alto riesgo de complicaciones por neutropenia.

La neutropenia es la reacción adversa más común de cabazitaxel. Es esencial el monitoreo 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, en caso de ser necesario.

En caso de neutropenia febril, o neutropenia prolongada (más de una semana) a pesar de la medicación apropiada (por ejemplo G-CSF) debe reducirse la dosis.

El tratamiento puede reiniciarse sólo cuando los neutrófilos se recuperen a un nivel de  $\geq 1.500/\text{mm}^3$ .

### **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 si los pacientes experimentan diarrea grado  $\geq 3$ . 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 y perforación, íleo, colitis, incluyendo desenlace mortal. Se recomienda precaución con el tratamiento de pacientes con mayor 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 gastrointestinal.

### **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<sup>2</sup> a 20 mg/m<sup>2</sup> para neuropatía periférica persistente grado  $\geq 2$ .

### **Anemia**

Se ha observado anemia en pacientes en tratamiento con cabazitaxel. 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 valores de 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 severa 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 cualquier degradación de la función renal a insuficiencia renal  $\geq$  CTCAE 4.0 Grado 3.

### **Trastornos urinarios**

Se ha reportado cistitis, debida al fenómeno de hipersensibilización a la radiación en pacientes en tratamiento con cabazitaxel, que previamente

recibieron radioterapia pélvica y un régimen conteniendo docetaxel. Deben adoptarse las medidas apropiadas. Puede ser necesario interrumpir o suspender el tratamiento con cabazitaxel.

### **Trastornos respiratorios**

Se ha notificado neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda, y podría estar asociado a desenlace mortal.

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.

### **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 4.8).

### **Pacientes con insuficiencia hepática**

Está contraindicado el tratamiento con cabazitaxel en pacientes con insuficiencia hepática severa (bilirrubina total  $> 3 \times$  LNS).

La dosis se debe reducir en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total  $>1$  a  $\leq 1,5 \times$  LNS o AST  $>1,5 \times$  LNS).

### **Interacciones medicamentosas**

Se debe evitar la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A, ya que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel. 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.

Se debe evitar la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A, ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel.

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

#### Inhibidores del CYP3A

La administración repetida de ketoconazol (400 mg/día), un inhibidor potente del CYP3A, resultó en una disminución del 20% del aclaramiento

de cabazitaxel correspondiente a un aumento del 25% en el área bajo la curva. Por lo 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.

La administración concomitante de aprepitant, un inhibidor moderado del CYP3A, no tuvo efecto sobre el aclaramiento de cabazitaxel.

#### Inductores del CYP3A

La administración repetida de rifampicina (600 mg/día), un inductor potente del CYP3A, resultó en un aumento del 21% del aclaramiento de cabazitaxel correspondiente a una disminución del 17% en el área bajo la curva. Por lo 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. 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 atenuadas, en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterápicos puede dar lugar a infecciones graves o mortales. La vacunación con una vacuna viva atenuada se debe evitar en los pacientes tratados con cabazitaxel. Las vacunas muertas o inactivadas se pueden administrar, sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede verse disminuida.

#### **Excipientes**

El diluyente contiene 576 mg de alcohol absoluto.

Nocivo para personas alcohólicas.

A tener en cuenta en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedad hepática, o epilepsia.

#### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**

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 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 por vía IV, una vez al día, de los días 6 a 17 de gestación, asociada con toxicidad materna 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.

## **Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

#### Categoría D

Debido a la potencial exposición vía líquido seminal, los hombres con parejas en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo confiable durante todo el tratamiento y se recomienda continuar con este hasta 6 meses después de la última dosis de cabazitaxel.

No hay datos sobre el uso de cabazitaxel en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva en dosis tóxicas para las madres 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.

#### 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 espermatozoides antes del tratamiento.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Cabazitaxel podría influenciar 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.

#### **Empleo en pediatría**

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

#### **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<sup>2</sup> 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 ( $\geq 10$ ) 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  $\geq 3$  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 siguiente tabla, 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  $\geq 3$  = G $\geq 3$ ). 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).

Reacciones adversas y anomalías hematológicas notificadas con cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona en un ensayo clínico (n=371)

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Todos los grados n (%)		Grado $\geq 3$ 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 las 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 <sup>a*</sup>	347 (93,5)		303 (81,7)
	Anemia <sup>a</sup>	361 (97,3)		39 (10,5)
	Leucopenia <sup>a</sup>	355 (95,7)		253 (68,2)
	Trombocitopenia <sup>a</sup>	176 (47,4)		15 (4)
	Neutropenia febril		28 (7,5)	28 (7,5)
Trastornos del	Hipersensibilidad		5 (1,3)	0

sistema inmunológico				
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
Trastornos oculares	Ciática		4 (1,1)	1 (0,3)
	Conjuntivitis		5 (1,3)	0
Trastornos oculares	Aumento de la lagrimacion		5 (1,3)	0
	Tinnitus		5 (1,3)	0
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo		5 (1,3)	0
	Fibrilación auricular		4 (1,1)	2 (0,5)
Trastornos cardiacos *	Taquicardia		6 (1,6)	0
	Hipotensión		20 (5,4)	2 (0,5)
Trastornos vasculares	trombosis venosa profunda		8 (2,2)	7 (1,9)
	Hipertensión		6 (1,6)	1 (0,3)
	Hipotensión ortostática		5 (1,3)	1 (0,3)
	Sofocos		5 (1,3)	0
	Rubor		4 (1,1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	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 gastro intestinales	Diarrea	173 (46,6)		23 (6,2)
	Nauseas	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)
	Distensión abdominal		5 (1,3)	1 (0,3)
Trastornos de la piel y del tejido	Alopecia	37 (10)		0
	Sequedad de boca		9 (2,4)	0
	Eritema		5 (1,3)	0

subcutáneo				
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo	Dolor de espalda	60 (16,2)		14 (3,8)
	Artralgia	39 (10,5)		4 (1,1)
	Dolor en las extremidades		30 (8,1)	6 (1,6)
	Espasmos musculares		27 (7,3)	0
	Mialgia		14 (3,8)	1 (0,3)
	Dolor musculoesquelético 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
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Obstrucción de uréteres		7 (1,9)	5 (1,3)
	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 generales	Perdida de peso		32 (8,6)	0
	Aumento de la aspartato aminotransferasa		4 (1,1)	0
	Aumento de las transaminasas		4 (1,1)	0

<sup>a</sup> basado en valores de laboratorio

\* ver detalles en la sección siguiente

### **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

#### Neutropenia y acontecimientos clínicos asociados

La incidencia de neutropenia grado  $\geq 3$ , según los datos de laboratorio, fue del 81,7%. La incidencia de las reacciones adversas de grado  $\geq 3$  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.

#### 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  $\geq 3$ . La incidencia de taquicardia fue de 1,6 %, ninguno fue de Grado  $\geq 3$ . 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 paro cardiorrespiratorio 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<sup>2</sup>. 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  $\geq 3$ , 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

Se ha observado colitis, enterocolitis, gastritis, enterocolitis neutropénica. También se ha notificado hemorragia gastrointestinal y perforación, íleo y obstrucción intestinal.

#### Trastornos respiratorios

Se han notificado con una frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) casos de neumonía/neumonitis intersticial y enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de dificultad respiratoria agudo, algunas veces mortal.

#### Trastornos renales y urinarios

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

#### 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  $\geq 5\%$  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  $\geq 3$  fue mayor en pacientes  $\geq 65$  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%).

De los 595 pacientes tratados con cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> en un estudio de cáncer de próstata, 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% 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%).

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No se conoce ningún antídoto para cabazitaxel. Las complicaciones anticipadas de la sobredosis podrían consistir en exacerbación de las reacciones adversas, así como supresión de la médula ósea y alteraciones gastrointestinales. En caso de sobredosis, el paciente debe mantenerse en una unidad especializada y monitorearse estrechamente. Los pacientes deben recibir tratamiento con G-CSF lo más pronto posible tras descubrir la sobredosis. Deben tomarse otras medidas sintomáticas apropiadas, 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:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247,

Centro Nacional de Intoxicaciones

Hospital A. Posadas:

0800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777.

### **PRESENTACIONES**

Envase conteniendo un frasco ampolla con solución concentrada para infusión y un frasco ampolla de diluyente.

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a una temperatura entre 15°C a 30°C en su envase original. No refrigerar.

#### Dilución inicial con diluyente

Se ha demostrado la estabilidad física y química en uso durante una hora, a temperatura ambiente (15°C - 30°C). Desde el punto de vista microbiológico, la mezcla concentrado-diluyente debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación son responsabilidad del usuario.

#### Dilución final para perfusión

Se ha demostrado la estabilidad física y química de la solución para perfusión (ya sea en solución de cloruro de sodio al 0,9%, o bien en solución de dextrosa al 5%) durante ocho horas a temperatura ambiente (incluyendo una hora de tiempo de perfusión) y durante 48 horas refrigerado (incluyendo una hora de tiempo de perfusión). Desde el punto de vista microbiológico, la solución para perfusión debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación son responsabilidad del usuario.

### **NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bagó S.A.

(011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de ANMAT

0800-333-1234

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

### **MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico

Elaborado en: Palpa 2862/70/76/78/86, PB, 1° y 2° piso, CABA, Argentina

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Prospecto Aprobado por ANMAT Disposición N°

**BIOPROFARMA BAGÓ S.A.**

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200 Fax: (54-11) 4016-6222

[www.bioprofarma-bago.com.ar](http://www.bioprofarma-bago.com.ar)

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Fecha última revisión:

Código:



**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO**  
**ETIQUETA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN**

**GOMBRICH®**  
**CABAZITAXEL 60 mg**  
**SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN**

**Vía de administración: Intravenosa**

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°:  
Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

**BIOPROFARMA BAGÓ S.A.**  
Terrada 1270 (C1416ARD)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Lote:

Vencimiento:

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO**

**ETIQUETA SOLUCIÓN DILUYENTE**

**GOMBRICH®**  
**CABAZITAXEL 60 mg**  
**SOLUCIÓN DILUYENTE**

**Vía de administración: Intravenosa**

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

**BIOPROFARMA BAGO S.A.**

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Lote:

Vencimiento:

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO**

**ESTUCHE**

**GOMBRICH®**  
**CABAZITAXEL 60 mg**  
**Solución concentrada para infusión**

**Vía de administración: Intravenosa**

**Industria Argentina**  
**Venta bajo receta archivada**

Envase conteniendo un frasco ampolla con solución concentrada para infusión y un frasco ampolla de diluyente.

**Composición:** Cada frasco ampolla de solución concentrada para infusión contiene: Cabazitaxel (como solvato acetato de etilo), Polisorbato 80, Ácido cítrico anhidro y Solución de ácido clorhídrico.

Cada frasco ampolla con diluyente para la primera dilución contiene: Alcohol absoluto y Agua para inyectables.

**Conservación y almacenamiento:** Conservar a una temperatura entre 15°C y 30°C en su envase original. No refrigerar.

**Posología y forma de administración:** Ver prospecto adjunto.

**MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Lote:

Vencimiento:

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°:

**BIOPROFARMA BAGO S.A.**  
Terrada 1270 (C1416ARD)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



ANGIONO Melina Andrea  
CUIL 27291692007





9 de mayo de 2022

**DISPOSICIÓN N° 3375****CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59661****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000083-21-5****Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica****Troquel**

CABAZITAXEL 60 mg COMO CABAZITAXEL SOLVATO DE ACETATO DE ETILO 66,32 mg -  
SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION

669984



SIERRAS Roberto Daniel  
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1087AAI), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

Buenos Aires, 09 DE MAYO DE 2022.-

**DISPOSICIÓN N° 3375**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 59661**

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: BIOPROFARMA BAGO SA

N° de Legajo de la empresa: 7135

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: GOMBRICH

Nombre Genérico (IFA/s): CABAZITAXEL

Concentración: 60 mg

Forma farmacéutica: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

CABAZITAXEL 60 mg COMO CABAZITAXEL SOLVATO DE ACETATO DE ETILO 66,32 mg
---

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

SOLUCION DE ACIDO CLORHIDRICO 3 Normal 3,75 ajuste a pH ACIDO CITRICO ANHIDRO 1,5 mg POLISORBATO 80 CSP 1,5 ml
--

Solventes: ALCOHOL ABSOLUTO 576 mg, AGUA PARA INYECTABLE c.s.p. 4.5 ml /  
FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO, PRECINTO ALU  
PLASTICO Y TAPA NO RECUPERABLE FLIP TEAR OFF

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

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) TRANSPARENTE CON TAPÓN  
ELASTOMÉRICO, PRECINTO ALU PLASTICO Y TAPA NO RECUPERABLE FLIP TEAR  
OFF

Contenido por envase primario: FRASCO AMPOLLA CONTENIENDO 60 MG DE  
CABAZITAXEL

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO UN FRASCO AMPOLLA  
CON SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN Y UN FRASCO AMPOLLA DE  
DILUYENTE

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A UNA  
TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C. NO REFRIGERAR.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: DILUCIÓN INICIAL CON DILUYENTE

SE HA DEMOSTRADO LA ESTABILIDAD FÍSICA Y QUÍMICA EN USO DURANTE UNA HORA, A TEMPERATURA AMBIENTE (15°C – 30°C). DESDE EL PUNTO DE VISTA MICROBIOLÓGICO, LA MEZCLA CONCENTRADO-DILUYENTE DEBE UTILIZARSE INMEDIATAMENTE. SI NO SE USA INMEDIATAMENTE, LOS TIEMPOS Y LAS CONDICIONES DE CONSERVACIÓN SON RESPONSABILIDAD DEL USUARIO.

DILUCIÓN FINAL PARA PERFUSIÓN

SE HA DEMOSTRADO LA ESTABILIDAD FÍSICA Y QUÍMICA DE LA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN (YA SEA EN SOLUCIÓN DE CLORURO DE SODIO AL 0,9%, O BIEN EN SOLUCIÓN DE DEXTROSA AL 5%) DURANTE OCHO HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE (INCLUYENDO UNA HORA DE TIEMPO DE PERFUSIÓN) Y DURANTE 48 HORAS REFRIGERADO (INCLUYENDO UNA HORA DE TIEMPO DE PERFUSIÓN). DESDE EL PUNTO DE VISTA MICROBIOLÓGICO, LA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN DEBE UTILIZARSE INMEDIATAMENTE. SI NO SE USA INMEDIATAMENTE, LOS TIEMPOS Y LAS CONDICIONES DE CONSERVACIÓN SON RESPONSABILIDAD DEL USUARIO.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01CD04

Acción terapéutica: Agente antineoplásico, taxano

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / INFUSION ENDOVENOSA

Indicaciones: GOMBRICH® en combinación con prednisona ó prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastático resistente a la castración, tratados anteriormente con una pauta terapéutica conteniendo Docetaxel

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.	5435/2019	PALPA 2862/70/76/78/86 PB 1º Y 2º PISO	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

**b)Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.	5435/19	PALPA 2862/70/76/78/86	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOPROFARMA BAGÓ S.A	11282/16 y 8803/17	TERRADA 1270	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.	5435/2019	PALPA 2862/70/76/78/86 PB 1º Y 2º PISO	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000083-21-5

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA





Ministerio de Salud  
Argentina

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA