DISPOSICIÓN Nº 7515

BUENOS AIRES, 30 OCT 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008433-13-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada JEVTANA / CABAZITAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION CONCENTRADA, CABAZITAXEL 60 mg/1,5 ml, aprobada por Certificado Nº 56.295.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

DISPOSICIÓN Nº 7515

Que a fojas 408 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1490 /92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada JEVTANA / CABAZITAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION CONCENTRADA, CABAZITAXEL 60 mg/1,5 ml, aprobada por Certificado Nº 56.295 y Disposición Nº 3899/11, propiedad de la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 342 a 359, 366 a 383 y 390 a 407, para los prospectos y de fojas 336 a 340, 360 a 364 y 384 a 388, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3899/11 los prospectos autorizados por las fojas 342 a 359 y los rótulos autorizados por las fojas 336 a 340, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

DISPOSICIÓN Nº 7515

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 56.295 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-008433-13-5

DISPOSICIÓN Nº 7515

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº....7515.... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 56.295 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: JEVTANA / CABAZITAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION CONCENTRADA, CABAZITAXEL 60 mg/1,5 ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3899/11.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-018410-10-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos,	Anexo de Disposición N° 7188/12.-	Prospectos de fs. 342 a 359, 366 a 383 y 390 a 407, corresponde desglosar de fs. 342 a 359. Rótulos de fs. 336 a 340, 360 a 364 y 384 a 388, corresponde desglosar de fs. 336 a 340.-
Rótulos	Anexo de Disposición Nº 3899/11	

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 56.295 en la Ciudad de Buenos Aires, á los días....30 OCT 2014..,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-008433-13-5

DISPOSICIÓN Nº 7515

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

SANOFI

7515

FOLIO 336

PROYECTO DE RÓTULOS PRIMARIO Y SECUNDARIO

<u>Proyecto de ETIQUETA para Solución concentrada</u>

JEVTANA®
CABAZITAXEL 60 mg/1,5 ml

Solución concentrada - REQUIERE 2 DILUCIONES

INFUSIÓN I.V. SÓLO DESPUÉS DE LA SEGUNDA DILUCIÓN.

Diluir con TODO el diluyente provisto (Leáse prospecto).

Contiene sobrellenado

Conservar a temperatura inferior a 30°C. No refrigerar.

AR Cert. N°56295; CO: INVIMA 2011M-0012742; EC.....; PE:.....; R.D. .....; VE E.F..... CL: Reg.I.S.P. N° F-XXXXX

Elab: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main. Alemania/Germany.

Contenido neto **1,5** ml

Lote:
Vence:

(logo sanofi)

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

SANOFI

75

FOLIO 337

Proyecto de ETIQUETA para Diluyente

DILUYENTE para JEVTANA ® Infusión I.V.

Para dilución exclusiva de JEVTANA. Contiene sobrellenado.

Etanol 573,3 mg; agua para inyectables c.s.p. 4,5 ml.

Conservar a temperatura inferior a 30°C. No refrigerar

AR Cert. N° 56295; CO: INVIMA 2011M-0012742; EC...; PE: .....; R.D. .....; VE E.F. CL: Reg.I.S.P. N° F-XXXXX.

Elab: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main. Alemania/Germany

Contenido neto **4,5** ml

Lote:
Vence:

(logo sanofi)

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

SANOFI

7515

FOLIO 338

MESA DE ENTRADAS

Proyecto de ESTUCHE

JEVTANA® 60 mg/1,5 ml
CABAZITAXEL

Solución concentrada - REQUIERE 2 DILUCIONES

INFUSIÓN I.V. SÓLO DESPUÉS DE LA SEGUNDA DILUCIÓN

LÉASE PROSPECTO

INDUSTRIA ALEMANA

Contenido: 1 frasco ampolla con **1,5** ml de solución concentrada y
1 frasco ampolla con **4,5** ml de diluyente.

(logo sanofi)
(TROQUEL)

Composición: *Cada frasco ampolla con 1,5 ml de solución concentrada contiene:*
Cabazitaxel (como solvato acetónico) 60 mg. Excipientes: Polisorbato 80 DF RPR-2, etanol anhidro (menor 1,5% P/V).
Cada frasco ampolla con diluyente para primera dilución contiene: Etanol, agua para inyectable c.s.p. 4,5 ml.
Tanto el frasco ampolla de inyección de JEVTANA®, como el frasco ampolla con diluyente, contienen un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación. Este sobrellenado asegura que luego de la dilución con el contenido TOTAL del diluyente acompañante, haya una solución inicial diluida que contenga 10mg/ml de Jevtana®.
Conservar a temperatura inferior a 30°C. No refrigerar.
Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento.
indicada en el envase.

Posología: según prescripción médica.

INSTRUCCIONES VER PROSPECTO

Elaborador:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Höchst – 65926 - Frankfurt am Main, Alemania.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

sanofi-aventis Argentina S.A.
Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56295.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

SANOFI

7515

FOLIO 339

MESA DE ENTRADAS

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA
Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar, Farmacéutica.

Representante e Importador en Uruguay:
sanofi-aventis Uruguay S.A.
Edificio Corporate El Plata – F. García Cortinas 2357 - Piso 7 - Montevideo.
Reg. M.S.P. N° 42956 - Ley 15.443.
Venta bajo receta profesional.
Dirección Técnica: Dra. Q.F. Graciela Chain.

Importado y comercializado por
sanofi-aventis de Chile S.A.
Av. Presidente Riesco 5435, Piso 18, Oficina 1802, Las Condes, Santiago, Chile.
Reg. I.S.P. N° F
Patentes N° CL 42224 y CL 45960
Venta bajo receta médica simple.
Distribuido por: Kuehne+Nagel Ltda.,
Carlos Fernández 290, San Joaquín, Santiago.
Mayor información en www.ispch.cl

Representante exclusivo en Paraguay
sanofi-aventis Paraguay S.A.
Av. Costanera y Calle 3, Parque. Industrial Barrail, Asunción.
Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del M.S.P. y B.S.
Reg. M.S.P. y B.S. N° 17732-01-EF
Venta bajo receta.
D. Técnica: Q.F.: Jefferson L. Garbin – Reg. Prof. N° 4372
IMPORTADO DE: sanofi-aventis Argentina S.A.

Importado
sanofi-aventis de Colombia S.A., Bogotá.
Registro sanitario: INVIMA 2011M-0012742

sanofi-aventis del Ecuador S.A., Quito-Ecuador
Registro sanitario:.....
Producto de uso delicado. Administrese por prescripción y bajo vigilancia médica.
Contraindicaciones y advertencias: Léase prospecto.

sanofi-aventis de Guatemala S.A
Registro sanitario: PF-46694

sanofi-aventis del Perú S.A.,
Calle Los Sauces N° 374 Torre Roja C-2
Of. 303 Lima, 27 - Telf: 411-4710
D.T.: Dra. Celia Linares. R.U.C. 20100096855

sanofi-aventis de Venezuela S.A
RIF. J-30308848-1
CPE.
Registrado en el MPPS bajo el N°: E.F. ....

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

SANOFI

7515

FOLIO 340

Farm.Patroc.: Dr. Heraclio Rodríguez P.
USO HOSPITALARIO
VENTA BAJO RECETA MÉDICA

Costa Rica:
USO HOSPITALARIO

El Salvador Reg. N°.: F014428032012
Honduras:
Nicaragua:
Panamá:
Perú:
Rep. Dominicana:
USO HOSPITALARIO

(Aletas internas)

DEBEN SEGUIRSE PROCEDIMIENTOS ADECUADOS PARA LA MANIPULACIÓN Y DESECHO DE MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

SANOFI

75

FOLIO 342

PROYECTO DE PROSPECTO (Información para prescribir)

JEVTANA®
CABAZITAXEL 60 mg/1,5 ml
Solución concentrada – REQUIERE 2 DILUCIONES
INFUSIÓN I.V. SÓLO DESPUÉS DE LA SEGUNDA DILUCIÓN

En Argentina: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA — Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla con 1,5 ml de solución concentrada contiene:
Cabazitaxel (como solvato acetónico) 60 mg
Excipientes: Polisorbato 80 DF RPR-2: 1,56 g; etanol anhidro (<1,5% P/V)

Cada frasco ampolla con diluyente para la primera dilución contiene:
Etanol 573,3 mg y Agua para inyectable c.s.p. 4,5 ml
No utilizar si los frascos no están intactos.
Tanto el frasco ampolla para inyección de JEVTANA® como el frasco ampolla de diluyente contienen un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación.

Contenido del envase, un envase de JEVTANA contiene 2 frascos ampolla:

- *Cada frasco ampolla con Jevtana contiene 60 mg de Cabazitaxel en 1,5ml de volumen nominal (volumen de llenado: 1,83 ml con 73,2mg de Cabazitaxel). Este volumen de llenado ha sido establecido para compensar la pérdida de líquido durante la preparación de premezcla.*
  Este sobrellenado garantiza que después de la dilución con la totalidad del diluyente, contenido en el frasco ampolla acompañante, hay un volumen de premezcla mínimo extraíble de 6ml, conteniendo 10mg/ml de Jevtana, que corresponde al valor declarado de 60mg/frasco ampolla.

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico (Taxano)
Código ATC: L01CD04

INDICACIONES Y USO

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Cabazitaxel es un inhibidor de los microtúbulos. Cabazitaxel se une a la tubulina y promueve su acoplamiento a los microtúbulos y simultáneamente inhibe su desacoplamiento. Esto conduce a la estabilización de los microtúbulos, la cual da como resultado la inhibición de las funciones celulares de la mitosis y la interfase.

Farmacodinamia

Cabazitaxel demostró 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.

Farmacocinética

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional en 170 pacientes con tumores sólidos con dosis que oscilaron entre 10 y 30 mg/m^2 semanalmente o cada tres semanas.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

Absorción
En un análisis farmacocinético poblacional, después de una dosis endovenosa de cabazitaxel 25 mg/m^2 cada tres semanas, la C_{max} promedio en pacientes con cáncer de próstata metastásico fue de 226 ng/ml (Coeficiente de Variación [CV] 107%) y se alcanzó al finalizar la infusión de una hora (T_{max}). El Área Bajo la Curva (ABC) promedio en los pacientes con cáncer de próstata metastásico fue de 991 ng.h/ml (CV 34%).
No se observó una desviación importante en la proporcionalidad de la dosis de 10 a 30 mg/m^2 en pacientes con tumores sólidos avanzados.
Distribución
El volumen de distribución (Vss) fue de 4864 L (2643 L/m^2 para un paciente con un Área de Superficie Corporal (ASC) promedio de 1,84 m^2) en estado estable.
In vitro, la unión de cabazitaxel a las proteínas séricas humanas fue de 89 a 92% y no fue saturable hasta 50000 ng/ml, que cubren la concentración máxima observada en ensayos clínicos. Cabazitaxel se une principalmente a la albúmina sérica humana (82%) y a las lipoproteínas (88% para HDL, 70% para LDL y 56% para VLDL). La relación entre la concentración sanguínea y la plasmática *in vitro* en sangre humana osciló entre 0,90 y 0,99, indicando que cabazitaxel se distribuye por igual en sangre y plasma.
Metabolismo
Cabazitaxel se metaboliza extensamente a nivel del hígado (≥95%), principalmente por la isoenzima CYP3A4 (80% a 90%). Cabazitaxel es la principal fracción circulante en plasma humano. Fuero- detectados siete metabolitos en plasma (incluyendo a los 3 metabolitos activos derivados de la (desmetilación), donde el principal de ellos representa el 5% de la exposición a cabazitaxel.
Alrededor de 20 metabolitos de cabazitaxel se excretan por la orina y heces humanas.
Sobre la base de estudios *in vitro*, el riesgo potencial de inhibición por cabazitaxel, a concentraciones clínicamente relevantes, es posible respecto a los fármacos que son principalmente sustrato de CYP3A. Cabazitaxel no inhibe otras enzimas CYP. Además, cabazitaxel no indujo izoenzimas CYP (CYP1A, CYP2C, Y CYP3A) *in vitro.*
Estudios de interacción en humanos han demostrado que cabazitaxel (25 mg/m^2, administrado como una sola infusión de 1 hora) no modificó los niveles plasmáticos de midazolam, un sustrato de prueba de CYP3A. Por lo tanto, cabazitaxel no es un inhibidor in vivo de CYP3A.
Eliminación
Después de una infusión endovenosa de una hora de [^{14}C]-cabazitaxel 25 mg/m^2, 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 el 3,7% de la dosis (2,3% como cabazitaxel no modificado en la orina).
En un análisis farmacocinético poblacional, cabazitaxel tuvo una depuración plasmática de 48,5 L/h (CV 39%; 26,4 L/h/m^2 para un paciente con una mediana de ASC de 1,84 m^2) en pacientes con cáncer de próstata metastásico. Luego de una infusión endovenosa de una hora, las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel pueden describirse mediante un modr farmacocinético tricompartimental con vidas medias α, β y γ de 4 minutos, 2 horas y 95 hor respectivamente.
Insuficiencia renal
Cabazitaxel se excreta mínimamente a través del riñón. No se han realizado ensayos farmacocinéticos formales con cabazitaxel en pacientes con insuficiencia renal. El análisis farmacocinético poblacional realizado en 170 pacientes, que incluyó 14 pacientes con insuficiencia renal moderada (30 ml/min ≤CLcr <50 ml/min) y 59 pacientes con insuficiencia renal leve (50 ml/min ≤CLcr <80 ml/min) mostró que la insuficiencia renal leve a moderada no tuvo efectos significativos sobre la farmacocinética de cabazitaxel. No se dispone de información en pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal en etapa terminal *(Léase Uso en Poblaciones Específicas].*
Insuficiencia hepática
No se han realizado ensayos formales en pacientes con afección hepática. JEVTANA® no debe ser administrado a pacientes con afección hepática (niveles plasmáticos de bilirrubina ≥1por encima del límite superior normal o AST/SGOT y /o ALT/SGPT >1,5 veces por encima del límite superior normal. Dado que cabazitaxel es metabolizado extensamente a nivel del hígado, es probable que la

insuficiencia hepática aumente las concentraciones de cabazitaxel *[léase Precauciones y Advertencias y Uso en Poblaciones Específicas].*

Interacciones medicamentosas

Cabazitaxel se metaboliza principalmente por el CYP3A.

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

La administración repetida de rifampicina (600 mg/día), un potente inductor de CYP3A, resultó en un incremento del 21% del aclaramiento del cabazitaxel, correspondiendo a una disminución del 17% en la AUC.

Prednisona o prednisolona administradas a 10 mg diarios no afectó la farmacocinética de cabazitaxel.

In-vitro, cabazitaxel no inhibió las proteínas 1 ó 2 de resistencia a múltiples fármacos (MRP1 y MRP2) ni el Transportador de Catión Orgánico (OCT1). *In-vitro,* cabazitaxel inhibió el transporte de la glicoproteína P (gp-P), la Proteína de Resistencia del Cáncer de Mama (BCRP, por su sigla en inglés) y los Polipéptidos de Transporte de Anión Orgánico (OATP1B3) (CCK8) a concentraciones de por lo menos 17 veces la que se observó en condiciones clínicas mientras que inhibe el transporte de OATP1B1 (Estradiol-17β-glucuronide) en concentraciones de tan sólo 5 veces lo que se observó en la práctica clínica. Por lo tanto, el riesgo *in vivo* de cabazitaxel de inhibir a los sustratos de MRPs, OCT1, P-gp y OATP1B3 es poco probable a una dosis de 25 mg/m^2.

El riesgo de interacción con el trasportador de OATP1B3 es, posiblemente, notable durante la duración de la infusión (1 hora) y hasta 20 minutos después del final de la infusión.

In vitro, cabazitaxel es un sustrato de la gp-P pero no un sustrato de las MRP1 y MRP2, o la BCRP.

Efecto en el electrocardiograma

En un ensayo multicéntrico, abierto, de un solo grupo, 94 pacientes evaluables con tumores sólidos recibieron cabazitaxel a una dosis de 25 mg/m2 cada 3 semanas. Evaluaciones durante el ciclo 1 el día 1 hasta las 24 horas no mostraron cambios >10 ms en el intervalo medio QTc desde el inicio. Sin embargo, un pequeño aumento en el intervalo medio QTc (por ejemplo, <10 ms), debido a cabazitaxel no puede ser excluido debido a limitaciones en el diseño del estudio.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Información general sobre la dosis

- La dosificación individual de JEVTANA® debe basarse en el cálculo del ASC y es de 25 mg/m^2, 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 JEVTANA®.
- Se recomienda premedicación antes del tratamiento (*Léase Posología/Dosificación - Modo de Administración].*
- JEVTANA® 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 adecuadas.
- El frasco ampolla de uso único para la inyección de JEVTANA® requiere **dos** diluciones antes de ser administrada (Léase *Posología/Dosificación - Modo de Administración).*
- No utilizar envases de infusión de PVC ni equipos de infusión de poliuretano para la preparación y administración de la solución de infusión de JEVTANA® (léase *Posología/Dosificación - Modo de Administración).*
- Tanto el frasco ampolla para inyección de JEVTANA® como el frasco ampolla de diluyente contienen un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación.

Modificaciones de las dosis

La dosis de JEVTANA® debe reducirse a 20 mg/m^2 si el paciente experimenta las siguientes reacciones adversas.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas en pacientes tratados con JEVTANA®

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 JEVTANA® 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 de JEVTANA® a 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, luego reducir la dosis de JEVTANA® a 20 mg/m^2.
Neuropatía periférica de grado >2	Retrasar el tratamiento hasta mejoría, y luego considerar una reducción de dosis

Discontinuar el tratamiento con JEVTANA® si un paciente continúa experimentando cualquiera de estas cuatro reacciones con 20 mg/m^2.

Premedicación
Se recomienda la premedicación previa al tratamiento (*Léase Posología/Dosificación – Modo de administración).*
Premedicar por lo menos 30 minutos antes de cada dosis de JEVTANA® con los siguientes medicamentos por vía endovenosa para reducir el riesgo y/o la severidad de la hipersensibilidad:
- Antihistamínico (dexclorofeniramina 5 mg o difenhidramina 25 mg o antihistamínico equivalente)
- Corticosteroide (dexametasona 8 mg o esteroide equivalente)
- Antagonista de H2 (ranitidina 50 mg o antagonista de H2 equivalente) *(Léase Precauciones)*

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

Precauciones de administración
Requiere 2 diluciones
Administrar por infusión I.V. sólo después de la segunda dilución

JEVTANA® es un medicamento citotóxico anticancerígeno, por lo tanto deben tomarse todas las precauciones correspondientes a este grupo de fármacos, al manipular y preparar soluciones de JEVTANA®, teniendo en cuenta el uso de dispositivos para contención, equipos de protección personal (por ejemplo guantes) y procedimientos de preparación. Por favor remitirse a *Manipulaci y Descarte.*
En caso de que la inyección de JEVTANA® con la primera dilución o con la segunda dilución (final) entrara en contacto con la piel, lavar inmediatamente y por completo con abundante agua y jabón. En caso de que la inyección de JEVTANA® con la primera dilución o con la segunda dilución (final) para infusión entrara en contacto con las mucosas, lavar inmediatamente y por completo con agua. Jevtana® 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 infusión de PVC ni equipos de infusión de poliuretano para la preparación y administración de la solución para infusión de JEVTANA®.
Como la solución para infusión está sobresaturada, puede cristalizar con el tiempo. En ese caso, la solución no debe ser utilizada y debe ser descartada.

Pasos para la preparación

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

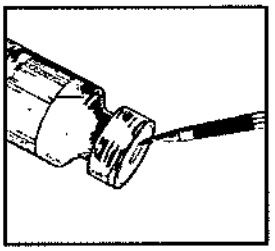
Nota: Tanto el frasco ampolla de inyección de JEVTANA® (Volumen de llenado: 73,2 mg de cabazitaxel/1,83 ml) como el de diluyente (Volumen de llenado: 5,67 ml), contienen un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación. Este sobrellenado asegura que luego de la dilución con el contenido COMPLETO del diluyente acompañante, haya una solución inicial diluida que contenga 10 mg/ml de JEVTANA®.

Debe realizarse el siguiente proceso de dilución en dos pasos bajo condiciones asépticas para preparar la solución para infusión.

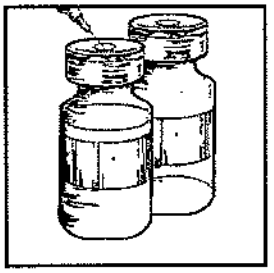
Paso 1: PRIMERA DILUCIÓN

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

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

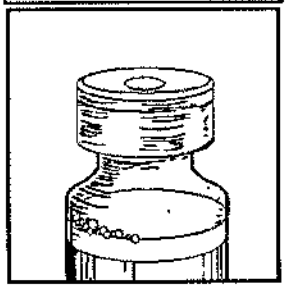


Paso 1.3
Inyectar el contenido completo en el frasco ampolla de Jevtana® correspondiente.
Para limitar, al máximo posible, la aparición de espuma cuando se inyecta el diluyente, dirigir la aguja hacia la pared interior del frasco ampolla con solución concentrada e inyectar lentamente.
Una vez reconstituída,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



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

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



Esta mezcla concentrado-diluyente resultante contiene 10 mg/ml de Jevtana® (al menos 6 ml de

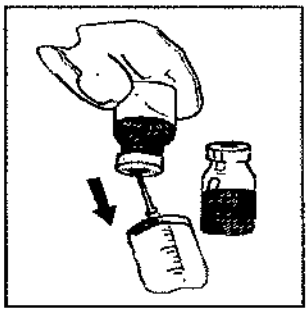
sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Directora Técnica

volumen extraíble). La segunda dilución debe realizarse inmediatamente (dentro de 1 hora) como se detalla en el Paso 2.

Puede ser necesario más de un vial de la solución diluída inicial para administrar la dosis prescripta.
Por ejemplo, una dosis de 45 mg de Jevtana®, requeriría 4,5 ml de la mezcla concentrado-diluyente preparada siguiendo el Paso 1.

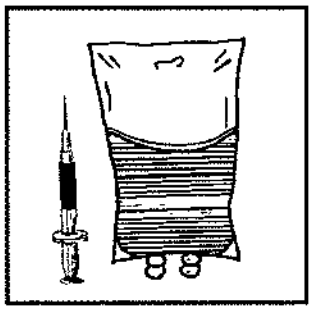
Paso 2: SEGUNDA DILUCIÓN (FINAL) PARA INFUSIÓN

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

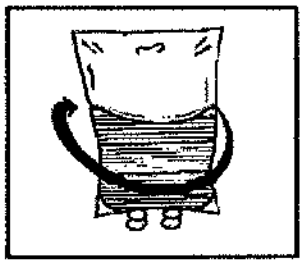


Paso 2.2
Inyectar en un recipiente estéril libre de PVC y/o poliuretanos, ya sea con solución de glucosa al 5% o solución de cloruro de sodio al 0,9% para infusión. La concentración de la solución para infusión debe estar entre 0,10 mg/ml y 0,26 mg/ml.

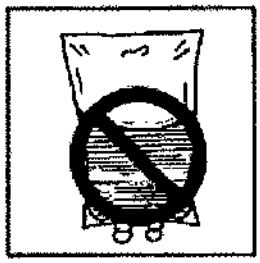
Dado que la espuma puede persistir en la pared del frasco ampolla de esta solución, siguiendo la preparación descripta en el Paso 1, es preferible colocar la aguja de la jeringa en el medio al extraer.



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



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



Administración
La solución final de JEVTANA® para infusión debe administrarse vía endovenosa como una infusión de 1 hora a temperatura ambiente.
Usar un filtro en línea de 0,22 micrómetros de tamaño nominal de poro durante la administración.
La solución final de JEVTANA® para infusión debe utilizarse inmediatamente. Sin embargo, el tiempo de almacenamiento durante el uso puede ser mayor bajo condiciones específicas, es decir 8 horas bajo condición ambiente (incluyendo la infusión de una hora) o por un total de 24 si se refrigera (incluyendo la infusión de una hora) (*Léase Posología/Dosificación – Modo de administración).*
Jevtana® no debe mezclarse con ningún otro medicamento.

CONTRAINDICACIONES
JEVTANA® no debe utilizarse en pacientes con:
- Recuento de neutrófilos ≤1500/mm^3
- Antecedentes de hipersensibilidad severa a cabazitaxel, polisorbato 80 o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- JEVTANA® no debe administrase a pacientes con compromiso hepático (bilirrubina ≥1 x Límite Superior de lo Normal (LSN), o AST y/o ALT ≥1,5 x LSN).

ADVERTENCIAS
- **Se han informado muertes por neutropenia. Se deben realizar recuentos sanguíneos frecuentes para monitorear la existencia de neutropenia en todos los pacientes que reciban JEVTANA®. No administrar JEVTANA® si los recuentos de neutrófilos son ≤1500 células/mm^3.**
- **Puede ocurrir hipersensibilidad severa que puede incluir erupciones cutáneas/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Discontinuar JEVTANA® inmediatamente si ocurren reacciones severas y administrar el tratamiento apropiado.**

PRECAUCIONES
Neutropenia
Cinco pacientes experimentaron eventos adversos infecciosos fatales (sepsis o shock séptico). Todos tuvieron neutropenia grado 4 y uno tuvo neutropenia febril. La muerte de pacientes adicionales se atribuyó a neutropenia sin infección documentada.
Se puede administrar G-CSF para reducir el riesgo de complicaciones por neutropenia asociadas con el uso de JEVTANA®. La profilaxis primaria con G-CSF debe considerarse en pacientes con características clínicas de alto riesgo (edad >65 años, pobre estado funcional, episodios previos de neutropenia febril, extensas zonas de radiación previa, estado nutricional pobre u otras comorbilidades serias) que predispongan a complicaciones mayores debidas a una neutropenia prolongada. 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 el evento adverso más común de JEVTANA®. El monitoreo semanal de recuento sanguíneo completo es esencial durante el ciclo 1 y antes de cada ciclo de tratamiento de allí en adelante para que la dosis pueda ajustarse, en caso de ser necesario (*Léase* Posología/Dosificación - Modo de administración).
No se debe usar JEVTANA® en pacientes con recuento de neutrófilos ≤1500/mm^3 (léase *Contraindicaciones).*
Si un paciente experimenta neutropenia febril o neutropenia prolongada (más de una semana) a pesar de la medicación apropiada (por ejemplo G-CSF), la dosis de JEVTANA® debe reducirse *(Léanse Posología/Dosificación - Modo de Administración).* Los pacientes pueden reiniciar el tratamiento con JEVTANA® solamente cuando los recuentos de neutrófilos se recuperen a un nivel >1500/mm^3 (*Léase Contraindicaciones).*
Reacciones de hipersensibilidad
Todos los pacientes deben ser premedicados antes del inicio de la infusión de JEVTANA® (*Léanse Posología/Dosificación - Modo de Administración).* Los pacientes deben ser observados atentamente para detectar si presentan reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera y segunda infusión. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir unos pocos minutos

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

después del inicio de la infusión de JEVTANA®, por lo tanto, deben estar disponibles instalaciones y equipos para el manejo de la hipotensión y el broncoespasmo. Pueden ocurrir reacciones severas de hipersensibilidad que incluyen erupciones cutáneas/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Las reacciones severas de hipersensibilidad requieren la discontinuación inmediata de la infusión de JEVTANA® y terapia apropiada. Los pacientes con antecedentes de reacciones severas de hipersensibilidad no deben ser medicados nuevamente con JEVTANA® (*Léase Contraindicaciones).*

Síntomas gastrointestinales

En ocasiones, pueden ocurrir náuseas, vómitos y diarrea severa. En el estudio clínico aleatorizado ocurrió muerte relacionada con diarrea y desequilibrio electrolítico. Ante diarrea severa y desequilibrio electrolítico, se requieren medidas intensivas. Los pacientes deben ser tratados con rehidratación, medicamentos antidiarreicos o antieméticos, según sea necesario. Puede ser necesario retrasar el tratamiento o reducir la dosis si los pacientes experimentan diarrea Grado ≥3 (*Léase Posología/Dosificación - Modo de Administración).* Si los pacientes presentan náuseas o vómitos, pueden ser tratados con los antieméticos comúnmente utilizados.

En pacientes tratados con cabazitaxel han sido reportados: hemorragia gastrointestinal (GI) y perforación, ileo, colitis, inclusive con resultado fatal. Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales: aquellos con neutropenia, los ancianos, uso concomitante de AINEs, terapia antiplaquetaria o anticoagulantes, y pacientes con historia previa de radioterapia pélvica, trastorno gastrointestinal, tales com ulceración y sangrado gastrointestinal.

Síntomas tales como dolor y sensibilidad abdominal, fiebre, constipación persistente, diarrea, con o sin neutropenia, pueden ser claras manifestaciones de toxicidad gastrointestinal seria, y deben ser evaluados y tratados rápidamente. Puede ser necesario retrasar o discontinuar el tratamiento con cabazitaxel.

Insuficiencia renal

En el estudio clínico aleatorizado se reportó insuficiencia renal, incluyendo cuatro casos con desenlace fatal. La mayoría de los casos ocurrieron en asociación con sepsis, deshidratación severa debido a diarrea, vómitos o uropatía obstructiva (léase *Reacciones Adversas).* Algunas de las muertes debidas a insuficiencia renal no tuvieron una etiología clara. Deben adoptarse medidas apropiadas para identificar las causas de insuficiencia renal y tratarlas agresivamente. La función renal debe ser monitoreada.

Arritmias cardíacas

Se han reportado arritmias cardíacas, con mayor frecuencia taquicardia y fibrilación auricular *(Léase Reacciones adversas).*

Pacientes de edad avanzada

En el estudio clínico aleatorizado, 3 de 131 pacientes <65 años de edad (2%) y 15 de 240 ≥65 años de edad (6%) murieron por causas diferentes a la progresión de la enfermedad dentro de los 30 días de la última dosis de cabazitaxel. Es más probable que los pacientes ≥65 años de edad experimenten ciertas reacciones adversas, incluyendo neutropenia y neutropenia febril (léar *Reacciones Adversas y Uso en Poblaciones Específicas).*

Insuficiencia hepática

JEVTANA® está contraindicado en pacientes con afección hepática (niveles plasmáticos de bilirrubina ≥1 vez por encima del límite superior normal o AST/SGOT y /o ALT/SGPT >1,5 veces por encima del límite superior normal).

Cabazitaxel se metaboliza extensamente en el hígado, y es probable que el deterioro hepático aumente las concentraciones de cabazitaxel.

La insuficiencia hepática incrementa el riesgo de complicaciones severas y de las que ponen en riesgo la vida en pacientes que reciben otros medicamentos que pertenecen a la misma clase de JEVTANA®.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El metabolismo del cabazitaxel es modificado por la administración concomitante de compuestos que se sabe que son potentes inhibidores (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, vorconazol, etc.); o potentes inductores (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina o fenitoína, etc.) de CYP3A.

La coadministración con potentes inhibidores de CYP3A debería ser evitada. Si la coadministración con inhibidores potentes de la CYP3A no puede ser evitada, debería ser considerado un monitoreo estricto de toxicidad y considerarse una eventual reducción de la dosis de cabazitaxel (léase *Poblaciones especiales* e *Interacciones medicamentosas*).
La coadministración de cabazitaxel con potentes inductores de CYP3A debería ser evitada ya que pueden disminuir la exposición al mismo (léase *Poblaciones especiales* e *Interacciones medicamentosas*).
In vitro, se ha demostrado que cabazitaxel también inhibe las proteínas de transporte del anión orgánico transportador de polipéptidos OATP1B1. El riesgo de interacción con sustratos de OATP1B1 (por ejemplo estatinas, valsartán, repaglinida) es posible sobre todo durante la duración de la infusión (1 hora) y hasta 20 minutos después del final de la infusión, y puede conducir a un aumento de la exposición de sustratos de OATP1B1.
Prednisona o prednisolona administradas a 10 mg diarios no afectaron la farmacocinética del cabazitaxel.
La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas, en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos pueden 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.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
Embarazo
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 éste hasta 6 meses después de la última dosis de JEVTANA®.
JEVTANA® puede provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados de JEVTANA® en mujeres embarazadas.
Estudios no-clínicos en ratas y conejos han mostrado que cabazitaxel es embriotóxico, fetotóxico y abortivo con exposiciones significativamente menores que aquellas recomendadas como dosis en humanos El cabazitaxel cruza la barrera placentaria. JEVTANA® no está recomendado durante el embarazo. En ratas embarazadas, en el día 17 de la gestación, cabazitaxel mostró atravesar la barrera placentaria dentro de las 24 horas de la administración endovenosa de una dosis única de 0,08 mg/kg (aproximadamente 0,02 veces la dosis máxima recomendada en humanos – DMRH).
Cabazitaxel, administrado una vez por día a ratas hembra durante la organogénesis a una dosis de 0,16 mg/kg/día (aproximadamente 0,02-0,06 veces la Cmax de la dosis recomendada en humanos en pacientes con cáncer) ocasionó toxicidad materna y embriofetal consistente en aumento de la pérdida postimplantación, embrioletalidad y muertes fetales. Se observó una disminución de la media del peso de los fetos al nacer asociada con retrasos en la osificación esquelética a dosis $\geq$0,08 mg/kg (aproximadamente 0,02 veces la Cmax a la DMRH).
La exposición *in utero* a cabazitaxel no dio como resultado anormalidades fetales en ratas o conejos a niveles de exposición significativamente inferiores a las exposiciones esperadas en humanos.
Si se utiliza este medicamento durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras estuviera recibiendo el mismo, se debe informar a la paciente sobre los potenciales riesgos para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que eviten quedar embarazadas mientras estén recibiendo JEVTANA®.
Embarazo: Categoría D.
Madres en período de lactancia
Cabazitaxel o los metabolitos de cabazitaxel se excretan a través de la leche materna de animales lactantes. No se sabe si el fármaco se excreta en la lecha humana. Dentro de las 2 horas siguientes a la administración endovenosa única de cabazitaxel a ratas lactantes a una dosis de 0,08 mg/kg (aproximadamente 0,02 veces la dosis máxima recomendada en humanos), se detectó radioactividad relacionada con cabazitaxel en los estómagos de las crías lactantes. Esto fue detectable hasta 24 horas después de la dosis. Se calculó que aproximadamente el 1,5% de la dosis administrada a la madre estaba presente en la leche materna. Dado que muchos fármacos son excretados en la lecha humana y debido a las potenciales reacciones adversas serias en bebés lactantes, por JEVTANA®, debe adoptarse una decisión con respecto a discontinuar la lactancia o

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

discontinuar el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre. JEVTANA® no debe ser usado durante la lactancia.

Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y la eficacia de JEVTANA® 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).

De los 371 pacientes con cáncer de próstata tratados con JEVTANA® cada tres semanas más prednisona o prednisolona, 240 pacientes (64,7%) tenían 65 y más años de edad, mientras que 70 pacientes (18,9%) tenían 75 años de edad y más. No se observaron diferencias globales en la efectividad entre los pacientes >65 años de edad y los pacientes más jóvenes. 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 ≥5% más elevadas en pacientes que tenían 65 años de edad o más, comparados con los pacientes más jóvenes *(Léase Reacciones Adversas)*.

Insuficiencia renal

No se realizó ningún estudio con JEVTANA® en insuficiencia renal. En un análisis farmacocinético poblacional, no se observó diferencia significativa en la depuración en pacientes con compromiso leve de la depuración de creatinina (50 ml/min ≤CLcr <80 ml/min). Existe limitada información en pacientes con insuficiencia renal moderada (30 ml/min ≤CLcr <50 ml/min) y en pacientes cc insuficiencia renal severa (CLcr <30 ml/min) o enfermedad renal en estadío terminal *[Léans. Características farmacológicas/Propiedades]*. En consecuencia se debe actuar con precaución en estos pacientes y los mismos deben ser cuidadosamente monitoreados durante el tratamiento.

Insuficiencia hepática

No se realizó ningún estudio con JEVTANA® en insuficiencia hepática. La seguridad de JEVTANA® no fue evaluada en pacientes con insuficiencia hepática *(léase Precauciones y Advertencias]*. Dado que cabazitaxel se metaboliza extensamente a nivel del hígado, es probable que la insuficiencia hepática aumente las concentraciones de cabazitaxel. Los pacientes con compromiso de la función hepática (bilirrubina total ≥1 x LSN, o AST y/o ALT ≥1,5 x LSN) fueron excluidos del estudio clínico aleatorizado.Estos pacientes no deben recibir JEVTANA®.

Uso concomitante de fármacos

Debe evitarse el uso concomitante con fármacos que son potentes inductores de CYP3A o potentes inhibidores de CYP3A (*Lease Interacciones e Interacciones medicamentosas*). Sin embargo, si los pacientes requieren la coadministración de un potente inhibidor de CYP3A, una reducción del 25% de la dosis de cabazitaxel debería considerarse.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias se discuten en mayor detalle en otra sección del prospecto:

- Neutropenia (léanse *Advertencias y Precauciones)*
- Reacciones de hipersensibilidad (léanse *Advertencias y Precauciones)*
- Síntomas gastrointestinales (léanse *Precauciones)*
- Insuficiencia renal (léanse *Precauciones)*

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, los índices de reacciones adversas observados no se pueden comparar directamente con los índices de otros estudios y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

La seguridad de JEVTANA® en combinación con prednisona o prednisolona se evaluó en 371 pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas en un estudio único aleatorizado, comparado con mitoxantrona más prednisona o prednisolona.

Se informaron muertes debidas a causas diferentes a progresión de la enfermedad dentro de los 30 días posteriores a la última dosis del medicamento en estudio en 18 pacientes (5%) tratados con JEVTANA® y en 3 pacientes (<1%) tratados con mitoxantrona. Las reacciones adversas fatales más frecuentes en pacientes tratados con JEVTANA® fueron infecciones (n=5) e insuficiencia renal (n=4). La mayoría (4 ó 5 pacientes) de las reacciones adversas fatales relacionadas con infecciones

ocurrieron luego de una dosis única de JEVTANA®. Otras reacciones adversas fatales en los pacientes tratados con JEVTANA® incluyeron fibrilación ventricular, hemorragia cerebral y disnea.
Las reacciones adversas más comunes (≥10%) de grado 1-4 fueron anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, diarrea, cansancio, náuseas, vómitos, estreñimiento, astenia, dolor abdominal, hematuria, dolor de espalda, anorexia, neuropatía periférica, fiebre, disnea, disgeusia, tos, artralgia y alopecía.
Las reacciones adversas más comunes (≥5%) de grado 3-4 en pacientes que recibieron JEVTANA® fueron neutropenia, leucopenia, anemia, neutropenia febril, diarrea, cansancio y astenia.
Las discontinuaciones del tratamiento debidas a reacciones adversas al medicamento ocurrieron en el 18% de los pacientes que recibieron JEVTANA® y en el 8% de los pacientes que recibieron mitoxantrona. Las reacciones adversas más comunes que provocaron la discontinuación del tratamiento en el grupo de JEVTANA® fueron neutropenia e insuficiencia renal. Se informaron reducciones de dosis en el 12% de los pacientes tratados con JEVTANA® y en el 4% de los pacientes tratados con mitoxantrona. Se informaron retrasos en las dosis en el 28% de los pacientes tratados con JEVTANA® y en el 15% de los pacientes tratados con mitoxantrona.

Tabla 2 – Incidencia de reacciones adversas informadas* y valores hematológicos anormales en ≥5% de los pacientes que recibieron JEVTANA® en combinación con prednisona, y pacientes recibiendo mitoxantrona en combinación con prednisona (tasa de incidencia de al menos un 2% más alta en el grupo JEVTANA®, comparado con mitoxantrona).

	JEVTANA® 25 mg/m² cada 3 semanas con prednisona 10 mg diarios n = 371		**Mitoxantrona 12 mg/m² cada 3 semanas con prednisona 10 mg diarios n = 371**	
	Grado 1-4 n (%)	**Grado 3-4 n (%)**	**Grado 1-4 n (%)**	**Grado 3-4 n (%)**
Cualquier reacción adversa				
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Neutropenia†	347 (93,5%)	303 (81,7%)	325 (87,6%)	215 (58%)
Neutropenia febril	—	28 (7,5%)	---	5 (1,3%)
Anemia†	361 (97,3%)	39 (10,5%)	302 (81,4%)	18 (4,9%)
Leucopenia†	355 (95,7%)	253 (68,2%)	343 (92,5%)	157 (42,3%)
Trompocitopenia †	176 (47,4%)	15 (4%)	160 (43,1%)	6 (1,6%)
Trastornos cardiacos				
Arritmia‡	18 (5%)	4 (1%)	6 (2%)	1 (<1%)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	173 (46,6%)	23 (6,2%)	39 (10,5%)	1 (0.3%)
Náuseas	127 (34,2%)	7 (1,9%)	85 (22,9%)	1 (0,3%)
Vómitos	84 (22,6%)	7 (1,9%)	38 (10,2%)	0
Estreñimiento	76 (20,5%)	4 (1,1%)	57 (15,4%)	2 (0,5%)
Dolor abdominal§	43 (11,6%)	7 (1,9%)	13 (3,5%)	0
Dispepsia¶	25 (6,7%)	0	6 (1,6%)	0
Dolor abdominal superior	20 (5,4%)	0	5 (1,3%)	0
Hemorroides	14 (3,8%)	0	3 (0,8%)	0
Reflujo gastroesofágico	12 (3,2%)	0	3 (0,8%)	0
Trastornos generales y reacciones en el sitio de la administración				
Cansancio	136 (36,7%)	18 (4,9%)	102 (27,5%)	11 (3,0%)
Astenia	76 (20,5%)	17 (4,6%)	46 (12,4%)	9 (2,4%)
Fiebre	45 (12,1%)	4 (1,1%)	23 (6,2%)	1 (0,3%)
Edema periférico	34 (9%)	2 (<1%)	34 (9%)	2 (<1%)
Inflamación de mucosas	22 (5,9%)	1 (0,3%)	10 (2,7%)	1 (0,3%)
Dolor	20 (5%)	4 (1%)	18 (5%)	7 (2%)
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto urinario#	27 (7,3%)	4 (1,1%)	11 (3%)	3 (0,8%)

sanofi-aventis Argentina
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

Investigaciones				
Disminución de peso	32 (9%)	0	28 (8%)	1 (<1%)
Trastornos del metabolismo y trastornos nutricionales				
Anorexia	59 (15,2%)	3 (0,8%)	39 (10,5%)	3 (0,8%)
Deshidratación	18 (4,9%)	8 (2,2%)	10 (2,7%)	3 (0,8%)
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor de espalda	60 (16,2%)	14 (3,8%)	45 (12,1%)	11 (3,0%)
Artralgias	39 (10,5%)	4 (1,1%)	31 (8,4%)	4 (1,1%)
Espasmos musculares	27 (7,3%)	0	10 (2,7%)	0
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica ϕ	30 (8,1%)	2 (0,5%)	4 (1,1%)	1 (0,3%)
Disgeusia	41 (11,1%)	0	15 (4%)	0
Mareos	30 (8,1%)	0	21 (5,7%)	2 (0,5%)
Cefalea	28 (7,5%)	0	19 (5,1%)	0
Neuropatía sensorial periférica	20 (5,4%)	1 (0,3%)	5 (1,3%)	0
Trastornos renales y del tracto urinario				
Hematuria	62 (16,7%)	7 (1,9%)	14 (3,8%)	2 (0,5%)
Disuria	25 (6,7%)	0	5 (1,3%)	0
Incontinencia urinaria	9 (2,4%)	0	1 (0,3%)	0
Insuficiencia renal aguda	8 (2,2%)	6 (1,6%)	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Disnea	44 (11,9%)	5 (1,3%)	17 (4,6%)	3 (0,8%)
Tos	40 (10,8%)	0	22 (5,9%)	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecía	37 (10%)	0	18 (4,9%)	0
Trastornos vasculares				
Hipotensión	20 (5,4%)	2 (0,5%)	9 (2,4%)	1 (0,3%)
Duración media del tratamiento	6 ciclos		4 ciclos	

*Clasificado utilizando NCI CTCAE versión 3

† Basado en valores de laboratorio, cabazitaxel: n=369, mitoxantrona: n=370.

‡Incluye fibrilación auricular, flúter auricular, taquicardia auricular, bloqueo auriculoventricular completo, bradicardia, palpitaciones, taquicardia supraventricular, taquiarritmia y taquicardia.

§ Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal y dolor gastrointestinal

¶ Incluye enfermedad por reflujo gastroesofágico y gastritis con reflujo

Incluye infección enterocóccica del tracto urinario e infección fúngica del tracto urinario

ϕ Incluye neuropatía motora periférica y neuropatía sensorial periférica

Neutropenia y eventos clínicos asociados:

La incidencia de neutropenia de grado ≥3 sobre la base de datos de laboratorio fue del 81,7%. La incidencia de grado ≥3 de neutropenia clínica y neutropenia febril, de reacciones adversas fue, respectivamente, 21,3% y 7,5%. La reacción adversa más común que provocó la discontinuaciin del tratamiento fue neutropenia (2,4%). Complicaciones neutropénicas incluyendo infecciones neutropénicas (0,5%), sepsis neutropénica (0,8%), y el shock séptico (1,1%), que en algunos casos resultó en un desenlace fatal.

Se ha demostrado que el uso de G-CSF limita la incidencia y gravedad de neutropenia (Lease *Preacuciones*).

Trastornos cardíacos y arritmias:

Todos los grados de eventos entre los trastornos cardíacos fueron más frecuentes en el grupo JEVTANA®, de los cuales 6 pacientes (1,6%) tenían grado ≥3 de arritmias cardíacas. La incidencia de taquicardia en el grupo JEVTANA® fue de 1,6%, ninguno de los cuales fueron de grado ≥3. La incidencia de fibrilación auricular fue de 1,1% en el grupo JEVTANA®.

Trastornos renales y del tracto urinario:
Se obrservó insuficiencia renal en el 2,2% en todos los grados y 1,6% en los grados ≥3 en el grupo JEVTANA®

Trastornos gastrointestinales
Han sido observados: colitis, enterocolitis, gastritis, enterocolitis neutropénica. También han sido reportados: hemorragia gastrointestinal y perforación, ileo y obstrucción intestinal.

Hematuria:
Los eventos adversos de hematuria, incluyendo aquéllos que requirieron intervención médica, fueron más comunes en los pacientes tratados con JEVTANA®. La incidencia de hematuria de grado ≥2 fue del 6% en los pacientes tratados con JEVTANA® y del 2% en los pacientes tratados con mitoxantrona. Otros factores asociados a hematuria estuvieron bien equilibrados entre los brazos del estudio y no explican la tasa incrementada de hematuria en el brazo con JEVTANA®.

Investigaciones:
La incidencia de AST/GOT, ALT/GPT y bilirrubina incrementada de grado 3-4 basados en anormalidades de laboratorio fueron, 0,9%, 1,1% y 0,6%, respectivamente.
La incidencia de anemia de grado ≥3 fue del 10,6%.
Se observó disminución de peso en el 8,6% y 7,5% en todos los grados, y el 0% y el 0,3% en los grados ≥3 en los grupos JEVTANA® y mitoxantrona, respectivamente.

Población de pacientes de edad avanzada:
De los 371 pacientes tratados con JEVTANA® en el estudio del cáncer de próstata, 240 pacientes tenían 65 años o más, incluyendo 70 pacientes mayores de 75 años.
Las siguientes reacciones adversas de grado 1-4 se reportaron con tasas más altas del ≥5% en pacientes de 65 o más años de edad en comparación con pacientes más jóvenes: Cansancio (40,4% vs. 29,8%), neutropenia (24,2% vs. 17,6%), astenia (23,8% vs. 14,5%), fiebre (14,6% vs. 7,6%), mareo (10,0% vs. 4,6%), infección del tracto urinario (9,6% vs. 3,1%) y deshidratación (6,7% vs. 1,5%), respectivamente.
La incidencia de las siguientes reacciones adversas de grado 3-4 fue más elevada en pacientes ≥65 años de edad en comparación con pacientes más jóvenes: neutropenia (86,3% vs. 73,3%), neutropenia clínica (23,8% vs. 16,8%) y neutropenia febril (8,3% vs. 6,1%) (Léase *Uso en Poblaciones Específicas).*

SOBREDOSIFICACIÓN
No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de JEVTANA®. 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 TOXICOLCOGÍA (LÉASE AL FINAL DEL PROSPECTO).

INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE
- Educar a los pacientes sobre el riesgo de una potencial hipersensibilidad asociada con JEVTANA®. Confirmar que los pacientes no tengan antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severa a cabazitaxel o a otros medicamentos con polisorbato 80 en su formulación. Instruir a los pacientes para que informen de manera inmediata los signos de una reacción de hipersensibilidad.
- Explicar la importancia de los recuentos de rutina de células sanguíneas. Instruir a los pacientes para que controlen su temperatura en forma frecuente y que informen de inmediato cualquier episodio de fiebre al oncólogo a cargo del tratamiento.

- Explicar que es importante tomar la prednisona o prednisolona oral tal como está prescrita. Instruir a los pacientes que informen si no cumplieron con el régimen oral de corticosteroides.
- Explicar a los pacientes que se han asociado con la exposición a cabazitaxel infecciones fatales, deshidratación e insuficiencia renal. Los pacientes deben informar de inmediato fiebre, vómitos o diarrea significativos, disminución de la producción de orina y hematuria al oncólogo a cargo del tratamiento.
- Informar a los pacientes sobre el riesgo de interacciones medicamentosas y sobre la importancia de suministrar una lista de medicamentos de venta bajo receta y de venta libre al oncólogo a cargo del tratamiento *(*Léase *Interacciones Medicamentosas).*
- Informar a los pacientes de edad avanzada que ciertos efectos colaterales pueden ser más frecuentes o severos.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea toda la Información para el paciente antes de comenzar la administración de JEVTANA®
Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente.

Si tiene más preguntas, consulte con su médico.
Este medicamento le fue prescripto a usted, no lo entregue a otras personas, podría provocar un daño, aun cuando los síntomas sean similares a los suyos.
Si usted padece un efecto adverso comuníquese con su médico.

¿Qué es y para qué se utiliza JEVTANA®?
JEVTANA® es un medicamento contra el cáncer de venta bajo receta utilizado junto con el medicamento esteroide prednisona o prednisolona. JEVTANA® se usa para tratar personas con cáncer de próstata que han empeorado (progresado) luego del tratamiento con otros medicamentos contra el cáncer, incluyendo docetaxel.
No se sabe si JEVTANA® es seguro y si funciona en niños.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre JEVTANA®?
JEVTANA® puede provocar efectos colaterales serios que incluyen:
Bajos niveles de glóbulos blancos.
Los niveles bajos de glóbulos blancos pueden hacer que usted adquiera infecciones serias y pueden provocar la muerte. Las personas de 65 años o más años de edad pueden ser más propensas a presentar estos problemas. Su médico:
- Realizará exámenes de sangre con regularidad para verificar sus recuentos de glóbulos blancos durante su tratamiento con JEVTANA®.
- Puede reducir su dosis de JEVTANA®, modificar la frecuencia en que usted la recibe o interrumpir JEVTANA® hasta tanto decida que usted tiene suficientes glóbulos blancos.
- Puede prescribirle un medicamento denominado Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF, por su sigla en inglés) para contribuir a evitar complicaciones si su recuento de glóbulos blancos es bajo.

Infórmele a su médico inmediatamente si usted presenta cualquiera de estos síntomas de infección mientras está recibiendo JEVTANA®:
- Fiebre. Tómese la temperatura con frecuencia durante el tratamiento con JEVTANA®
- Tos
- Sensación de ardor al orinar
- Dolores musculares

Infórmele igualmente a su médico si presenta cualquier episodio de diarrea durante el tiempo en que su recuento de glóbulos blancos es bajo. Su médico puede prescribirle un tratamiento según sea necesario.

Reacciones alérgicas severas.
Las reacciones alérgicas severas pueden presentarse dentro de unos pocos minutos después del inicio de la infusión de JEVTANA®, especialmente durante la primera y la segunda infusión. Su médico debe prescribirle medicamentos antes de cada infusión para contribuir a evitar que se produzcan reacciones alérgicas severas.
Infórmele a su médico o a la enfermera inmediatamente en caso de presentar cualquiera de estos síntomas de una reacción alérgica severa durante o inmediatamente después de una infusión de JEVTANA®:
- Erupciones cutáneas o picazón
- Enrojecimiento de la piel
- Sensación de mareos o de desmayo
- Problemas para respirar
- Sensación de opresión en el pecho o en la garganta

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N: 16.040
Co-Directora Técnica

- Hinchazón de la cara

Síntomas gastrointestinales.
Cuando usted recibe JEVTANA® pueden presentarse vómitos y diarrea. Los vómitos y la diarrea severos con JEVTANA® pueden conducir a la pérdida de demasiado líquido corporal (deshidratación) o de demasiadas sales del cuerpo (electrolitos). Se han producido muertes como resultado de diarrea y pérdida severa de líquidos o sales del cuerpo con JEVTANA®. Informe a su médico si presenta vómitos o diarrea. Su médico prescribirá medicamentos para evitar o tratar los vómitos y la diarrea con JEVTANA®, según sea necesario. Informe a su médico si sus síntomas empeoran o si no mejoran. Usted puede necesitar acudir al hospital para recibir tratamiento.

Insuficiencia renal.
Puede ocurrir insuficiencia renal con JEVTANA®, debido a infección severa, pérdida de demasiado líquido corporal (deshidratación) u otras razones, la cual puede ocasionarle la muerte. Su médico lo examinará por este problema y lo tratará, si usted lo necesita. Dígale a su médico si desarrolla:
- Hinchazón de la cara o el cuerpo
- Disminución en la cantidad de orina que su cuerpo produce diariamente

Arritmias cardíacas.
Han sido reportadas con mayor frecuencia, taquicardia y fibrilación auricular

Vacunas.
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.

¿Quiénes no deben recibir JEVTANA®?
No debe recibir JEVTANA® si:
- la cantidad de sus glóbulos blancos (recuento de neutrófilos) es demasiado baja,
- usted es alérgico (hipersensible) a cabazitaxel, a alguno de los componentes de JEVTANA®, o a otros medicamentos que contienen polisorbato 80. Pregunte a su médico si no está seguro.

¿Qué debo decirle a mi médico antes de recibir JEVTANA®?
Antes de recibir JEVTANA®, dígale a su médico si:
- tuvo reacciones alérgicas en el pasado
- tuvo problemas renales o hepáticos
- tiene más de 65 años de edad
- tiene alguna otra condición médica
- si es mujer y
  - Está embarazada o tiene previsto estarlo. JEVTANA® puede dañar al bebé por nacer. Hable con su médico acerca de la mejor forma en que puede prevenir el embarazo mientras recibe JEVTANA®.
  - Está en período de lactancia o si lo tiene previsto. No se sabe si JEVTANA® pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si recibirá JEVTANA® o si amamantará. No debe hacer ambas cosas a la vez.

Dígale a su médico cuáles son ***todos*** *los medicamentos que toma*, incluyendo medicamentos de venta bajo receta o de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. JEVTANA® puede interactuar con muchos otros medicamentos. No tome ningún medicamento nuevo sin consultarlo primero con su médico. Su médico le dirá si es seguro tomar el nuevo medicamento junto con JEVTANA®.

¿Cómo recibiré JEVTANA®?
- Se le administrará JEVTANA® a través de una infusión endovenosa (IV) en su vena.
- Su tratamiento durará alrededor de una hora.

- JEVTANA® se administra usualmente cada 3 semanas. Su doctor decidirá con qué frecuencia usted recibirá JEVTANA®.
- Su médico también le prescribirá otro medicamento llamado prednisona o prednisolona, para que tome por vía oral todos los días durante el tratamiento con JEVTANA®. Su médico le dirá cómo y cuándo tomar prednisona o prednisolona.

Es importante que tome prednisona o prednisolona exactamente como le indicó su médico. Si se olvida de tomar la prednisona o prednisolona, o si no la toma de acuerdo con el cronograma, asegúrese de decirle a su médico o enfermero/a. Antes de cada infusión de JEVTANA®, puede recibir otros medicamentos para prevenir o tratar los efectos colaterales.

¿Cuáles son las posibilidades de efectos colaterales de JEVTANA®?
JEVTANA® puede causar efectos colaterales serios, que incluyen:
- Bajo recuento de glóbulos rojos (anemia). Su médico revisará regularmente su recuento de glóbulos rojos. Los síntomas de la anemia incluyen sensación de ahogo y cansancio.
- Bajo recuento de plaquetas. Dígale a su médico si tiene algún hematoma o sangrado inusual.
- Cansancio
- Náuseas
- Estreñimiento
- Debilidad
- Sangre en la orina. Dígale a su médico o enfermero/a si ve sangre en su orina.
- Dolor de espalda
- Disminución del apetito
- Fiebre
- Sensación de ahogo
- Dolor de estómago (abdominal)
- Cambio en el sentido del gusto
- Tos
- Dolor articular
- Caída del cabello
- Adormecimiento, pinchazos, quemazón o disminución en la sensibilidad de sus manos o pies.

Dígale a su médico si tiene cualquier efecto colateral que le moleste o que no desaparezca.

Estos no son todos los efectos colaterales posibles de JEVTANA®. Para más información, consulte a su médico.

¿Qué debo hacer ante una sobredosis, o si recibí más cantidad de la necesaria?
No se conocen antídotos de JEVTANA®. Las complicaciones de sobredosis pueden incluir exacerbación de los efectos colaterales. En caso de eventual sobredosificación, deberá suspender la aplicación y consultar inmediatamente con el médico tratante y/o comunicarse con los Centros de Intoxicaciones (Léase al final del prospecto)

PRESENTACIONES
Estuche con 1 frasco ampolla con 1,5 ml de JEVTANA® solución concentrada + 1 frasco ampolla con 4,5 ml del diluyente de JEVTANA®.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
Conservar a temperatura inferior a 30 °C. No refrigerar.
No colocar en heladera/nevera/refrigerador.
MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE. ESTE MEDICAMENTO VENCE EL ÚLTIMO DÍA DEL MES QUE SE INDICA EN EL ENVASE.

- ***Conservación de la Primera Solución diluida en el frasco ampolla:***
  La primera solución diluida de JEVTANA® **debe ser utilizada inmediatamente (dentro de los 30 minutos)**. Desechar cualquier fracción no utilizada *(léase Posología/Dosificación - Modo de administración)*

Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

- **Conservación *de la Segunda Solución (Final) de dilución en la Bolsa para Infusión:***
  La solución para infusión de JEVTANA® completamente preparada (ya sea en solución de cloruro de sodio al 0,9% o bien en solución de dextrosa al 5%) **debe utilizarse dentro de las siguientes 8 horas a temperatura ambiente (incluyendo la infusión de una hora); o bajo condiciones de refrigeración dentro de las siguientes 24 horas en total (incluyendo la infusión de una hora).**
  Además, se demostró la estabilidad química y física de la solución para infusión durante 24 horas bajo condiciones de refrigeración. Dado que tanto la primera solución diluida como la segunda solución para infusión (final) son supersaturadas, las soluciones pueden cristalizarse con el tiempo. Si aparecen cristales y/o partículas, las soluciones no deben utilizarse y deben desecharse *(léase Posología/Dosificación - Modo de administración).*

Manipulación y Descarte
Deben seguirse procedimientos adecuados para manipulación y descarte de medicamentos antineoplásicos.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborador: sanofi-aventis Deutschland GmbH, Industriepark Höchst – 65926 – Frankfurt am Main, Alemania

sanofi-aventis Argentina S.A.
Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires
Tel: 011 - 4732 5000
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56295
Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar, Farmacéutica, Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas
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
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777
HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767
OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.
Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp ó llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Importado por:
sanofi-aventis del Perú S.A.
sanofi-aventis de Colombia S.A.
sanofi-aventis del Ecuador, S.A.
sanofi-aventis de Guatemala S.A.
sanofi-aventis de Venezuela, S.A.

Importado por:
sanofi-aventis de Chile S.A.
Venta bajo receta médica.
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON EL CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA 56 (2) 2 635 3800.
Mayor información disponible en el dpto. médico de sanofi-aventis de Chile , teléfono: 2 366 7014

Representante exclusivo en Paraguay **sanofi-aventis Paraguay S.A.**
Av. Costanera y Calle 3, Parque. Industrial Barrail, Asuncion.
Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del M.S.P. y B.S.
Reg. M.S.P. y B.S. N°: 17732-01-EF
Importado por: Sanofi Aventis Argentina S.A.- Argentina.
Venta bajo receta.

D. Tecnica: Q.F.Jefferson L. Garbin - Reg. Prof. N° 4372
EN CASO DE SOBREDOSIS, FAVOR CONCURRIR AL CENTRO DE TOXICOLOGÍA EMERGENCIAS MÉDICAS AV. GRAL. SANTOS Y TEODORO S. MONGELÓS.
TEL.: 220 418 / 203 113

Representante e Importador en Uruguay
sanofi-aventis Uruguay S.A.
Edificio Corporate El Plata – F. García Cortinas 2357, Piso 7 - Montevideo.
Reg. M.S.P. N° 42956 - Ley 15.443.
Venta bajo receta profesional.
Direccion Tecnica: Dra. Q.F. Graciela Chain.
EN CASO DE INGESTA ACCIDENTAL O SOBREDOSIS COMUNICARSE CON EL CENTRO DE INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO (CIAT): HOSPITAL DE CLÍNICAS AVENIDA ITALIA S/N PISO 7 TEL: 1722.

Última Revisión: CCDS V4.1_Jevtana _sav004/Ago14 – Aprobado por Disposición N°.....

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Tecnica

SANOFI

JEVTANA®
CABAZITAXEL 60 mg/1,5 ml
Concentrate solution – REQUIRES 2 DILUTIONS
I.V. INFUSION ONLY AFTER THE SECOND DILUTION

In Argentina: UNDER MEDICAL CONTROLLED PRESCRIPTION Made in Germany

COMPOSITION
Each vial with 1,5 ml of concentrate solution contains:
Cabazitaxel (as acetone solvate) 60 mg
Excipients: Polysorbate 80 DF RPR-2: 1,56 g; anhydrous ethanol (<1,5% M/V)

Each diluents vial for first dilution contains:
Ethanol 573,3 mg and water for injection q.s.4,5 ml
Do not use if the vial is deteriorated.
Both the JEVTANA® Injection and the diluents vials contain an overfill to compensate for liquid loss during preparation.

Contents of container, one pack JEVTANA® of contains 2 vials:

- Each vial of JEVTANA® contains 60 mg of Cabazitaxel per 1,5 mL nominal volume (fill volume: 1,83 mL per 73.2 mg of Cabazitaxel). This fill volume has been established to compensate for liquid loss during preparation of the premix. This overfill ensures that after dilution with the ENTIRE content of the accompanying solvent, there is a minimal extractable premix volume of 6 mL containing 10 mg/mL JEVTANA® which corresponds to the labeled amount of 60 mg per vial.

- Each vial of the solvent contains 4,5 mL nominal volume (fill volume: 5,67mL). The overfill ensures, after the addition of the **ENTIRE** content of the solvent vial to the content of the JEVTANA® 60 mg concentration for solution vial, a concentration of the premix solution of the 10 mg/mL.

THERAPEUTICAL ACTION
Antineoplastic agent (Taxane)
ATC Code L01CD04

INDICATIONS AND USAGE
JEVTANA® is a microtubule inhibitor indicated in combination with prednisone or prednisolone for the treatment of patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer previously treated w a docetaxel-containing treatment regime.

CLINICAL PHARMACOLOGY/PROPERTIES
Mechanism of action
Cabazitaxel is a microtubule inhibitor. Cabazitaxel binds to tubulin and promotes its assembly into microtubules while simultaneously inhibiting disassembly. This leads to the stabilization of microtubules, which results in the inhibition of mitotic and interphase cellular functions.
Pharmacodynamics
Cabazitaxel demonstrated antitumor activity against advanced human tumors xenografted in mice. Cabazitaxel is active in docetaxel-sensitive tumors. In addition, cabazitaxel demonstrated activity in tumors models insensitive to chemotherapy including docetaxel.
Pharmacokinetics
A population pharmacokinetic analysis was conducted in 170 patients with solid tumors at doses ranging from 10 to 30 mg/m^2 weekly or every three weeks.
Absorption
Based on the population pharmacokinetic analysis, after an intravenous dose of cabazitaxel 25 mg/m^2 every three weeks, the mean C_{max} in patients with metastatic prostate cancer was 226 ng/ml

(Coefficient of Variation [CV] 107%) and was reached at the end of the one-hour infusion (T_{max}). The mean Area Under the Curve (AUC) in patients with metastatic prostate cancer was 991 ng.h/ml (CV 34%).
No major deviation from the dose proportionality was observed from 10 to 30 mg/m^2 in patients with advanced solid tumors.

Distribution

The volume of distribution (Vss) was 4864 L (2643 L/m^2 for a patient with a median Body Surface Area (BSA) of 1.84 m^2) at steady state.
In vitro, the binding of cabazitaxel to human serum proteins was 89 to 92% and was not saturable up to 50000 ng/ml, which covers the maximum concentration observed in clinical trials. Cabazitaxel is mainly bound to human serum albumin (82%) and lipoproteins (88% for HDL, 70% for LDL and 56% for VLDL). The *in vitro* blood-to-plasma concentration ration in human blood ranged from 0.90 to 0.99, indicating that cabazitaxel was equally distributed between blood and plasma.

Metabolism

Cabazitaxel is extensively metabolized in the liver (>95%), mainly by the CYP3A4/5 isoenzyme (80% to 90%), and to a lesser extent by CYP2C8. Cabazitaxel is the main circulating moiety in human plasma. Seven metabolites were detected in plasma (including the 3 active metabolites issued from O-demethylation), with the main one accounting for 5% of cabazitaxel exposure.
Around 20 metabolites of cabazitaxel are excreted into human urine and feces.
Based on *in vitro* studies, the potential for cabazitaxel, at clinically relevant concentrations, to inhibit drugs that are mainly substrates for CYP3A, is possible. Cabazitaxel doesn't inhibit other CYP enzymes. In addition, cabazitaxel did not induce CYP izoenzimes (CYP1A, CYP2C, and CYP3A) *in vitro*.
Interaction studies in humans have shown that cabazitaxel (25 mg/m2 administered as a single 1-hour infusion) did not modify the plasma levels of midazolam, a probe substrate of CYP3A. Therefore, cabazitaxel is not an inhibitor of CYP3A in vivo.

Elimination

After a one-hour intravenous infusion [^{14}C]-cabazitaxel 25 mg/m^2, approximately 80% of the administered dose was eliminated within two weeks after administration. Cabazitaxel is mainly excreted in the feces as numerous metabolites (76% of the dose); while renal excretion of cabazitaxel and metabolites account for 3.7% of the dose (2.3% as unchanged cabazitaxel in urine).
Based on the population pharmacokinetic analysis, cabazitaxel had a plasma clearance of 48.5 L/h (CV 39%; 26.4 L/h/m^2 for a patient with a median BSA of 1.84 m^2) in patients with metastatic prostate cancer. Following a one-hour intravenous infusion, plasma concentrations of cabazitaxel can be described by a three-compartment pharmacokinetic model with α-, β- and γ-half lives of 4 minutes, 2 hours and 95 hours, respectively.

Renal impairment

Cabazitaxel is minimally excreted via the kidney. No formal pharmacokinetic trials have been conducted with cabazitaxel in patients with renal impairment. The population pharmacokinetic analysis carried out in 170 patients including 14 patients with moderate renal impairment (30 ml/min ≤CLcr <50 ml/min) and 59 patients with mild renal impairment (50 ml/min ≤CLcr <80 ml/min) showed that mild to moderate renal impairment did not have meaningful effects on the pharmacokinetics of cabazitaxel. No data are available for patients with severe renal impairment or end-stage renal disease *[see Use in Special Populations].*

Hepatic Impairment

No formal trials in patients with hepatic impairment have been conducted. JEVTANA® should not be given to patients with hepatic impairment (bilirubin plasma levels ≥1 over the Upper Limit of Normal (ULN), or AST/SGOT and/or ALT/SGPT >1.5 x ULN. As cabazitaxel is extensively metabolized in the liver, hepatic impairment is likely to increase the cabazitaxel concentrations *[see Warnings and Precautions, and Use in Special Populations].*

Drug Interactions

Cabazitaxel is mainly metabolized by CYP3A.
Repeated administration of ketoconazole (400 mg once daily), a strong CYP3A inhibitor, resulted in a 20% decrease in cabazitaxel clearance corresponding to a 25% increase in AUC. Concomitant administration of aprepitant, a moderate CYP3A inhibitor, had no effect on cabazitaxel clearance or exposure.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

Repeated administration of rifampin (600 mg once daily), a strong CYP3A inducer, resulted in an increase in cabazitazel clearance of 21% corresponding to a decrease in AUC of 17%.
Prednisone or prednisolone administered at 10 mg daily did not affect the pharmacokinetics of cabazitaxel.
In-vitro, cabazitaxel did not inhibit the multidrug-resistance protein 1 or 2 (MRP1 and MRP2) or Organic Cation Transport protein (OCT1). *In-vitro,* cabazitaxel inhibited the transport of P-glycoprotein (P-gp), Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), and Organic Anion Transporting Polypeptides (OATP1B3) (CCK8) at concentrations at least 17-folds that observed under clinical conditions, while it inhibited the transport of OATP1B1 (Estradiol-17β-glucuronide) at concentrations of only 5-folds that observed in clinical practice. Therefore, the *in vivo* risk of cabazitaxel to inhibit the substrates of MRPs, OCT1, P-gp and OATP1B3 is unlikely at a dose of 25 mg/m^2.
The risk of interaction with the OATP1B1 transporter is possible notably during the infusion duration (1 hour) and up to 20 minutes after the end of the infusion.
In vitro, cabaxitazel is a substrate of the P-gp, but no a substartes of MRP1 and MRP2, OR BCRP.
Effect on ECG
In an open-label, multicenter, single-arm trial, 94 evaluable patients with solid tumors received cabazitaxel at doses of 25 mg/m2 every 3 weeks. The tests performed during cycle 1 day 1 up to 24 hours showed no changes >10 ms at the QTc mean interval from the beginning. However, there was a mild increase at the QTc mean interval (e.g., <10 ms), cabazitaxel cannot be excluded due to study design limitations.

POSOLOGY/DOSAGE AND METHOD OF ADMINISTRATION
General Dosing Information

- The individual dosage of JEVTANA® is based on calculation of the Body Surface Area (BSA) and is 25 mg/m^2, administered as a one-hour intravenous infusion every three weeks in combination with oral prednisone or prednisolone 10 mg administered daily throughout JEVTANA® treatment.
- Premedication is recommended prior to treatment (see *Dosage and Administration).*
- JEVTANA® should be administered under the supervision of a qualified physician experienced in the use of antineoplastic medicinal products. Appropriate management of complications is possible only when the adequate diagnostic and treatment facilities are readily available.
- JEVTANA® Injection single-use vial requires **two** dilutions prior to administration (see *Dosage and Administration).*
- Do not use PVC infusion containers and polyurethane infusion sets for preparation and administration of JEVTANA® (see *Dosage and Administration).*
- Both JEVTANA® Injection and the diluents vials contain an overfill to compensate for liquid loss during preparation.

Dose Modifications
The JEVTANA® dose should be reduced to 20 mg/m^2 if patient experience the following adverse reactions.

Table 1: Recommended Dosage Modifications for Adverse Reactions in Patients Treated with JEVTANA®

Adverse reactions	Dosage modification
Prolonged grade ≥3 (greater than 1 week) neutropenia despite appropriate medication including G-CSF	Delay treatment until neutrophil count is >1500 cell/mm^3, then reduce dosage of JEVTANA® to 20 mg/m^2. Use G-CSF for secondary prophylaxis.
Febrile neutropenia or neutropenic infection	Delay treatment until improvement or resolution, and until neutrophil count is >1500 cells/mm^3, then reduce the dosage of JEVTANA® to 20 mg/m^2. Use G-CSF for secondary prophylaxis.
Grade ≥3 diarrhea or persisting diarrhea despite appropriate medication, fluid and electrolytes replacement.	Delay treatment until improvement or resolution, then reduce the dosage of JEVTANA® to 20 mg/m^2.
Grade >2 peripheral neuropathy	Delay treatment until improvement, and then consider a dosage reduction

Discontinue JEVTANA® treatment if a patient continues to experience any of these three reactions at 20 mg/m^2.

Premedications
Premedication is recommended prior to treatment (*see* Dosage and Administration).
Premedicate at least 30 minutes prior to each dose of JEVTANA® with the following intravenous medications to reduce the risk and/or severity of hypersensitivity:
- Antihistamine (dexchlorpheniramine 5 mg, or diphenhydramine 25 mg or equivalent antihistamine)
- Corticosteroid (dexamethasone 8 mg or equivalent steroid)
- H2 antagonist (ranitidine 50 mg or equivalent H2 antagonist) *(see Precautions)*

Antiemetic prophylaxis is recommended and can be given orally or intravenously as needed.

Administration Precautions
Requires 2 dilutions
I.V. infusion only after the second dilution

JEVTANA® is a cytotoxic anticancer drug and caution should be exercised when handling and preparing JEVTANA®, taking into account the use of containment devices, personal protective equipment (e.g., gloves), and preparation procedures. *Please refer to Handling and Disposal.*
If JEVTANA® Injection, first diluted solution, or second (final) solution for intravenous infusion should come into contact with the skin, immediately and thoroughly wash with soap and water. If JEVTANA® Injection, first diluted solution, or second (final) dilution for intravenous infusion should come into contact with mucosa, immediately and thoroughly wash with water.
JEVTANA® should only be prepared and administered by personnel trained in handling cytotoxic agents. Pregnant staff should not handle it.

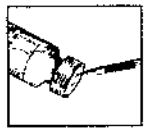
Instructions for Preparation
Do not use PVC infusion containers or polyurethane infusions sets for preparation and administration of JEVTANA® solution for infusion.
As the infusion solution is supersaturated, it may crystallize over time. In this case, the solution must not be used and should be discarded.

Preparation steps
Read this ENTIRE section carefully before mixing and diluting. JEVTANA® requires TWO dilutions prior to administration. Follow the preparation instructions provided below.
Note: Both the *TM* 60 mg/1.5 ml concentrate vial (fill volume: 73,2 mg of cabazitaxel/1,83 ml) and the solvent vials (fill volume: 5,67 ml) contain an overfill to compensate for liquid loss during preparation. This overfill ensures that after dilution with the ENTIRE contents of the accompanying solvent, there is an initial diluted solution containing 10 mg/ml JEVTANA®.
The following two-step dilution process must be carried out in an aseptic manner for preparing the solution for infusion.

Step 1: First dilution

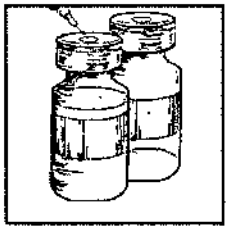
Step 1.1
Inspect the *TM* 60 mg/1.5 ml concentrate vial and the supplied solvent. The concentrate solution should be clear.

Step 1.2
Using a syringe fitted with a needle, aseptically withdraw the entire contents of the supplied solvent by partially inverting the vial.



Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Natalia R. Dohati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

Step 1.3
Inject the entire contents into the corresponding vial of JEVTANA®
To limit foaming as much as possible when injecting the solvent, direct the needle onto the inside wall of the vial of concentrate solution and inject slowly.
Once reconstituted, the resultant solution contains 10 mg/ml of JEVTANA®



Step 1.4
Remove the syringe and needle and mix manually and gently by repeated inversions until obtaining a clear and homogeneous solution. It could take approximately 45 seconds.

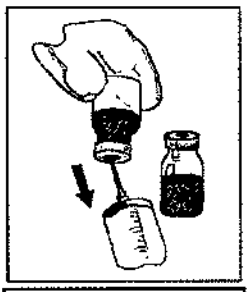
Step 1.5
Let this solution stand for approximately 5 minutes and check then that the solution is homogeneous and clear.
It is normal for foam to persist after this time period.

This resulting concentrate-solvent mixture contains 10 mg/ml of JEVTANA® (at least 6 ml deliverable volume. The second dilution should be done immediately (within 1 hour) as detailed in Step 2.

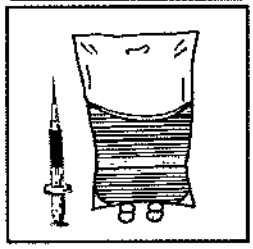
More than one vial of the initial diluted solution may be necessary to administer the prescribed dose. As an example, a dose of 45 mg JEVTANA®would require 4.5 ml of the concentrate-solvent mixture prepared following Step 1.

Step 2: Second (final) dilution for infusion

Step 2.1
Aseptically withdraw the required amount of initial diluted JEVTANA® solution (10 mg/ml of JEVTANA®), with a graduated syringe fitted with a needle



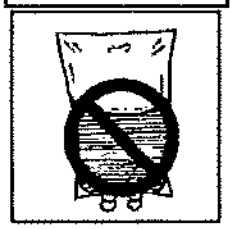
Step 2.2
Inject in a sterile PVC-free and/or polyurethan-free container of either 5% glucose solution or 0.9% sodium chloride solution for infusion. The concentration of the infusion solution should be between 0.10 mg/ml and 0.26 mg/ml.
Since foam may persist on the wall of the vial of this solution, following its preparation described in Step 1, it is preferable to place the needle of the syringe in the middle when extracting



75
FOLIO 354

Step 2.3
Remove the syringe and mix the content of the infusion bag or bottle manually using a rocking motion.

Step 2.4
As with all parenteral products, the resulting infusion solution should be visually inspected prior to use. Solution containing a precipitate should be discarded.



Administration
The final JEVTANA® infusion solution should be administered intravenously as a 1 hour infusion at room temperature. **Use an in-line filter of 0,22 micrometer nominal pore size during administration.**
The final JEVTANA® infusion solution should be used immediately. However, in-use storage time can be longer under specific conditions, i.e., 8 hours under ambient conditions (including the one-hour infusion) or for a total of 24 hours if refrigerated (including the one-hour infusion) (*see Dosage and Administration).*
JEVTANA® must not be mixed with any other medicines.

CONTRAINDICATIONS
JEVTANA® should not be used in patients with:
- Neutrophil counts of ≤1500/mm^3
- History of severe hypersensitivity reactions to cabazitaxel, polysorbate 80 or to any component of the formula.
- JEVTANA® should not be administered to patients with hepatic impairment (bilirubin ≥1 x Upper Limit of Normal (ULN), or AST and/or ALT ≥1.5 x LSN).

WARNING
- **Neutropenic deaths have been reported. In order to monitor the occurrence of neutropenia, frequent blood cell counts should be performed on all patients receiving JEVTANA®. JEVTANA® should not be given to patients with neutrophil counts of ≤1500 cells/mm^3.**
- **Severe hypersensitivity reactions can occur and may include generalized rash/erythema, hypotension and bronchospasm. Severe hypersensitivity reactions require immediate discontinuation of the JEVTANA® infusion and administration of appropriate therapy.**

PRECAUTIONS
Neutropenia
Five patients experienced fatal infectious adverse events (sepsis or septic shock). All had grade 4 neutropenia and one had febrile neutropenia. The death of additional patients was attributed to neutropenia without a documented infection.
G-CSF may be administered to reduce the risks of neutropenia complications associated with the use of JEVTANA®. Primary prophylaxis with G-CSF should be considered in patients with high-risk clinical features (age >65 years, por performance status, previous episodes of febrile neutropenia, extensive prior radiation ports, por nutritional status or other serious comorbidities) that predispose them to increased complications from prolonged neutropenia. Therapeutic use of G-CSF and secondary prophylaxis should be considered in all patients considered to be at increased risk for neutropenia complications.
Monitoring of complete blood counts is essential on a weekly basis during cycle 1 and before each treatment cycle thereafter so that the dose can be adjusted, if needed (*see* Dosage and Administration).

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmaceutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

JEVTANA® should not be administered to patients with neutrophils ≤1500/mm^3 (see *Contraindications).*

If a patients experiences febrile neutropenia or prolonged neutropenia (greater than one week) despite appropriate medication (e.g., G-CSF), the dose of JEVTANA® should be reduced *(see Dosage and Administration).* Patients can restart treatment with JEVTANA® only when neutrophil counts recover to a level >1500/mm^3 *(see Contraindications).*

Hypersensitivity Reactions

All patients should be premedicated prior to the initiation of the infusion of JEVTANA® (*see Dosage and Administration).* Patients should be observed closely for hypersensitivity reactions, especially during the first and second infusions. Hypersensitivity reactions may occur within a few minutes following the initiation of the infusion of JEVTANA®, thus facilities and equipment for the treatment of hypotension and bronchospasm should be available. Severe hypersensitivity reactions can occur and may include generalized rash/erythema, hypotension and bronchospasm. Severe hypersensitivity reactions require immediate discontinuation of the JEVTANA® infusion and appropriate therapy. Patients with a history of severe hypersensitivity reactions should not be re-challenged with JEVTANA® (*See Contraindications).*

Gastrointestinal Symptoms

Nausea, vomiting and severe diarrhea, at times, may occur. Death related to diarrhea and electrolyte imbalance occurred in the randomized clinical trial. Intensive measures may be required for severe diarrhea and electrolyte imbalance. Patients should be treated with rehydratation anti-diarrheal anti-emetic medications needed. Treatment delay or dosage reduction may be necessary if patients experience Grade ≥3 (*see Dosage and Administration).* If patients experience nausea or vomiting, they may be treated with commonly used anti-emetics.

Gastrointestinal (GI) hemorrhage and perforation, ileus, colitis, including fatal outcome, have been reported in patients treated with cabazitaxel. Caution is advised with treatment of patients most at risk of developing gastrointestinal complications: those with neutropenia, the elderly, concomitant use of NSAIDs, anti-platelet therapy or anti-coagulants, and patients with a prior history of pelvic radiotherapy, gastrointestinal disease, such as ulceration and GI bleeding.

Symptoms such as abdominal pain and tenderness, fever, persistent constipation, diarrhoea, with or without neutropenia, may be early manifestations of serious gastrointestinal toxicity and should be evaluated and treated promptly. Cabazitaxel treatment delay or discontinuation may be necessary.

Renal Failure

Renal failure, including four cases with fatal outcome, was reported in the randomized clinical trial. Most cases occurred in association with sepsis, dehydration or obstructive uropathy (see *Adverse Reactions).* Some deaths due to renal failure did not have a clear etiology. Appropriate measures should be taken to identify causes of renal failure and treat aggressively. Renal function should be monitored.

Cardiac arrhythmias

Cardiac arrhythmias have been reported, tachycardia and atrial fibrillation were more common *(see Adverse reactions).*

Elderly Patients

In the randomized clinical trial, 3 of 131 (2%) patients <65 years of age and 15 of 240 (6%) ≥65 years of age died of causes other than disease progression within 30 days of the last cabazitaxel dose. Patients ≥65 years of age are more likely to experience certain adverse reactions, including neutropenia and febrile neutropenia (see *Adverse Reactions and Use in Specific Populations).*

Hepatic Impairment

No dedicated hepatic impairment trial for JEVTANA® has been conducted. JEVTANA® with impaired hepatic function (total bilirubin ≥ 1 time the upper limit of normal or AST/SGOT and/or ALT/SGPT >1.5 times the upper limit of normal).

Cabazitaxel is extensively metabolized in the liver, and hepatic impairment is likely to increase cabazitaxel concentrations.

Hepatic impairment increases the risk of severe and life-threatening complications in patients receiving other drugs belonging to the same class as JEVTANA®.

DRUG INTERACTIONS

The metabolism of cabazitaxel is modified by the concomitant administration of compounds which are known to be strong inhibitors (e.g., ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, atazanavir,

indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, vorconazole) or strong inducers (e.g., rifampin, carbamazepine, or phenytoin) of CYP3A. Co-administration with strong CYP3A inhibitors should be avoided.
If co-administration with a strong CYP3A inhibitor cannot be avoided, close monitoring for toxicity and a cabazitaxel dose reduction should be considered (see special populations and drug interactions).
Co-administration with strong CYP3A inducers should be avoided as they may decrease cabazitaxel exposure (see special populations and drug interactions).
In vitro, cabazitaxel has also been shown to inhibit the transport proteins of the Organic Anion Transport Polypeptides OATP1B1. The risk of interaction with OATP1B1 substrates (e.g. statins, valsartan, repaglinide) is possible notably during the infusion duration (1 hour) and up to 20 minutes after the end of the infusion, and may lead to an increase of exposure of OATP1B1 substrates.
Prednisone or prednisolone administered at 10 mg daily did not affect the pharmacokinetics of cabazitaxel.
The administration of live or live-attenuated vaccines in immunosuppressed patients on chemotherapeutic treatments may lead to serious or fatal infections. Immunization with live-attenuated vaccines should be avoided in patients treated with cabazitaxel. Dead or inactive vaccines can be administered to these patients, although their response is diminished.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Pregnancy

Due to potential exposure via seminal liquid, men with partners of childbearing potential should use reliable contraception throughout treatment and are recommended to continue this for up to 6 months after the last dose of JEVTANA®.
JEVTANA® can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no adequate and well-controlled studies of JEVTANA® in pregnant women.
Non-clinical studies in rats and rabbits have shown that cabazitaxel is embryotoxic, fetotoxic, and abortifacient. Cabazitaxel was shown to cross the placenta barrier within 24 hours of a single intravenous administration of a 0.08 mg/kg dose (approximately 0.02 times the maximum recommended human dose-MRHD) to pregnant rats at gestational day 17.
Cabazitaxel administered once daily to female rats during organogenesis at a dose of 0.16 mg/kg/day (approximately 0.02-0.06 times the Cmax in patients with cancer at the recommended human dose) caused maternal and embryofetal toxicity consisting of increased post-implantation loss, embryolethality, and fetal deaths. Decreased mean fetal birth weight associated with delays in skeletal ossification were observed at doses $\geq$0.08 mg/kg (approximately 0.02 times the Cmax at the MRHD).
In utero exposure to cabazitaxel did not result in fetal abnormalities in rats or rabbits at exposure levels significantly lower than the expected human exposures.
If this drug is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while taking JEVTANA®.
Pregnancy: Category D.

Nursing Mothers

Cabazitaxel or cabazitaxel metabolites are excreted in maternal milk of lactating rats. It is not known whether this drug is excreted in human milk. Within 2 hours of a single intravenous administration of cabazitaxel to lactating rats at a dose of 0.08 mg/kg (approximately 0.02 times the maximum recommended human dose), radioactivity related to cabazitaxel was detected in the stomachs of nursing pups. This was detectable for up to 24 hours post-dose. Approximately 1.5% of the dose delivered to the mother was calculated to be delivered in the maternal milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from JEVTANA®, a decision should be made wether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

Pediatric Use

The safety and effectiveness of JEVTANA® in pediatric patients have not been established.

Geriatric Use

Based on a population pharmacokinetic analysis, no significant difference was observed in the pharmacokinetics of cabazitaxel between patients <65 years (n=100) and older (n=70).

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

Of the 371 patients with prostate cancer treated with JEVTANA® every three weeks plus prednisone or prednisolone, 240 patients (64.7%) were 65 years of age and over, while 70 patients (18.9%) were 75 years of age and over. No overall differences in effectiveness were observed between patients >65 years of age and younger patients. Elderly patients (≥65 years of age) may be more likely to experience certain adverse reactions. The incidence of neutropenia, fatigue, asthenia, pyrexia, dizziness, urinary tract infection and dehydration occurred at rates ≥5% higher in patients who were 65 years of age or greater compared to younger patients *(see Adverse Reactions)*.

Renal Impairment

No dedicated renal impairment trial for JEVTANA® has been conducted. Based on the population pharmacokinetic analysis, no significant difference in clearance was observed in patients with mild (50 ml/min ≤CLcr <80 ml/min) and moderate renal impairment (30 ml/min ≤CLcr <50 ml/min). No data are available for patients with severe renal impairment or end-stage renal disease *[see Clinical Pharmacology]*. Caution should be used in patients with severe renal impairment (CLcr <30 ml/min) and patients with end-stage renal diseases.

Hepatic Impairment

No dedicated hepatic impairment trial for JEVTANA® has been conducted. The safety of JEVTANA® has not been evaluated in patients with hepatic impairment *(see Warnings and Precautions)*. As cabazitaxel is extensively metabolized in the liver, hepatic impairment is likely to increase the cabazitaxel concentrations. Patients with impaired hepatic function (total bilirubin ≥1 x LSN, or AST and/or ALT ≥1.5 x LSN) were excluded from the randomized clinical trial.

Concomitant use of drugs

Co-administration with strong CYP3A inducers or strong CYP3A inhibitors should be avoided (see *Drug interactions*). However, if patients require co-administration of a strong CYP3A inhibitor, a 25% cabazitaxel dose reduction should be considered.

ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed in greater detail in another section of the label:

- Neutropenia (see *Warnings and Precautions)*
- Hypersensitivity Reactions (see *Warnings and Precautions)*
- Gastrointestinal Symptoms (see *Precautions)*
- Renal Failure (see *Precautions)*

Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, the adverse reaction rates observed cannot be directly compared to rates in other trials and may not reflect the rates observed in clinical practice.

The safety of JEVTANA® in combination with prednisone or prednisolone was evaluated in 371 patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer treated in a single randomized trial. compared to mitoxantrone plus prednisone or prednisolone.

Deaths due to causes other than disease progression within 30 days of last study drug dose were reported in 18 (5%) JEVTANA® - treated patients and 3 (<1%) mitoxantrone-treated patients. The most common fatal adverse reactions in JEVTANA® - treated patients were infections (n=5) and renal failure (n=4). The majority (4 or 5 patients) of fatal infection-related adverse reactions occurred after a single dose of JEVTANA®. Other fatal adverse reactions in JEVTANA® - treated patients included ventricular fibrillation, cerebral hemorrhage, and dyspnea.

The most common (≥10%) grade 1-4 adverse reactions were anemia, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, diarrhea, fatigue, nausea, vomiting, constipation, asthenia, abdominal pain, hematuria, back pain, anorexia, peripheral neuropathy, pyrexia, dyspnea, dysgeusia, cough, arthralgia, and alopecia.

The most common (≥5%) grade 3-4 adverse reactions in patients who received JEVTANA® were neutropenia, leucopenia, anemia, febrile neutropenia, diarrhea, fatigue and asthenia.

Treatment discontinuations due to adverse drug reactions occurred in 18% of patients who received JEVTANA® and 8% of patients who received mitoxantrone. The most common adverse reactions leading to treatment discontinuation in the JEVTANA® group were neutropenia and renal failure. Dose reductions were reported in 12% of JEVTANA® - treated patients and 4% of mitoxantrone-

treated patients. Dose delays were reported in 28% of JEVTANA® - treated patients and 15% of mitoxantrone-treated patients.

Table 2 – Incidence of reported adverse reactions* and hematologic abnormalities in ≥5% of patients receiving JEVTANA® in combination with prednisone or mitoxantrone in combination with prednisone and patients receiving mitoxantrone in combination with prednisone (at least 2% higher incidence rate in the JEVTANA® group compared to mitoxantrone)

	JEVTANA® 25 mg/m² every 3 weeks with prednisone 10 mg daily n = 371		**Mitoxantrone 12 mg/m² every 3 weeks with prednisone 10 mg daily n = 371**	
	Grade 1-4 n (%)	**Grade 3-4 n (%)**	**Grade 1-4 n (%)**	**Grade 3-4 n (%)**
Any adverse reaction				
Blood and Lymphatic System Disorders				
Neutropenia†	347 (93.5%)	303 (81.7%)	325 (87.6%)	215 (58%)
Febrile Neutropenia	---	28 (7.5%)	---	5 (1.3%).
Anemia†	361 (97.3%)	39 (10.5%)	302 (81.4%)	18 (4.9%)
Leucopenia†	355 (95.7%)	253 (68.2%)	343 (92.5%)	157 (42.3%)
Thrombocytopenia †	176 (47.4%)	15 (4%)	160 (43.1%)	6 (1.6%)
Cardiac Disorders				
Arritmia‡	18 (5%)	4 (1%)	6 (2%)	1 (<1%)
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea	173 (46.6%)	23 (6.2%)	39 (10.5%)	1 (0.3%)
Nausea	127 (34.2%)	7 (1.9%)	85 (22.9%)	1 (0.3%)
Vomiting	84 (22.6%)	7 (1.9%)	38 (10.2%)	0
Constipation	76 (20.5%)	4 (1.1%)	57 (15.4%)	2 (0.5%)
Abdominal pain §	43 (11.6%)	7 (1.9%)	13 (3.5%)	0
Dyspepsia¶	25 (6.7%)	0	6 (1.6%)	0
Abdominal pain upper	20 (5.4%)	0	5 (1.3%)	0
Haemorrhoids	14 (3.8%)	0	3 (0.8%)	0
Gastroesophageal reflux disease	12 (3.2%)	0	3 (0.8%)	0
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue	136 (36,7%)	18 (4.9%)	102 (27.5%)	11 (3.0%)
Asthenia	76 (20,5%)	17 (4,6%)	46 (12,4%)	9 (2.4%)
Pyrexia	45 (12,1%)	4 (1,1%)	23 (6,2%)	1 (0,3%)
Peripheral Edema	34 (9%)	2 (<1%)	34 (9%)	2 (<1%)
Mucosal Inflammation	22 (5,9%)	1 (0,3%)	10 (2,7%)	1 (0.3%)
Pain	20 (5%)	4 (1%)	18 (5%)	7 (2%)
Infections and infestations				
Urinary Tract Infection#	27 (7,3%)	4 (1.1%)	11 (3%)	3 (0.8%)
Investigations				
Weight decreased	32 (9%)	0	28 (8%)	1 (<1%)
Metabolism and Nutrition Disorders				
Anorexia	59 (15.2%)	3 (0.8%)	39 (10.5%)	3 (0.8%)
Dehydratation	18 (4.9%)	8 (2.2%)	10 (2.7%)	3 (0.8%)
Musculoskeletal and Connective Tissue				
Back pain	60 (16.2%)	14 (3,8%)	45 (12.1%)	11 (3.0%)
Arthralgia	39 (10.5%)	**4 (1,1%)**	31 (8.4%)	4 (1.1%)
Muscle spasms	27 (7.3%)	0	10 (2.7%)	0
Nervous System Disorders				

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

Peripheral neuropathy *	30 (8.1%)	2 (0.5%)	4 (1.1%)	1 (0.3%)
Dysgeusia	41 (11.1%)	0	15 (4%)	0
Dizziness	30 (8.1%)	0	21 (5.7%)	2 (0.5%)
Headache	28 (7.5%)	0	19 (5.1%)	0
Sensory peripheral neuropathy	20 (5.4%)	1 (0.3%)	5 (1.3%)	0
Renal and urinary tract disorders				
Hematuria	62 (16.7%)	7 (1.9%)	14 (3.8%)	2 (0.5%)
Dysuria	25 (6.7%)	0	5 (1.3%)	0
Urinary incontinence	9 (2.4%)	0	1 (0.3%)	0
Acute kidney injury	8 (2.2%)	6 (1.6%)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Dysnea	44 (11.9%)	5 (1.3%)	17 (4.6%)	3 (0.8%)
Cough	40 (10.8%)	0	22 (5.9%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Alopecia	37 (10%)	0	18 (4.9%)	0
Vascular disorders				
Hypotension	20 (5.4%)	2 (0.5%)	9 (2.4%)	1 (0.3%)
Median duration of treatment	6 cycles		4 cycles	

* Graded using NCI CTCAE version 3
† Based on laboratory values, cabazitaxel: n= 369, mitoxantrone: n= 370.
‡Includes atrial Fibrillation, atrial flutter, atrial tachycardia, atrioventricular block complete, bradycardia, palpitations, supraventricular tachycardia, tachy arrhythmia, and tachycardia.
§ Includes abdominal discomfort, abdominal pain lower, abdominal pain upper, abdominal tenderness and GI pain.
¶ Includes gastroesophageal reflux disease and reflux gastritis.
# Includes urinary tract infection enterococcal and urinary tract infection fungal.
ϕ Includes peripheral motor neuropathy and peripheral sensory neuropathy

Neutropenia and associated clinical events:
Incidence of grade ≥3 neutropenia based on laboratory data was 81.7%. The incidence of grade >3 clinical neutropenia and febrile neutropenia adverse reactions were respectively 21.3% and 7.5%. Neutropenia was the most common adverse reaction leading to drug discontinuation (2.4%). Neutropenic complications included neutropenic infections (0.5%), neutropenic sepsis (0.8%), and septic shock (1.1%), which in some cases resulted in a fatal outcome.
The use of G-CSF has been shown to limit the incidence and severity of neutropenia (see precautions).

Cardiac disorders and arrhythmias:
All Grade events among cardiac disorders were more common in the JEVTANA® group, of which 6 patients (1.6%) had Grade ≥3 cardiac arrhythmias. The incidence of tachycardia on the JEVTANA® group was 1.6%, none of which were Grade ≥3. The incidence of atrial fibrillation was 1.1% in the JEVTANA® group.

Renal and urinary tract disorders:
Renal failure was observed in 2.2% of patients for all grades, and 1.6% for grades ≥3 in the JEVTANA®-group.

Gastrointestinal Disorders:
Colitis, enterocolitis, gastritis, neutropenic enterocolitis have been observed. Gastrointestinal hemorrhage and perforation, ileus and intestinal obstruction have also been reported.

Hematuria:
Adverse events of hematuria, including those requiring medical intervention, were more common in JEVTANA®- treated patients. The incidence of grade ≥2 hematuria was 6% in JEVTANA®- treated

patients and 2% in mitoxantrone – treated patients. Other factors associated with hematuria were well-balanced between arms and do not account for the increased rate of hematuria on the JEVTANA® arm.

Research:
The incidence of increased grade 3-4 AST, ALT, and bilirubin based on laboratory abnormalities were 0.9%, 1.1%, and 0.6%, respectively.
The incidence of grade ≥3 anemia was 10.6%.
Weight loss was observed in 8.6% and 7.5% of patients for all grades, and 0% and 0.3% for grades ≥3 in the JEVTANA® and mitoxantrone groups, respectively.

Elderly population:
Of the 371 patients treated with JEVTANA® in the prostate cancer study, 240 patients were 65 years or over including 70 patients older than 75 years.
The following grade 1-4 adverse reactions were reported at rates ≥5% in patients 65 years of age or greater compared to younger patients: fatigue (40.4% vs. 29.8%), neutropenia (24.2% vs. 17.6%), asthenia (23.8% vs. 14.5%), pyrexia (14.6% vs. 7.6%), dizziness (10.0% vs. 4.6%), urinary tract infection (9.6% vs. 3.1%) and dehydration (6.7% vs. 1.5%), respectively.
The incidence of the following grade 3-4 adverse reactions were higher in patients ≥65 years of age compared to younger patients: neutropenia (86.3% vs. 73.3%), clinical neutropenia (23.8% vs. 16.8%) and febrile neutropenia (8.3% vs. 6.1%) (See *Use in Specific Populations).*

OVERDOSAGE
There is no known antidote for JEVTANA®. Anticipated complications of overdose include exacerbation of adverse reactions such as bone marrow suppression and gastrointestinal disorders. In case of overdose, the patient should be kept in a specialized unit where vital signs, chemistry and particular functions can be closely monitored. Patients should receive therapeutic G-CSF as soon as possible after discovery of overdose. Other appropriate symptomatic measures should be taken, as needed.
IN THE EVENT OF AN OVERDOSE, GO TO THE NEAREST HOSPITAL OR GET IN CONTACT WITH THE TOXICOLOGY CENTERS.

PATIENT COUNSELING INFORMATION

- Educate patients about the risk of potential hypersensitivity associated with JEVTANA®. Confirm patients do not have a history of severe hypersensitivity reactions to cabazitaxel or to other drugs formulated with polysorbate 80. Instruct patients to immediately report signs of a hypersensitivity reaction.
- Explain the importance of routine blood cell counts. Instruct patients to monitor their temperature frequently and immediately report any occurrence of fever to the treating oncologist.
- Explain that it is important to take the oral prednisone or prednisolone as prescribed. Instruct patients to report if they were not compliant with oral corticosteroid regime.
- Explain to patients that severe and fatal infections, dehydration, and renal failure have been associated with cabazitaxel exposure. Patients should immediately report fever, significant vomiting or diarrhea, decreased urinary output, and hematuria to the treating oncologist.
- Inform patients about the risk of drug interactions and the importance of providing a list of prescription and non-prescription drugs to the treating oncologist *(*See Drug Interactions*)*.
- Inform elderly patients that certain side effects may be more frequent or severe.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

SANOFI

PATIENT INFORMATION

Read all of this Patient Information before you start receiving JEVTANA®.
Keep this leaflet. You may need to read it again.
If you have any further questions, ask your doctor.
This medicine was prescribed to you, not to give it to other people, may cause damage, even when the symptoms are similar to yours.
If you get any side effects talk to your doctor.

What JEVTANA® is and what it is used for?
JEVTANA® is a prescription anti-cancer medicine used with the steroid medicine prednisone or prednisolone. JEVTANA® is used to treat people with prostate cancer that has worsened (progressed) after treatment with other anti-cancer medicines, including docetaxel.
It is not known if JEVTANA® is safe and works in children.

What is JEVTANA®?

What is the most important information I should know about JEVTANA®?
JEVTANA® may cause serious side effects including:
Low white blood cells.
Low white blood cells can cause you to get serious infections, and may lead to death. People who are 65 years or older may be more likely to have these problems. Your doctor:
- Will do blood tests regularly to check your white blood cell counts during your treatment with JEVTANA®.
- May lower your dose of JEVTANA®, change how often you receive it, or stop JEVTANA® until your doctor decides that you have enough white blood cells.
- May prescribe a medicine for you called G-CSF, to help prevent complications if your white blood cell count is too low.

Tell your doctor right away if you have any of these symptoms of infection while receiving JEVTANA®:
- Fever. Take your temperature often during treatment with JEVTANA®
- Cough
- Burning on urination
- Muscle aches

Also, tell your doctor if you have any diarrhea during the time that your white blood cell count is low. Your doctor may prescribe treatment for you as needed.

Severe allergic reactions. Severe allergic reactions can happen within a few minutes after your infusion of JEVTANA®, especially during the first and second infusions. Your doctor should prescribe medicines before each infusion to help prevent severe allergic reactions.
Tell your doctor or nurse right away if you have any of these symptoms of a severe allergic reaction during or soon after an infusion of JEVTANA®:
- Rash or itching
- redness of the skin
- Feeling dizzy of faint
- Breathing problems
- Chest or throat tightness
- Swelling of face

Gastrointestinal symptoms. Vomiting and diarrhea can happen when you take JEVTANA®. Severe vomiting and diarrhea with JEVTANA® can lead to loss of too much body fluid (dehydration), or too much of your body salts (electrolytes). Death has happened for having severe diarrhea and losing too much body fluid or body salts with JEVTANA®. Tell your doctor if you have vomiting or

diarrhea. Your doctor will prescribe medicines to prevent or treat vomiting and diarrhea, as needed with JEVTANA®. Tell your doctor if your symptoms get worse or to not get better. You may need to go to the hospital for treatment.

Kidney failure: Kidney failure may happen with JEVTANA®, because of severe infection, loss of too much body fluid (dehydration), and other reasons, which may lead to death. Your doctor will check your for this problem and treat you if needed. Tell your doctor if you develop:
- Swollen face of body
- Decrease in the daily volume of urine produced by the body

Cardiac arrhythmias: Tachycardia and atrial fibrillation have been more commonly reported.

Vaccinations: Vaccination with a live attenuated vaccine should be avoided in patients receiving cabazitaxel. Killed or inactivated vaccines may be administered; however, the response to such vaccines may be diminished.

Who should not receive JEVTANA®?
You should not receive JEVTANA® if:
- Your white blood cell (neutrophil count) is too low,
- You have had a severe allergic reaction to cabazitaxel or other medicines that contain polysorbate 80. Ask your doctor if you are not sure.

What should I tell my doctor before receiving JEVTANA®?
Before receiving JEVTANA®, tell your doctor if you:
- Had allergic reactions in the past
- Had kidney or liver problems
- Are over the age of 65
- Have any other medical conditions
- If you are a female and;
  - Are pregnant or plan to become pregnant. JEVTANA® can harm your unborn baby. Talk to your doctor about the best way for you to prevent pregnancy while you are receiving JEVTANA®.
  - Are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if JEVTANA® passes into your breast milk. You and your doctor should decide if you will take JEVTANA® or breastfeed. You should not do both.

Tell your doctor about **all** the medicines you take, including prescription and non-prescription medicines, vitamins, and herbal supplements. JEVTANA® can interact with many other medicines. Do not take any new medicines without asking your doctor first. Your doctor will tell you if it is safe to take the new medicine with JEVTANA®.

How will I receive JEVTANA®?
- JEVTANA® will be given to you by an intravenous (IV) infusion into your vein.
- Your treatment will take about 1 hour.
- JEVTANA® is usually given every 3 weeks. Your doctor will decide how often you will receive JEVTANA®.
- Your doctor will also prescribe another medicine called prednisone or prednisolone, for you to take by mouth every day during treatment with JEVTANA®. Your doctor will tell you how and when to take your prednisone or prednisolone.

It is important that you take prednisone or prednisolone exactly as prescribed by your doctor. If you forget to take your prednisone or prednisolona, or do not take it on schedule, make sure to tell your doctor or nurse. Before each infusion of JEVTANA®, you may receive other medicines to prevent or treat side effects.

What are the possible side effects of JEVTANA®?
JEVTANA® may cause serious side effects including:

Sanofi Aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

- Low red blood cell count (anemia). Your doctor will regularly check your red blood cell count. Symptoms of anemia include shortness of breath and tiredness.
- Low blood platelet count. Tell your doctor if you have any unusual bruising or bleeding.
- Tiredness
- Nausea
- Constipation
- Weakness
- Blood in the urine. Tell your doctor or nurse if you see blood in your urine.
- Back pain
- Decreased appetite
- Fever
- Shortness of breath
- Stomach (abdominal) pain
- Change in your sense of taste
- Cough
- Joint pain
- Hair loss
- Numbness, tingling, burning or decreased sensation in your hands of feet.

Tell your doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of JEVTANA®. For more information, ask your doctor.

What should I do if an overdose, or if received more than necessary?
There is no known antidote to JEVTANA. The complications of overdose would consist of exacerbation of adverse reactions. In case of overdose, the application should be suspended and immediately consult your doctor and/or get in contact with the Toxicology Centers. (read leaflet at end).

HOW SUPPLIED
Box containing one 1,5 ml vial of JEVTANA® concentrate solution + 1 vial with 4,5 ml of JEVTANA® solvent .

STORAGE CONDITIONS
Store below 30 °C. Do not refrigerate.
Do not store in the refrigerator.
KEEP IN THE ORIGINAL BOX, DO NOT USE AFTER THE EXPIRATION DATE STATED ON THE OUTER CARTON. THIS MEDICINE WILL EXPIRE THE LAST DAY OF THE MONTH STATED ON THE OUTER CARTON.

- ***Stability of the First Diluted Solution in the Vial:***
  First diluted solution of JEVTANA® **should be used immediately (within 30 minutes).** Discard any unused portion *(see Dosage and Administration)*

- **Stability of the Second (Final) Dilution Solution in the Infusion Bag*:***
  Fully prepared JEVTANA® infusion solution (in either 0.9% sodium chloride solution or 5% dextrose solution) **should be used within 8 hours at room temperature (including the one-hour infusion) under the refrigerated conditions; or for a total of 24 hours (including the one-hour infusion) under the refrigerated conditions.**
  In addition, chemical and physical stability of the infusion solution has been demonstrated for 24 hours under refrigerated conditions. As both the first diluted solution and the second (final) infusion solution are supersaturated, the solutions may crystallize over time. If crystals and/or particulates appears, the solutions must not be used and should be discarded *(see Dosage and Administration)*.

Handling and Disposal
Procedures for proper handling and disposal of antineoplastic drugs should be followed

KEEP OUT OF REACH OF THE CHILDREN

Manufacturer: sanofi aventis Deutschalnd GmbH, Industriepark Höchst – 65926 – Frankfurt am Main, Germany

sanofi aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

SANOFI

HISTÓRICO DE CAMBIOS

Versión	Motivo del cambio / documentos	
Jevtana_sav004/ Ago14	Aprobado ANMAT	
	Safety information	CCDS V3 (12feb13) + CCDS V4 (26sept2013) + CCDS V4.1 (Rev.date: 28oct13): sin cambios
	RCP/SmPC	N/A
	Texto de referencia	N/A
	Circuito 4:	N/A (ANMAT solicita modificar la Información para el Paciente, dado que las consultas en caso de eventos adversos deben dirigirse al médico y no al farmacéutico.
	Circuito 3	31/10/2013: AR confecciona nueva propuesta de texto de acuerdo a CCDS V4.1, (recibida de Ana Basso). La propuesta se valida y armoniza por los países y por la región (A.Basso/M.Abadi) 12/11/13: AR envía a los países versiones finales para presentar **sav004/Oct13:** CCDS V3 (12feb13) + CCDS V4 (26sept2013) + CCDS V4.1 (Rev.date: 28oct13)
	Circuito 2	15/10/2013: propuesta inicial: Regulatorios AR + G. González. Armonización por TC 15-10-2013 con Latam. Dadas las características del medicamento, se unifica nuevamente Texto de prescripción y de Información a pacientes. Ultimus: (Iniciado: 15oct13; Finalizado: 24oct13)
	Circuito 1	***Jevtana_sav004/Feb13:*** Ultimus (Iniciado: 06mar13; Finalizado: 14may13) Creación de un folleto paciente separado de la Información completa para prescribir. Armonización LATAM. Sometido a evaluación ANMAT. Se modifica texto por CCDS_V4
Jevtana_sav003/ Ago12	Aprobado ANMAT	**Disposición N° 7188 (05dic12)**
	Safety information	CCDS V2 (23jul12)
	RCP/SmPC	N/A
	Texto de referencia	N/A
	Circuito	Ultimus (Iniciado: 16ago12; Finalizado: 11sep12) Armonización LATAM
sav002/Nov11	Aprobado ANMAT	**Disposición N° 3740 (29jun12)**
	Safety information	CCDS V1 (17oct11)
	RCP/SmPC	N/A
	Texto de referencia	N/A
	Circuito	Ultimus (Iniciado: 08nov11; Finalizado: 17nov11) Armonización LATAM (Finalizada: 30-nov-11). Texto bilingüe armonizado LATAM
sav001/Mar11	**Aprobado por Disposición N° 3899 (02jun11)** ***sav001/Mar11:*** Requerimiento ANMAT: aclaración por diferencias en expresión de la fórmula de Reference Dossier armonizada por LATAM y la de USPI (validado por Anne Grandjacquot; 21-mar-2011) ***sav001/Ene11:*** Requerimiento ANMAT: igualar tamaño y tipografía del principio activo al nombre comercial; colocar la condición de venta (VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA), en el encabezado del prospecto. ***sav001/Ago10:*** Creación. Armonización. NDA 201023: Sequence 0001, Module 3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product – Section 1 Description (diluent for dilution of Cabazitaxel) + CCDS. Ultimus (Iniciado: 17sept11; Finalizado: 04oct11)	