



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-7971-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 4 de Octubre de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000161-16-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000161-16-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

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

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION06.PDF / 0 - 17/08/2022 13:46:21, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION06.PDF / 0 - 17/08/2022 13:46:21, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION08.PDF / 0 - 17/08/2022 13:46:21, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION09.PDF / 0 - 17/08/2022 13:46:21, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 17/08/2022 13:46:21.

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

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

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000161-16-1

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.10.04 17:05:35 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO

CABAZITAXEL ASPEN

CABAZITAXEL (Como Cabazitaxel solvato de acetato de etilo) 60 mg/1,5 ml

SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION IV

Industria Argentina Venta bajo receta archivada

Solución concentrada - REQUIERE 2 DILUCIONES

Infusión I.V. - SÓLO DESPUÉS DE LA SEGUNDA DILUCIÓN

Composición:

Cada frasco –ampolla de solución concentrada contiene:

CABAZITAXEL (Como Cabazitaxel solvato de acetato de etilo)	60 mg
POLISORBATO 80	1,650 g
ETANOL ABSOLUTO	<1.5% P/V
ACIDO CITRICO ANHIDRO	1.5 mg

Cada frasco ampolla de diluyente para la primera dilución contiene:

ETANOL ABSOLUTO	0.73 mL
AGUA DESTILADA ESTERIL c.s.p.	4.50 mL

Tanto el frasco ampolla de inyección de CABAZITAXEL ASPEN, 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

Posología: Ver prospecto interno

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

Lote:

Vencimiento:

Conservación: conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C, no refrigerar.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

LABORATORIO ASPEN S.A.

Remedios 3439/43 (C1428AUN)

Dirección Técnica: Dra. Lorena Durante– Farmacéutica

Elaboración: Panamá 2121, Martínez, Provincia de Buenos Aires



JUAREZ Miriam Patricia
CUIL 27144337595



DURANTE Lorena Natalia
CUIL 27225819705



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO PARA PACIENTES

CABAZITAXEL ASPEN 60mg /1,5 ml

CABAZITAXEL (Como Cabazitaxel solvato de acetato de etilo) 60 mg/1,5 ml

SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION IV

Industria Argentina Venta bajo receta archivada

Solución concentrada - REQUIERE 2 DILUCIONES

Infusión I.V. - SÓLO DESPUÉS DE LA SEGUNDA DILUCIÓN

Composición:

Cada frasco –ampolla de solución concentrada contiene:

CABAZITAXEL (Como Cabazitaxel solvato de acetato de etilo)	60 mg
POLISORBATO 80	1,650 g
ETANOL ABSOLUTO	<1.5% P/V
ACIDO CITRICO ANHIDRO	1.5 mg

Cada frasco ampolla de diluyente para la primera dilución contiene:

ETANOL ABSOLUTO	0.73 mL
AGUA DESTILADA ESTERIL c.s.p.	4.50 mL

Tanto el frasco ampolla de solución concentrada, como el frasco ampolla con diluyente, contienen un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación.

Cada frasco ampolla con CABAZITAXEL ASPEN contiene 60 mg de Cabazitaxel en 1,5 ml de volumen nominal (volumen de llenado: 1,83ml con 73,2 mg de Cabazitaxel)

Este sobrellenado garantiza que, luego de la dilución con el contenido total del diluyente contenido en el frasco ampolla, hay un volumen de premezcla mínimo extraíble de 6 ml; conteniendo 10mg/ml de CABAZITAXEL ASPEN, que corresponde al valor declarado de 60 mg/frasco ampolla

El volumen de llenado de 5,67 ml garantiza que, luego del agregado del contenido total del diluyente contenido en el frasco ampolla al contenido del frasco ampolla con CABAZITAXEL ASPEN 60 mg solución concentrada, la concentración de la solución premezcla es de 10mg/ml.

LEA TODO EL PROSPECTO DETENIDAMENTE ANTES DE EMPEZAR A TOMAR EL MEDICAMENTO.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

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

¿CUÁL ES LA INFORMACIÓN MÁS IMPORTANTE QUE DEBO SABER SOBRE CABAZITAXEL ASPEN?

CABAZITAXEL ASPEN contiene cabazitaxel, este puede causar efectos secundarios graves, incluyendo:

- 1) Disminución de los glóbulos blancos sanguíneos: Glóbulos blancos bajos pueden hacer que tome las infecciones graves, y pueden conducir a la muerte. Las personas de 65 años o mayores pueden ser más propensos a tener estos problemas.

Su médico:

- hará análisis de sangre regularmente para revisar sus conteos de glóbulos blancos durante su tratamiento con cabazitaxel.
- puede disminuir su dosis de CABAZITAXEL ASPEN, cambiar la frecuencia con que lo recibe, o dejar de administrar CABAZITAXEL ASPEN hasta que su médico decida que usted tiene suficientes glóbulos blancos.
- puede prescribir un fármaco denominado G-CSF, para ayudar a prevenir complicaciones si su recuento de glóbulos blancos es demasiado bajo.

Dígale a su médico de inmediato si usted tiene alguno de estos síntomas mientras recibe CABAZITAXEL ASPEN:

- Fiebre. Tómese la temperatura con frecuencia durante el tratamiento con CABAZITAXEL ASPEN
- Tos
- Ardor al orinar
- Dolores musculares

También, informe a su médico si tiene cualquier tipo de diarrea durante el tiempo que su conteo de glóbulos blancos es bajo. Su médico puede prescribir algún tratamiento para usted si es necesario.

- 2) Reacciones alérgicas severas: Las reacciones alérgicas graves pueden ocurrir dentro de unos pocos minutos después de iniciarse la perfusión de Cabazitaxel, especialmente durante la primera y segunda perfusión. Su médico debe recetarle medicamentos antes de cada infusión para ayudar a prevenir las reacciones alérgicas severas.

Dígale a su médico si usted tiene alguno de estos síntomas de una reacción alérgica grave, durante o poco después de una infusión de CABAZITAXEL ASPEN:

- Erupción cutánea o picazón
- Enrojecimiento de la piel
- Sensación de mareo o desmayo
- Problemas de respiración
- Opresión en el pecho o en la garganta
- Hinchazón de la cara

- 3) Síntomas Gastrointestinales: Cuando usted recibe Cabazitaxel, pueden aparecer vómitos y diarrea. Si se presentan en forma severa con Cabazitaxel, pueden conducir a la pérdida de excesivo líquido corporal (deshidratación), o de sus sales corporales (electrolitos). Han ocurrido decesos por presentar diarrea severa y pérdida excesiva de fluidos corporales y electrolitos. Dígale a su médico si usted tiene vómito o diarrea. Su médico le prescribirá medicamentos para prevenir o tratar los vómitos y la diarrea, según sea necesario. Dígale a su médico si sus síntomas empeoran o no mejoran. Es posible que tenga que ir al hospital para recibir tratamiento.

Cabazitaxel puede causar dolor abdominal, ulceración en el estómago o el intestino, obstrucción intestinal, infección y sangrado en el intestino. Esto puede resultar en la muerte. Los síntomas pueden incluir dolor severo, estreñimiento, fiebre y sangre o cambios en el color de las heces. Dígale a su médico si usted tiene alguno de estos síntomas. Es posible que tenga que ir al hospital para recibir tratamiento.

- 4) Insuficiencia Renal: La insuficiencia renal puede ocurrir con Cabazitaxel, debido a una infección severa, pérdida de excesivo líquido corporal (deshidratación), y otras razones, que pueden conducir a la muerte.

Dígale a su médico si presenta:

- hinchazón de la cara o el cuerpo
- disminución en la cantidad de orina que el cuerpo produce cada día.

¿QUÉ ES CABAZITAXEL ASPEN Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

CABAZITAXEL ASPEN contiene Cabazitaxel, este pertenece a un grupo de medicamentos denominado "taxanos", utilizados para tratar cánceres.

Cabazitaxel se utiliza para el tratamiento del cáncer de próstata que ha progresado después de haber recibido otra quimioterapia, incluyendo docetaxel.

Como parte de su tratamiento, tomará también cada día un corticosteroide (prednisona o prednisolona), por vía oral.

¿Quiénes no deben recibir CABAZITAXEL ASPEN? No use Cabazitaxel:

- Si es alérgico (hipersensible) a Cabazitaxel, a otros taxanos, o a cualquiera de los demás componentes de la formulación incluyendo Polisorbato 80, consulte médico si tiene dudas.
- Si el número de sus glóbulos blancos es muy bajo (número de neutrófilos menor o igual a 1.500/mm³).

¿Qué le debería decir a mi médico antes de recibir CABAZITAXEL ASPEN? Antes de recibir CABAZITAXEL ASPEN, dígame a su médico si usted:

- Ha tenido reacciones alérgicas en el pasado
- Tiene problemas renales o hepáticos
- Es mayor de 65
- Tiene cualquier otra condición médica
- si usted está embarazada o planea quedar embarazada. Cabazitaxel puede dañar al feto. Hable con su médico acerca de la mejor manera para que usted pueda evitar el embarazo durante el tratamiento con CABAZITAXEL ASPEN.
- está amamantando o planea amamantar. No se sabe si Cabazitaxel pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si tomará CABAZITAXEL ASPEN o si amamantará. Usted no debe hacer las dos cosas.
- Dígame a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos con y sin receta, vitaminas, y los suplementos a base de hierbas. Cabazitaxel puede interactuar con muchos otros medicamentos. No tome ningún medicamento nuevo sin consultar a su médico primero.

¿Cómo se administra CABAZITAXEL ASPEN?

Será administrado por un médico o una enfermera. CABAZITAXEL ASPEN debe prepararse (diluirse) antes de administrarse.

CABAZITAXEL ASPEN se administra mediante una infusión intravenosa (dentro de su vena). Su tratamiento durará aproximadamente 1 hora.

CABAZITAXEL ASPEN generalmente se administra cada 3 semanas. Su médico decidirá con qué frecuencia. Es probable que su médico también le recete otro medicamento llamado prednisona o prednisolona, para que usted tome por la boca todos los días durante el tratamiento con CABAZITAXEL ASPEN. Su médico le dirá cómo y cuándo tomar tu prednisona.

Es importante que tome prednisona o prednisolona exactamente según lo prescrito por su médico. Si se olvida de tomar su prednisona, o no lo tome a tiempo, asegúrese de informar a su médico o enfermera.

Antes de cada perfusión de CABAZITAXEL ASPEN, puede recibir otros medicamentos para prevenir o tratar los efectos secundarios.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de CABAZITAXEL ASPEN? Los efectos adversos más comunes corresponden a:

- Bajo recuento de glóbulos rojos (anemia). Su médico comprobará regularmente su conteo de glóbulos rojos. Los síntomas de la anemia incluyen falta de aliento y cansancio.
- Bajo recuento de plaquetas en la sangre. Dígame a su médico si usted tiene cualquier sangrado o moretones inusuales.
- Cansancio
- Náuseas
- Estreñimiento
- Debilidad
- Sangre en la orina. Dígame a su médico o enfermera si observa sangre en su orina.
- Dolor de espalda
- Disminución del apetito
- Fiebre
- Dificultad para respirar
- Dolor abdominal
- Cambios en el sentido del gusto
- Tos
- Dolor en las articulaciones
- Caída del cabello
- Entumecimiento, hormigueo, ardor o disminución de la sensibilidad en las manos o pies.

Informe a su médico inmediatamente si:

- Tiene fiebre. Durante el tratamiento con CABAZITAXEL ASPEN es más probable que se reduzca el

número de sus glóbulos blancos. El médico controlará su sangre y su estado general para detectar signos de infecciones. Podría administrarle otros medicamentos para mantener el número de sus células sanguíneas. Las personas con recuentos celulares bajos pueden desarrollar infecciones que pueden poner en peligro la vida. El primer signo de infección podría ser fiebre, por lo que, si tiene fiebre, informe a su médico inmediatamente.

- Alguna vez ha tenido cualquier alergia. Durante el tratamiento con CABAZITAXEL ASPEN pueden producirse reacciones alérgicas graves.
- tiene diarrea grave o duradera, se siente mal (náuseas) o está mal (vómitos). Cualquiera de las siguientes situaciones puede producir deshidratación grave:
- tiene sensación de insensibilidad, hormigueo, ardor o disminución de las sensaciones en manos y pies.
- tiene problemas de riñón.
- aparecen problemas de hígado durante el tratamiento.
- nota que el volumen de su orina aumenta o disminuye significativamente.

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

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Esto se debe a que algunos medicamentos pueden afectar la eficacia de Cabazitaxel. Estos medicamentos incluyen los siguientes:

- ketoconazol, rifampicina, para infecciones;
- carbamazepina, fenobarbital o fenitoína, para convulsiones;
- Hierba de San Juan o hipérico (*Hypericum perforatum*), planta medicinal utilizada para tratar la depresión y otros problemas.
- Mientras esté en tratamiento con Cabazitaxel, consulte con su médico antes de vacunarse.

INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE ALGUNOS DE LOS COMPONENTES DE CABAZITAXEL ASPEN

El medicamento reconstituido contiene un 15% P/V de etanol, podría ser perjudicial para las personas alcohólicas.

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

SOBREDOSIS

No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de Cabazitaxel. Las complicaciones anticipadas de la sobredosis incluyen la exacerbación de las reacciones adversas tales como supresión de la médula ósea y trastornos gastrointestinales.

Los pacientes deben recibir tratamiento con G-CSF tan pronto como sea posible luego de descubrirse la sobredosis. Deben adoptarse otras medidas sintomáticas adecuadas, según sea necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777

Hospital Fernández (011) 4801-7767/ 808-2655

“Este medicamento debe ser manipulado por personal entrenado en el manejo de agentes citotóxicos”

Estabilidad de la PRIMERA DILUCIÓN (con el diluyente de cabazitaxel): 1 hora a temperatura ambiente (15 – 30°C).

Estabilidad de la SEGUNDA DILUCIÓN (con NaCl 0.9% / Dextrosa 5%): 8 horas a temperatura ambiente (15 – 30°C) o 24 horas en condiciones refrigeradas (2 – 8°C) (incluyendo la hora de perfusión).

Precauciones especiales de conservación

Cabazitaxel 60 mg / 1.5 mL concentrado y diluyente: No refrigerar.

Primera dilución (con el diluyente de cabazitaxel):

Presentación:

Estuche con 1 frasco ampolla con 1,5 mL de Cabazitaxel solución concentrada y 1 frasco ampolla con 4.5 mL del diluyente de Cabazitaxel.

Conservación:

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

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

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

LABORATORIO ASPEN S.A.

Remedios 3439/43 (C1428AUN)

Dirección Técnica: Dra. Lorena Durante– Farmacéutica

Elaboración: Panamá 2121, Martínez, Provincia de Buenos Aires

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

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



JUAREZ Miriam Patricia
CUIL 27144337595



DURANTE Lorena Natalia
CUIL 27225819705



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

CABAZITAXEL ASPEN 60mg /1,5 ml

CABAZITAXEL (Como Cabazitaxel solvato de acetato de etilo) 60 mg/1,5 ml

SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION IV

Industria Argentina Venta bajo receta archivada

Solución concentrada - REQUIERE 2 DILUCIONES

Infusión I.V. - SÓLO DESPUÉS DE LA SEGUNDA DILUCIÓN

Composición:

Cada frasco –ampolla de solución concentrada contiene:

CABAZITAXEL (Como Cabazitaxel solvato de acetato de etilo)	60 mg
POLISORBATO 80	1,650 g
ETANOL ABSOLUTO	<1.5% P/V
ACIDO CITRICO ANHIDRO	1.5 mg

Cada frasco ampolla de diluyente para la primera dilución contiene:

ETANOL ABSOLUTO	0.73 mL
AGUA DESTILADA ESTERIL c.s.p.	4.50 mL

Tanto el frasco ampolla de solución concentrada, como el frasco ampolla con diluyente, contienen un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación.

Cada frasco ampolla con CABAZITAXEL ASPEN contiene 60 mg de Cabazitaxel en 1,5 ml de volumen nominal (volumen de llenado: 1,83ml con 73,2 mg de Cabazitaxel)

Este sobrellenado garantiza que, luego de la dilución con el contenido total del diluyente contenido en el frasco ampolla, hay un volumen de premezcla mínimo extraíble de 6 ml; conteniendo 10mg/ml de CABAZITAXEL ASPEN, que corresponde al valor declarado de 60 mg/frasco ampolla

El volumen de llenado de 5,67 ml garantiza que, luego del agregado del contenido total del diluyente contenido en el frasco ampolla al contenido del frasco ampolla con CABAZITAXEL ASPEN 60 mg solución concentrada, la concentración de la solución premezcla es de 10mg/ml.

Acción terapéutica

Agente antineoplásico (Taxano)
Código ATC: L01CD04

Indicaciones terapéuticas

CABAZITAXEL ASPEN en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastático hormono-resistente, tratados anteriormente con una pauta terapéutica conteniendo docetaxel.

Propiedades Farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, Taxanos.

Mecanismo de acción

Cabazitaxel es un agente antineoplásico que actúa mediante la interrupción de la red microtubular en las células. Cabazitaxel se une a la tubulina y promueve la unión de la tubulina en los microtúbulos mientras, simultáneamente, inhibe su desmontaje. Esto da lugar a la estabilización de los microtúbulos, lo que resulta en la inhibición de las funciones celulares mitótica e interfase.

Efectos farmacodinámicos

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

Posología y forma de administración

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

Premedicación

El régimen de premedicación recomendado debe aplicarse al menos 30 minutos antes de cada administración de CABAZITAXEL ASPEN, con los siguientes medicamentos intravenosos para mitigar el riesgo y la gravedad de la hipersensibilidad:

Antihistamínicos (dexclorfeniramina 5 mg o difenhidramina 25 mg o equivalente), Corticosteroides (dexametasona 8 mg o equivalente), y con Antagonistas H2 (ranitidina o equivalente)

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

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

Posología

La dosis recomendada de CABAZITAXEL ASPEN es 25 mg/m² administrada durante 1 hora en perfusión intravenosa cada 3 semanas, en combinación con prednisona oral o 10 mg diarios de prednisolona a lo largo del tratamiento.

Ajustes de la dosis

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

Tabla 1 – Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas en pacientes tratados con cabazitaxel

Reacciones adversas	Modificación de la dosis
Neutropenia prolongada grado ≥ 3 (más de 1 semana) a pesar del tratamiento.	Retrasar el tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea > 1.500 células/mm ³ , a continuación, reducir la dosis de CABAZITAXEL ASPEN a 20 mg/m ² .
Neutropenia febril o infección Neutropénica	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución, y hasta que el recuento de neutrófilos sea > 1.500 células/mm ³ , a continuación, reducir la dosis de CABAZITAXEL ASPEN a 20 mg/m ² .
Diarrea grado ≥ 3 o diarrea persistente a pesar del tratamiento apropiado, incluyendo reconstitución de fluidos y electrolitos.	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución, a continuación, reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m ² a 20 mg/m ² .
Neuropatía periférica grado ≥ 2	Retrasar el tratamiento hasta mejoría, a continuación, reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m ² a 20 mg/m ²

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

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Cabazitaxel se metaboliza en un alto grado en el hígado. En pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 a $\leq 1,5$ x límite normal superior (LNS) o AST $>1,5$ x LNS) debe reducirse la dosis de cabazitaxel a 20 mg/ m². La administración de cabazitaxel a pacientes con insuficiencia hepática leve debe realizarse con precaución y con una vigilancia estrecha de seguridad.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $>1,5$ a $\leq 3,0$ x LNS), la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 15 mg/ m². Si el tratamiento está previsto en pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis de

cabazitaxel no debe exceder 15 mg/ m². Sin embargo, los datos de eficacia disponibles a esta dosis son limitados. No debe administrarse cabazitaxel a pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 x LNS)

Pacientes con insuficiencia renal

Cabazitaxel se excreta mínimamente a través del riñón. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, no requiriendo hemodiálisis. Los pacientes que presentan enfermedad renal en estado terminal (aclaramiento de creatinina (CLCR) < 15 mL/min/1,73 m²) por su afección y la cantidad limitada de datos disponibles deben ser tratados con precaución y monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis para el uso de cabazitaxel en pacientes mayores de 65 años

Uso concomitante de medicamentos

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

Población pediátrica

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

Forma de administración:

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

Diluir siempre el concentrado para solución para perfusión con el contenido **COMPLETO** del diluyente que se proporciona antes de añadirlo a la solución de perfusión.

Lea detenidamente **TODA** esta sección antes de mezclar y diluir. CABAZITAXEL ASPEN requiere **DOS** diluciones antes de la administración. Siga las instrucciones de preparación que se proporcionan a continuación.

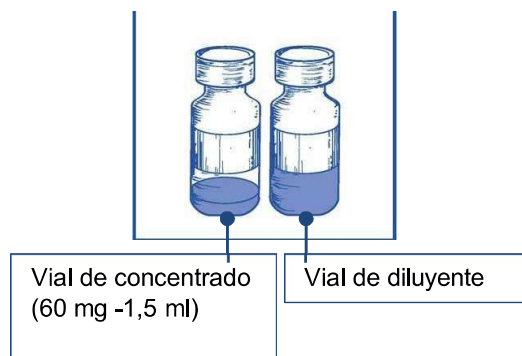
Nota: tanto el vial del concentrado de CABAZITAXEL ASPEN 60 mg/1,5 ml (volumen de llenado: 73,2 mg de Cabazitaxel (Como Cabazitaxel solvato de acetato de etilo)/1,83 ml) como el del vial de diluyente (volumen de llenado: 5,67 ml) contienen un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación. Este sobrellenado asegura que después de la dilución con el contenido **COMPLETO** del diluyente proporcionado, haya una solución conteniendo 10 mg/ml de cabazitaxel.

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

Etapa 1: dilución inicial del concentrado de solución para perfusión con el diluyente proporcionado.

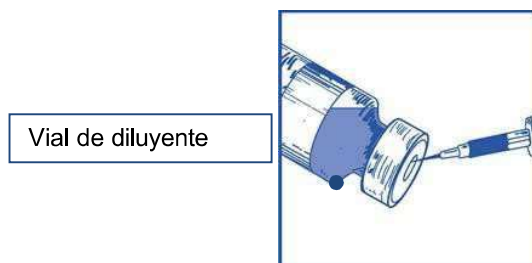
Etapa 1.1

Inspeccionar el vial de concentrado y el diluyente proporcionado. La solución de concentrado debe ser transparente.



Etapa 1.2

Utilizando una jeringa provista de una aguja fija, extraer de forma aséptica el contenido **completo** del diluyente proporcionado invirtiendo parcialmente el vial

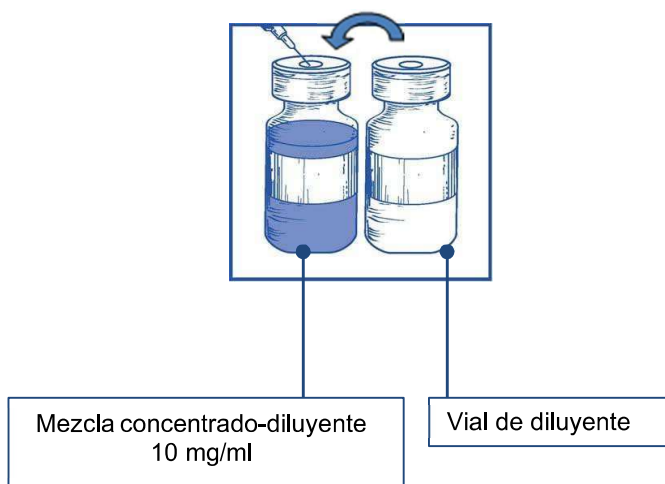


Etapa 1.3

Injectar el contenido **completo** en el correspondiente vial de concentrado.

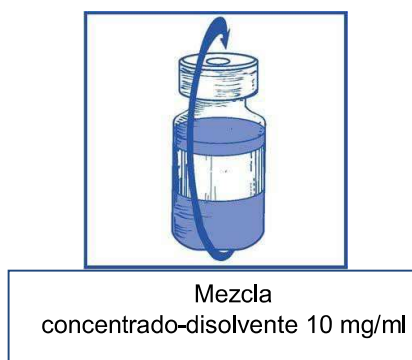
Para limitar todo lo posible la formación de espuma al inyectar el diluyente, dirigir la aguja hacia la pared interior del vial de solución de concentrado e inyectar lentamente.

Una vez reconstituido, la solución resultante contiene 10 mg/ml de cabazitaxel.



Etapa 1.4

Sacar la jeringa y la aguja y mezclar manualmente y suavemente, mediante inversiones repetidas, hasta que se obtenga una solución transparente y homogénea. Se pueden tardar unos 45 segundos.



Etapa 1.5

Dejar reposar la solución durante aproximadamente 5 minutos y a continuación comprobar que la solución es homogénea y transparente.

Es normal que persista la espuma pasado este tiempo.



Mezcla
concentrado-diluyente 10 mg/ml

Esta mezcla concentrado-diluyente resultante contiene 10 mg/ml de cabazitaxel (al menos 6 ml de volumen liberado). La segunda dilución se debe realizar inmediatamente (antes de 1 hora) como se detalla en la Etapa 2. Podría ser necesario más de un vial de mezcla concentrado-diluyente para administrar la dosis prescrita.

Etapa 2: dilución final de la mezcla concentrado-diluyente.

Etapa 2.1

De forma aséptica extraer la cantidad requerida de mezcla concentrado-diluyente (10 mg/ml de cabazitaxel), con una jeringa graduada provista de una aguja fija. Como ejemplo, una dosis de 45 mg de CABAZITAXEL ASPEN requeriría 4,5 ml de la mezcla de concentrado-diluyente preparada en la Etapa 1.

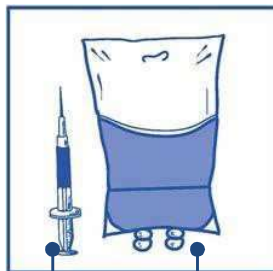
Como puede seguir habiendo espuma en la pared del vial de esta solución, después de la preparación descrita en la Etapa 1, es preferible situar la aguja de la jeringa en la mitad del contenido durante la extracción.



Mezcla
concentrado-diluyente 10 mg/ml

Etapa 2.2

Inyectar en un envase estéril sin PVC de solución de glucosa al 5% o solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión. La concentración de la solución para perfusión debe estar entre 0,10 mg/ml y 0,26 mg/ml.



Cantidad requerida de mezcla
concentrado-diluyente

Solución de glucosa al 5% o
solución de cloruro sódico 9
mg/ml (0,9%) para perfusión.

Etapa 2.3

Sacar la jeringa y mezclar el contenido de la bolsa o botella de perfusión manualmente, mediante movimiento de balanceo.



Etapa 2.4

Al igual que todos los productos parenterales, la solución de perfusión resultante se debe inspeccionar visualmente antes de usarla. Se debe desechar las soluciones que contengan un precipitado.

La solución para perfusión debe utilizarse inmediatamente. No obstante, el tiempo de conservación en uso puede ser más largo bajo las condiciones específicas mencionadas en *Periodo de validez*. Al igual que todos los productos parenterales, la solución de perfusión resultante debe inspeccionarse visualmente antes de usarla. Como la solución de perfusión está sobresaturada, puede cristalizar con el tiempo. En este caso, no debe utilizarse la solución y debe eliminarse.

Se recomienda el uso de un filtro en línea de 0,22 micrómetros de tamaño de poro nominal (también denominado 0,2 micrómetros) durante la administración.

No deben utilizarse envases de perfusión de PVC o sets de perfusión de poliuretano para la preparación y administración de CABAZITAXEL ASPEN.

CABAZITAXEL ASPEN no se debe mezclar con otros medicamentos que los mencionados.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.



CABAZITAXEL ASPEN no se debe mezclar con ningún otro medicamento de los mencionados.

Contraindicaciones

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

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad:

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

Los pacientes deben ser vigilados estrechamente para detectar reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera y segunda perfusión. Las reacciones de hipersensibilidad podrían ocurrir unos minutos después del inicio de la perfusión de cabazitaxel, por lo que debe disponerse de instalaciones y equipo para el tratamiento de la hipotensión y broncoespasmo. Pueden producirse reacciones graves, que podrían incluir erupción/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo.

Las reacciones graves de hipersensibilidad requieren la interrupción inmediata de cabazitaxel y terapia apropiada. Los pacientes con una reacción de hipersensibilidad deben interrumpir el tratamiento con CABAZITAXEL ASPEN.

Riesgo de neutropenia:

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

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

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

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

Debe volver a tratarse a los pacientes sólo cuando los neutrófilos se recuperen a un nivel de $\geq 1.500/\text{mm}^3$.

Trastornos gastrointestinales:

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

Riesgo de náuseas, vómitos, diarrea y deshidratación

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

Riesgo de reacciones gastrointestinales graves

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

Neuropatía periférica:

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

Anemia

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

Riesgo de insuficiencia renal:

Se han notificado alteraciones renales en asociación con sepsis, deshidratación grave por diarrea, vómitos y uropatía obstructiva. Se han observado casos de insuficiencia renal incluyendo casos con desenlace fatal. Si esto ocurre deben tomarse las medidas apropiadas para identificar la causa y tratar a los pacientes intensivamente. Durante el tratamiento con cabazitaxel debe garantizarse una hidratación adecuada. Debe advertirse al paciente para que notifique inmediatamente cualquier cambio significativo en el volumen diario de orina. Debe medirse la creatinina sérica basal en cada recuento sanguíneo y siempre que el paciente notifique un cambio en la orina producida. Debe interrumpirse el tratamiento con cabazitaxel en caso de cualquier degradación de la función renal a insuficiencia renal \geq CTCAE 4.0 Grado 3.

Riesgo de arritmias cardíacas:

Se han notificado arritmias cardíacas, más frecuentemente taquicardia y fibrilación auricular.

Pacientes de edad avanzada:

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

Pacientes con Insuficiencia hepática:

Está contraindicado el tratamiento con CABAZITAXEL ASPEN en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina

total > 3 x LNS) (ver *Contraindicaciones y Propiedades farmacocinéticas*).

La dosis se debe reducir en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 a ≤ 1,5 x LNS o AST >1,5 x LNS) (ver *Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas*).

Interacciones

Se debe evitar la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A, ya que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel. Si no se puede evitar la administración concomitante de un inhibidor potente del CYP3A, se debe considerar realizar una vigilancia estrecha de la toxicidad y una reducción de la dosis de cabazitaxel.

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Inhibidores de ICYP3A

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

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

Inductores del CYP3A:

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

Adicionalmente, los pacientes deben abstenerse de tomar hierba de San Juan o hipérico.

OATP1B1

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

Vacunas

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado excreción de cabazitaxel y sus metabolitos en la leche. No puede excluirse el riesgo para el bebé lactante. Cabazitaxel no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

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

Debido a los potenciales efectos sobre los gametos masculinos y a la potencial exposición vía líquido seminal, los

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de CABAZITAXEL ASPEN en combinación con prednisona o prednisolona se evaluó en 371 pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono-resistente, que fueron tratados con 25 mg/m² de cabazitaxel, una vez cada tres semanas, en un ensayo clínico en fase III controlado, abierto, aleatorizado. Los pacientes recibieron una media de 6 ciclos de CABAZITAXEL ASPEN.

Las reacciones adversas que se produjeron más frecuentemente (≥ 10) en todos los grados fue anemia (97,3%), leucopenia (95,6%), neutropenia (93,5%), trombocitopenia (47,4%), y diarrea (46,6%). Las reacciones adversas de grado ≥ 3 que se produjeron más frecuentemente en el grupo de CABAZITAXEL ASPEN fueron neutropenia (81,7%), leucopenia (68,2%), anemia (10,5%), neutropenia febril (7,5%), y diarrea (6,2%).

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

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas están descritas en la Tabla 2, según el sistema de clasificación de órganos y categorías de frecuencia de MedDRA. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. La intensidad de las reacciones adversas se clasifica según el CTCAE 4.0 (grado $\geq 3 = G \geq 3$). Las frecuencias se basan en todos los grados y se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Reacciones adversas y anomalías hematológicas notificadas con CABAZITAXEL ASPEN en combinación con prednisona o prednisolona en el ensayo clínico TROPIC (n=371)

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

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

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

Clases de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Todos los grados n (%)	Grado ≥ 3 n (%)
--------------------------------------	------------------	------------------------	-----------------

		Muy frecuentes	Frecuentes	
	Aumento de las ransaminasas		4 (1,1)	0

^a basado en valores de laboratorio
^{*} ver detalles en la sección siguiente

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Neutropenia y acontecimientos clínicos asociados

La incidencia de neutropenia grado ≥ 3 , según los datos de laboratorio, fue del 81,7%. La incidencia de las reacciones adversas de grado ≥ 3 neutropenia clínica y neutropenia febril fueron del 21,3% y 7,5% respectivamente. La neutropenia fue la reacción adversa más frecuente que dio lugar a la interrupción del medicamento (2,4%). Las complicaciones neutropénicas incluían infecciones neutropénicas (0,5%), sepsis neutropénica (0,8%) y shock séptico (1,1%), las cuales en algunos casos tuvieron un desenlace fatal. El uso de G-CSF ha demostrado limitar la incidencia y gravedad de la neutropenia.

Trastornos cardíacos y arritmias

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

Otras anomalías de laboratorio

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

Trastornos gastrointestinales

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

Otras poblaciones especiales: Pacientes de edad avanzada

Entre los 371 pacientes tratados con CABAZITAXEL ASPEN para cáncer de próstata, 240 pacientes tenían 65 años o más incluyendo 70 pacientes de más de 75 años.

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en porcentajes $\geq 5\%$ más altos en pacientes de 65 años o más, en comparación con los pacientes jóvenes: fatiga (40,4% frente a 29,8%), neutropenia clínica (24,2% frente a 17,6%), astenia (23,8% frente a 14,5%), pirexia (14,6% frente a 7,6%), mareo (10,0% frente a 4,6%), infección del tracto urinario (9,6% frente a 3,1%) y deshidratación (6,7% frente a 1,5%), respectivamente.

La incidencia de las siguientes reacciones adversas de grado ≥ 3 fue mayor en pacientes ≥ 65 años de edad, en comparación con los pacientes jóvenes: neutropenia basada en anomalías de laboratorio (86,3% frente a 73,3%), neutropenia clínica (23,8% frente a 16,8%) y neutropenia febril (8,3% frente a 6,1%).

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Propiedades farmacocinéticas

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional en 170 pacientes incluyendo pacientes con tumores sólidos avanzados (N=69), cáncer de mama metastásico (N=43) y cáncer de próstata metastásico (N=67). Estos pacientes recibieron cabazitaxel, en dosis de 10 a 30 mg/m², semanalmente o cada 3 semanas.

Absorción

Después de 1 hora de administración intravenosa de 25 mg/m² de cabazitaxel en pacientes con cáncer de próstata metastásico (N=67), la C_{máx} fue de 226 ng/ml (coeficiente de variación (CV): 10,7%) y se alcanzó al final de la perfusión de 1 hora (T_{máx}). El Área Bajo la Curva (ABC) media fue 991 ng.h/ml (CV: 34%).

No se observó ninguna desviación importante de la proporcionalidad con la dosis de 10 a 30 mg/m², en pacientes con tumores sólidos avanzados (N=126).

Distribución

El volumen de distribución (V_{ss}) fue 4864 L (2640 L/m² para un paciente con un área de superficie corporal (BSA) media

de 1,84 m²), en estado estacionario.

In vitro, la unión de cabazitaxel a las proteínas séricas humanas fue del 89-92% y no fue saturable hasta 50.000 ng/ml, lo que cubre la concentración máxima observada en los ensayos clínicos. Cabazitaxel se une, principalmente, a la albúmina sérica humana (82,0%) y a lipoproteínas (87,9% para HDL, 69,8% para LDL y 55,8% para VLDL). *In vitro*, las tasas de concentración sangre-plasma en sangre humana oscilaron de 0,90 a 0,99, lo que indica que cabazitaxel se distribuyó igualmente entre la sangre y el plasma.

Metabolismo

Cabazitaxel se metaboliza principalmente en el hígado (> 95%), principalmente por la isoenzima CYP3A (80%-90%). Cabazitaxel es el principal compuesto circulante en el plasma humano. Se detectaron siete metabolitos en plasma (incluyendo 3 metabolitos activos derivados de *orto*-demetilaciones), de los cuales el principal supone el 5% de la exposición a Cabazitaxel. Se excretan alrededor de 20 metabolitos de cabazitaxel en orina y heces humanas.

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

Sin embargo, un estudio clínico ha mostrado que cabazitaxel (25 mg/ m² administrado como una perfusión única de 1 hora) no modificó los niveles plasmáticos de midazolam, un sustrato sonda de la CYP3A. Por tanto, a dosis terapéuticas, no se espera ningún impacto clínico en pacientes en la administración conjunta de sustratos del CYP3A con cabazitaxel.

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

Cabazitaxel no inhibió *in vitro* las proteínas multifármaco-resistentes (MRP): MRP1 y MRP2 o los Transportadores de Cationes Orgánicos (OCT1). Cabazitaxel inhibió el transporte de P-glicoproteína (PgP) (digoxina, vinblastina), proteínas resistentes al cáncer de mama (BCRP) (metotrexato), o los Polipéptidos Transportadores de Aniones Orgánicos OATP1B3 (CCK8) en concentraciones al menos 15 veces a las observadas a nivel clínico mientras que inhibió el transporte del OATP1B1 (estradiol- 17β-glucuronida) en concentraciones de sólo 5 veces a las observadas a nivel clínico. Por tanto, el riesgo de interacción con sustratos de MRP, OCT1, PgP, BCRP y OATP1B3 es improbable *in vivo*, con la dosis de 25 mg/m². Es posible el riesgo de interacción con transportadores OATP1B1, particularmente durante la duración de la perfusión (1 hora) y hasta 20 minutos después de la finalización de la perfusión (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Eliminación

Tras 1 hora de perfusión intravenosa de 25 mg/m² de [14C]-cabazitaxel en pacientes, aproximadamente el 80% de la dosis administrada se eliminó en 2 semanas. Cabazitaxel se excreta principalmente en las heces, como numerosos metabolitos (el 76% de la dosis), mientras que la excreción renal de cabazitaxel y metabolitos supone menos del 4% de la dosis (2,3% como medicamento sin modificar en orina).

Cabazitaxel tuvo un aclaramiento plasmático elevado, 48,5 L/h (26,4 L/h/ m² para pacientes con una BSA media de 1,84 m²) y una semivida terminal larga de 95 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes pediátricos

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

Insuficiencia hepática

Cabazitaxel se elimina principalmente vía metabolismo hepático.

En un estudio realizado en 43 pacientes con cáncer e insuficiencia hepática, la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 a ≤ 1,5 x LNS o AST >1,5 x LNS) o moderada (bilirrubina total > 1,5 a ≤3,0 x LNS) no mostró ninguna influencia en la farmacocinética de cabazitaxel. La dosis máxima tolerada (DMT) de cabazitaxel fue de 20 y 15mg/m², respectivamente.

En 3 pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 LNS), se observó una disminución del 39% en el aclaramiento cuando se comparó con pacientes con insuficiencia hepática leve, evidenciando algún efecto de la insuficiencia hepática grave en la farmacocinética de cabazitaxel. No se ha establecido la DMT de cabazitaxel en pacientes con insuficiencia hepática grave.

De acuerdo a los datos de seguridad y tolerancia, la dosis de cabazitaxel se debe reducir en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver *Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

CABAZITAXEL ASPEN está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

Cabazitaxel se excreta mínimamente a través de los riñones (el 2,3% de la dosis). El análisis farmacocinético

poblacional realizado en 170 pacientes que incluía 14 pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina en el intervalo de 30 a 50 ml/min.) y 59 pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina en el intervalo de 50 a 80 ml/min) demostró que la insuficiencia renal leve o moderada no tenía efectos significativos sobre la farmacocinética de cabazitaxel. Esto fue confirmado por un estudio comparativo farmacocinético en pacientes con tumores sólidos con función renal normal (8 pacientes), insuficiencia renal moderada (8 pacientes) e insuficiencia renal grave (9 pacientes), que recibieron varios ciclos de cabazitaxel en perfusión única IV hasta 25 mg/m².

Datos preclínicos sobre seguridad

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

Las reacciones adversas no observadas en los estudios clínicos, pero sí en ratas durante los estudios de toxicidad a dosis repetidas a niveles de exposición por encima de los niveles clínicos de exposición y con posible relevancia para el uso clínico, fueron alteraciones oculares, caracterizadas por inflamación/degeneración subcapsular de las fibras del cristalino. Estos efectos fueron parcialmente reversibles a las 8 semanas.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con cabazitaxel.

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

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

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

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

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

Los resultados de los estudios de evaluación del riesgo medioambiental indicaron que el uso de CABAZITAXEL ASPEN no causa riesgo significativo para el entorno acuático (ver *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones* para la eliminación del producto no utilizado).

Sobredosis

No se conoce ningún antídoto para CABAZITAXEL ASPEN. Las complicaciones anticipadas de la sobredosis podrían consistir en exacerbación de las reacciones adversas, así como supresión de la médula ósea y alteraciones gastrointestinales. En caso de sobredosis, el paciente debe mantenerse en una unidad especializada y monitorizarse estrechamente. al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 962- 6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 654-6648/658-7777.

Los pacientes deben recibir G-CSF terapéutico lo más pronto posible tras descubrir la sobredosis. Deben tomarse otras medidas sintomáticas apropiadas.

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos,

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

Periodo de validez

Después de la apertura del vial:

Los viales de concentrado y diluyente deben utilizarse inmediatamente. Si no se usan inmediatamente, el mismo debe ser descartado por personal idóneo en el tema. (ya sea médico y/o enfermero)

Después de la dilución inicial del concentrado con el diluyente:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 1 hora, a temperatura ambiente (15°C -30°C). Conservar la dilución en condiciones asépticas controladas y validadas.

Después de la dilución final en la bolsa/botella de perfusión:

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución de perfusión durante 8 horas a temperatura ambiente (incluyendo 1 hora de tiempo de perfusión) y durante 24 horas en heladera (incluyendo 1 hora de tiempo de perfusión). Los tiempos y las condiciones de conservación no deberían ser más de 24 h a 2°C - 8°C. Conservar la dilución en condiciones asépticas controladas y validadas.

Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a los 30 °C. No refrigerar.

Naturaleza y contenido del envase

Un envase contiene un vial de concentrado y un vial de diluyente:

- Concentrado: 1,5 ml de concentrado en un vial de vidrio transparente (tipo I) de 15 ml cerrado con un tapón de caucho bromobutilo de color gris, sellado con una cápsula de aluminio y cubierto con un tapón expulsor *flip-off* de plástico. Cada vial contiene 60 mg de Cabazitaxel (Como Cabazitaxel solvato de acetato de etilo) por 1,5 ml de volumen nominal (volumen de llenado: 73,2 mg de cabazitaxel/1,83 ml). Este volumen de llenado se ha establecido durante el desarrollo de CABAZITAXEL ASPEN para compensar la pérdida de líquido durante la preparación de la premezcla. Este sobrellenado asegura que después de la dilución con el contenido **completo** del diluyente incluido en CABAZITAXEL ASPEN, haya un volumen de la premezcla mínimo extraíble de 6 ml conteniendo 10 mg/ml de CABAZITAXEL ASPEN que se corresponde con la cantidad marcada de 60 mg por vial.
- Diluyente: 4,5 ml de diluyente en un vial de vidrio transparente (tipo I) de 15 ml cerrado con un tapón de caucho bromobutilo de color gris, sellado con una cápsula de aluminio y cubierto con un tapón expulsor *flip-off* de plástico. Cada vial contiene 4,5 ml de volumen nominal (volumen de llenado: 5,67 ml). Este volumen de llenado se ha establecido durante el desarrollo y el sobrellenado asegura, después de la adición del contenido completo del vial de diluyente al contenido del vial del concentrado de CABAZITAXEL ASPEN 60 mg, una concentración de la solución de premezcla de CABAZITAXEL ASPEN de 10 mg/ml.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

CABAZITAXEL ASPEN sólo debe ser preparado y administrado por personal entrenado en el manejo de agentes citotóxicos. Las trabajadoras embarazadas no deben manipular el producto. Como para cualquier otro agente antineoplásico, se debe actuar con precaución cuando se manejan y preparan soluciones de CABAZITAXEL ASPEN, teniendo en cuenta el uso de dispositivos de seguridad, equipo de protección personal (por ej. guantes) y procedimientos de preparación. Si CABAZITAXEL ASPEN, en cualquiera de las etapas de su preparación, entrara en contacto con la piel, lavar inmediata y minuciosamente con agua y jabón. Si entrara en contacto con membranas mucosas, lavar inmediata y minuciosamente con agua.

Precauciones especiales de conservación

Cabazitaxel 60 mg / 1.5 mL concentrado y diluyente: No refrigerar.

Presentación:

Estuche con 1 frasco ampolla con 1,5 mL de Cabazitaxel (Como Cabazitaxel solvato de acetato de etilo) solución concentrada y 1 frasco ampolla con 4,5 ml del diluyente de Cabazitaxel.

Conservación: conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C, no refrigerar.

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

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

LABORATORIO ASPEN S.A.

Remedios 3439/43 (C1428AUN)

Dirección Técnica: Dra. Lorena Durante— Farmacéutica

Elaboración: Panamá 2121, Martínez, Provincia de Buenos Aires

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

o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”



JUAREZ Miriam Patricia
CUIL 27144337595



DURANTE Lorena Natalia
CUIL 27225819705



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO

CABAZITAXEL ASPEN

CABAZITAXEL (Como Cabazitaxel solvato de acetato de etilo) 60 mg/1,5 ml

SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION IV

Industria Argentina Venta bajo receta archivada

Solución concentrada - REQUIERE 2 DILUCIONES

Infusión I.V. - SÓLO DESPUÉS DE LA SEGUNDA DILUCIÓN

Composición:

Cada frasco –ampolla de solución concentrada contiene:

CABAZITAXEL (Como Cabazitaxel solvato de acetato de etilo)	60 mg
POLISORBATO 80	1,650 g
ETANOL ABSOLUTO	<1.5% P/V
ACIDO CITRICO ANHIDRO	1.5 mg

Contenido: 1.5 mL

Lote:

Vencimiento:

Conservación: conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C, no refrigerar.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

LABORATORIO ASPEN S.A.

Remedios 3439/43 (C1428AUN)

Dirección Técnica: Dra. Lorena Durante– Farmacéutica

Elaboración: Panamá 2121, Martínez, Provincia de Buenos Aires



JUAREZ Miriam Patricia
CUIL 27144337595



DURANTE Lorena Natalia
CUIL 27225819705



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO

CABAZITAXEL ASPEN
60mg /1,5 ml

CABAZITAXEL (Como Cabazitaxel solvato de acetato de etilo) 60 mg/1,5 ml

SOLUCION DILUYENTE

Industria Argentina Venta bajo receta archivada

Solución concentrada - REQUIERE 2 DILUCIONES

Infusión I.V. - SÓLO DESPUÉS DE LA SEGUNDA DILUCIÓN

Composición:

Cada frasco ampolla de diluyente para la primera dilución contiene:

ETANOL ABSOLUTO	0.73 mL
AGUA DESTILADA ESTERIL c.s.p.	4.50 mL

Tanto el frasco ampolla de solución concentrada, como el frasco ampolla con diluyente, contienen un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación.

Contenido: 4.5 mL

Lote:

Vencimiento:

Conservación: conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C, no refrigerar.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

LABORATORIO ASPEN S.A.
Remedios 3439/43 (C1428AUN)
Dirección Técnica: Dra. Lorena Durante– Farmacéutica
Elaboración: Panamá 2121, Martínez, Provincia de Buenos Aires



JUAREZ Miriam Patricia
CUIL 27144337595



DURANTE Lorena Natalia
CUIL 27225819705



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

11 de octubre de 2022

DISPOSICIÓN N° 7971**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59769****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000161-16-1****Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica****Troquel**

CABAZITAXEL 60 mg COMO CABAZITAXEL SOLVATO DE ACETATO DE ETILO 0,0663 g -
SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION

671913



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1





Buenos Aires, 11 DE OCTUBRE DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 7971

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59769

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS ASPEN SA

N° de Legajo de la empresa: 6903

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: CABAZITAXEL ASPEN

Nombre Genérico (IFA/s): CABAZITAXEL

Concentración: 60 mg

Forma farmacéutica: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

CABAZITAXEL 60 mg COMO CABAZITAXEL SOLVATO DE ACETATO DE ETILO 0,0663 g

Excipiente (s)

ETANOL ABSOLUTO <1.5 %P/V ACIDO CITRICO ANHIDRO 1,5 mg POLISORBATO 80 1,65 g
--

Solventes: AGUA DESTILADA ESTERIL c.s.p. 4.50 ml, ALCOHOL ABSOLUTO 0.73 ml / FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) TRANSPARENTE, CON TAPON ELASTOMERICO TIPO I (BROMOBUTILO) Y TAPA FLIP OFF

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

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y PRECINTO ALU

Contenido por envase primario: FRASCO AMPOLLA CON 1,5 ML DE CABAZITAXEL SOLUCIÓN CONCENTRADA Y 1 FRASCO AMPOLLA CON 4,5 ML DEL DILUYENTE DE CABAZITAXEL.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: No corresponde

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 1ºDILUCION CON SV DE CABAZITAXEL 1HS A T AMBIENTE

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

Otras condiciones de conservación: 2º DILUCION (CON CLORURO DE SODIO 0,9%/DEXTOSA 5%): 8 HS A T AMBIENTE, O 24 HS EN CONDICIONES

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

REFRIGERADAS (2 A 8°C, INCLUYENDO 1HS DE PERFUSION). LAS SOLUCIONES DEBEN SER CONSERVADAS NE CONDICIONES ASÉPTICAS HASTA SU UTILIZACIÓN.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01CD04

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: CABAZITAXEL ASPEN en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastático hormono-resistente, tratados anteriormente con una pauta terapéutica conteniendo docetaxel

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GP PHARM S.A.	10410/16	PANAMA 2121 Y MEXICO 2118	MARTINEZ - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GP PHARM S.A.	10410/16	PANAMA 2121 Y MEXICO 2118	MARTINEZ - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GP PHARM S.A.	10410/16	PANAMA 2121 Y MEXICO 2118	MARTINEZ - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS ASPEN S.A.	DI-2019-4751-APN-ANMAT#MSYDS	REMEDIOS 3439/43	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000161-16-1



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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