Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 7188

BUENOS AIRES, 05 DIC 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017224-12-7 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 prospectos para la Especialidad Medicinal denominada JEVTANA / CABAZITAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN CONCENTRADA 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.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7188

Que a fojas 82 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada JEVTANA / CABAZITAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN CONCENTRADA 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 26 a 41, 43 58 y 60 a 75.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3899/11 los prospectos autorizados por las fojas 26 a 41, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 7188

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 prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-017224-12-7

DISPOSICIÓN Nº 7188

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

nc

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº....7188.. 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: SOLUCIÓN CONCENTRADA 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° 3740/12.-	Prospectos de fs. 26 a 41, 43 58 y 60 a 75, corresponde desglosar de fs. 26 a 41.-

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, a los días 05 DIC 2012,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-017224-12-7

DISPOSICIÓN Nº 7188

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

FOLIO 26

7188

SANOFI

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 Reino Unido

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.

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.
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.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción de la Cantón
Apoderada

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. Fueron detectados siete metabolitos en plasma (incluyendo a los 3 metabolitos activos derivados de la O-desmetilación), donde el principal de ellos representa el 5% de la exposición a cabazitaxel.

Alrededor de 20 metabolitos de cabazitaxel se excretan por la orina y heces humanas.

Sobre la base de estudios *in vitro*, el riesgo potencial de inhibición por cabazitaxel, a concentraciones clínicamente relevantes, es posible respecto a los fármacos que son principalmente 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 modelo farmacocinético tricompartimental con vidas medias α, β y γ de 4 minutos, 2 horas y 95 horas, 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

Dado que cabazitaxel se metaboliza principalmente por el CYP3A *in vitro*, es de esperar que los inductores o los inhibidores fuertes de CYP3A afecten la farmacocinética de cabazitaxel.

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

Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica M.N. 11.956
Directora Técnica

sanofi-aventis Argentina S.A.
Consultor Técnico Cáncer
Apoderada

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.

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.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica M. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

sanofi-aventis Argentina S.A.
Representante Legal
Apoderada

SANOFI

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 tres 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 y deben tomarse precauciones 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 *Manipulación 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 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.

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®.
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® como el de diluyente, contienen un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación. Este sobrellenado asegura que luego de la dilución con el contenido completo del diluyente acompañante, 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 segunda (final) solución para infusión.
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.

Paso 1 – Primera Dilución

Cada frasco ampolla de JEVTANA® (cabazitaxel) 60 mg/1,5 ml debe mezclarse primero con todo el contenido del diluyente provisto. Una vez reconstituida, la solución resultante contiene 10 mg/ml de cabazitaxel.
Al transferir el diluyente, dirigir la aguja hacia la pared interior del frasco ampolla de JEVTANA® e inyectar lentamente para limitar la aparición de espuma. Retirar la jeringa y la aguja y mezclar suavemente la solución diluida inicial con inversiones repetidas durante al menos 45 segundos para asegurar una mezcla completa del fármaco y el diluyente. No agitar.
Dejar la solución en reposo durante unos minutos para permitir que se disipe cualquier espuma y verificar que la solución sea homogénea y no contenga material particulado

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

sanofi-aventis Argentina S.A.

SANOFI

visible. No es necesario que desaparezca toda la espuma antes de continuar con el proceso de preparación.
La solución inicial diluida de JEVTANA® resultante (cabazitaxel 10 mg/ml) requiere mayor dilución antes de administrarse. *La segunda dilución debe realizarse inmediatamente (dentro de los 30 minutos posteriores a la primera dilución)* para obtener la solución final para infusión como se detalla en el Paso 2.

Paso 2 – Segunda Dilución (final)

Retirar la dosis recomendada de la solución de JEVTANA® que contiene 10 mg/ml que se preparó en el Paso 1, utilizando una jeringa calibrada y diluir aún más en un recipiente estéril de 250 ml libre de PVC, con, ya sea, solución de cloruro de sodio al 0,9%, o bien, solución de dextrosa al 5% para infusión. Si se requiere una dosis mayor de 65 mg de JEVTANA®, utilizar un volumen mayor del vehículo de infusión para no exceder una concentración de 0,26 mg/ml de JEVTANA®. La concentración de la solución final de JEVTANA® para infusión debería estar entre 0,10 mg/ml y 0,26 mg/ml.
No se debe mezclar JEVTANA® con ningún otro medicamento.
Retirar la jeringa y mezclar completamente la solución final para infusión invirtiendo suavemente la bolsa o el frasco. *La solución final de JEVTANA® para infusión (ya sea en solución de cloruro de sodio al 0,9% o bien en solución de dextrosa 5%) debe usarse dentro de las 8 horas posteriores a la preparación a temperatura ambiente (incluyendo la infusión de una hora) o dentro de un total de 24 horas si se refrigera (incluyendo la infusión de una hora).*
Dado que la solución final para infusión está sobresaturada, puede cristalizarse con el paso del tiempo. Si esto ocurre, no usar y descartar.
Inspeccionar visualmente para detectar material particulado, cualquier cristal o decoloración antes de la administración. Si la primera o la segunda solución (final), no están claras o parecen tener precipitados, deben descartarse.
Descartar cualquier porción no utilizada.

Administración

La solución final de JEVTANA® para infusión debe administrarse vía endovenosa como una infusión de una 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).*

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.**

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

sanofi-aventis Argentina S.A.
Apoderada

SANOFI

- **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.

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 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).*

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 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).*

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica M. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11956
Directora Técnica

sanofi-aventis Argentina S.A.

FOLIO 32 MESA DE ENTRADAS

SANOFI

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 (léanse *Reacciones Adversas y Uso en Poblaciones Específicas).*

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios para JEVTANA® en afección hepática. JEVTANA® no debe ser administrado a 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 de cabazitaxel puede ser modificado por la administración concomitante de compuestos los cuales se sabe que son potentes inhibidores (por ejemplo, ketoconazol) o inductores (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) de CYP3A.

Por lo tanto, se debe evitar la coadministración con potentes inductores o inhibidores de CYP3A.

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. 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 ≥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.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. [illegible]
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

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 las ratas lactantes. No se sabe si el fármaco se excreta en la leche 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 leche 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 discontinuar el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre.

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) e insuficiencia renal moderada (30 ml/min ≤CLcr <50 ml/min). No se dispone de información en pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal en estadio terminal *[Léanse Características farmacológicas/Propiedades].* Se debe actuar con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr <30 ml/min) y en pacientes con enfermedad renal en estadios terminales.

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.

Uso concomitante de fármacos

Debe evitarse el uso concomitante con fármacos que son inductores de CYP3A o potentes inhibidores de CYP3A (*Lease Interacciones medicamentosas).*

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)*

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguila
Farmacéutica - M.N. 11956
Directora Técnica

sanofi-aventis Argentina S.A.

SANOFI

- Insuficiencia renal (léanse *Precauciones)*

Experiencia en estudios clínicos
Dado que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, los indices 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 alopecia.
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 cardíacos				
Arritmia‡	18 (5%)	4 (1%)	6 (2%)	1 (<1%)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	173 (46,6%)	23 (6,2%)	39 (10,5%)	1 (0.3%)

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Carlino
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

FOLIO 35

SANOFI

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%)
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 □	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				
Alopecia	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.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción ...
Apoderada

SANOFI

§ 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
□ 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 discontinuaciín 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®

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Carmen
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

FOLIO 37 MESA DE ENTRADAS

SANOFI

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 esta Información para el paciente antes de comenzar la administración de JEVTANA® y cada vez antes de recibir la infusión. Puede haber información nueva. Esta información no reemplaza el hecho de hablar con su médico sobre su condición médica o su tratamiento.

¿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.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguirre
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

SANOFI

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
- Hinchazón de la cara

Síntomas gastrointestinales.
Cuando usted toma 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.

¿Qué es 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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica M. Aguirre
Farmacéutica - M.N. 11.966
Directora Técnica

FOLIO 39
MESA DE ENTRADAS

7188

SANOFI

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.

¿Quiénes no deben recibir JEVTANA®?
No debe recibir JEVTANA® si:
- la cantidad de sus glóbulos blancos (recuento de neutrófilos) es demasiado baja,
- tuvo una reacción alérgica severa a cabazitaxel 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.

sanofi aventis Argentina S.A.
Concepción de la Mercedes
Sanofi aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

SANOFI

- 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 o farmacéutico.

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.

- ***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)*
- **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. Todo el producto no utilizado o el material deben descartarse de acuerdo con los requerimientos locales.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborador: Aventis Pharma, Rainham Road South Dagenham, Reino Unido

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. [illegible]
Farmacéutica [illegible]
Directora Técnica

sanofi-aventis Argentina S.A.

Z188

SANOFI

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°.....
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.

Última Revisión: CCDS V2_JEVTANA _sav003/Ago12 – Aprobado por Disposición N°.....

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica