



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

**DISPOSICIÓN N° 3899**

**BUENOS AIRES, - 2 JUN 2011**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018410-10-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

57  
Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 ( Corresponde al Art.4º de dicho Decreto ).

97  
Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.



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

DISPOSICIÓN N° **3 8 9 9**

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

**DISPOSICIÓN N° 3899**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

**DISPONE:**

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales ( REM ) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial JEVTANA y nombre/s genérico/s CABAZITAXEL, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.



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

DISPOSICIÓN N° 3899

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación 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.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al



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

DISPOSICIÓN Nº **3 8 9 9**

Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-018410-10-1

DISPOSICIÓN Nº:

**3 8 9 9**

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

**3 8 9 9**

Nombre comercial: JEVTANA

Nombre/s genérico/s: CABAZITAXEL.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: REINO UNIDO.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: Aventis Pharma Ltd.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Rainham Road, Dagenham, Essex, RM 10 7XS -Reino Unido-.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. SAN MARTÍN N° 4550, LOCALIDAD DE LA TABLADA, PARTIDO DE LA MATANZA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION.

Nombre Comercial: JEVTANA.

Clasificación ATC: L01CD.

Indicación/es autorizada/s: ES UN INHIBIDOR DE LOS MICROTUBULOS



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

**3 8 9 9**

INDICADO EN COMBINACIÓN CON PREDNISONA O PREDNISOLONA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PROSTATA METASTASICO REFRACTARIO A HORMONAS, QUE HAYAN RECIBIDO PREVIAMENTE UN REGIMEN DE TRATAMIENTO QUE CONTENGA DOCETAXEL.

Concentración/es: 60 MG de CABAZITAXEL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA FRASCO AMPOLLA CON 1.5 ml DE SOLUCIÓN CONTIENE:

Genérico/s: CABAZITAXEL 60 MG.

Excipientes: POLISORBATO 80 1.56 G, ETANOL ANHIDRO <1.5 % P/V.

CADA FRASCO AMPOLLA CON DILUYENTE CONTIENE:

Excipientes: ETANOL 573.3 mg Y AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 4.5 ml

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TRANSPARENTE TIPO I CON TAPON DE CLOROBUTILO.

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

Contenido por unidad de venta: Estuche con 1 frasco ampolla con 1,5 ml de JEVTANA® solución concentrada + 1 frasco ampolla con 4,5 ml del diluyente de JEVTANA®.



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

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar a temperatura inferior a 30°C. No refrigerar.

No colocar en heladera / nevera / refrigerador.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **3 8 9 9**

*M*

*R*

*W. Orsinger*

**Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.**



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 3899

**Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.**



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-018410-10-1

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 3899, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: JEVTANA

Nombre/s genérico/s: CABAZITAXEL.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: REINO UNIDO.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: Aventis Pharma Ltd.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Rainham Road, Dagenham, Essex, RM 10 7XS -Reino Unido-.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. SAN MARTÍN Nº 4550, LOCALIDAD DE LA TABLADA, PARTIDO DE LA MATANZA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:



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

Forma farmacéutica: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION.

Nombre Comercial: JEVTANA.

Clasificación ATC: L01CD.

Indicación/es autorizada/s: ES UN INHIBIDOR DE LOS MICROTUBULOS INDICADO EN COMBINACIÓN CON PREDNISONA O PREDNISOLONA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PROSTATA METASTASICO REFRACTARIO A HORMONAS, QUE HAYAN RECIBIDO PREVIAMENTE UN REGIMEN DE TRATAMIENTO QUE CONTENGA DOCETAXEL.

Concentración/es: 60 MG de CABAZITAXEL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA FRASCO AMPOLLA CON 1.5 ml DE SOLUCIÓN CONTIENE:

Genérico/s: CABAZITAXEL 60 MG.

Excipientes: POLISORBATO 80 1.56 G, ETANOL ANHIDRO <1.5 % P/V.

CADA FRASCO AMPOLLA CON DILUYENTE CONTIENE:

Excipientes: ETANOL 573.3 mg Y AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 4.5 ml

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TRANSPARENTE TIPO I CON TAPON DE CLOROBUTILO.

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

M



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

JEVTANA®.

Contenido por unidad de venta: Estuche con 1 frasco ampolla con 1,5 ml de JEVANA® solución concentrada + 1 frasco ampolla con 4,5 ml del diluyente de JEVANA®.

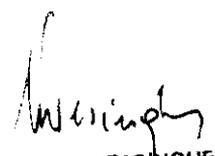
Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar a temperatura inferior a 30°C. No refrigerar. No colocar en heladera / nevera / refrigerador.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A. el Certificado N° 56295, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 2 JUN 2011 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **3899**

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



3899

**PROYECTO DE RÓTULO**

**JEVTANA®**  
**CABAZITAXEL 60 mg/1,5 ml**

**Solución concentrada – REQUIERE 2 DILUCIONES**  
**INFUSIÓN I.V. SÓLO DESPUÉS DE LA SEGUNDA DILUCIÓN - LÉASE PROSPECTO**

**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; etanol anhidro (menor 1,5% PV)

*Cada frasco ampolla con diluyente para primera dilución contiene:*

Etanol, agua para inyectable c.s.p. 4,5 ml

*Tanto el frasco ampolla para inyección de JEVTANA® como el frasco ampolla de diluyente contienen un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación.*

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

**Posología:** según prescripción médica.

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

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

**INSTRUCCIONES:** VER PROSPECTO

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

**Lote:**

**Vence:**

**MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Elaborador: Aventis Pharma, Rainham Road South Dagenham, Essex Rm 107XS, Reino Unido.

**sanofi-aventis Argentina S.A.**

Av. Int. Tomkinson 2054, (B1642) San Isidro, Provincia de Buenos Aires, ARGENTINA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°.....

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar, Farmacéutica.

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

Última revisión: Jevtana\_sav001/Mar11

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Hernán Estevez  
Farmacéutico - M.N. 13.585  
Co-Director Técnico

Página 1 de 1



PROYECTO DE PROSPECTO

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

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 L01CD

**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<sup>2</sup> semanalmente o cada tres semanas.

**Absorción**

En un análisis farmacocinético poblacional, después de una dosis endovenosa de cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas, la C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub>). 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<sup>2</sup> en pacientes con tumores sólidos avanzados.

**Distribución**

El volumen de distribución (V<sub>ss</sub>) fue de 4864 L (2643 L/m<sup>2</sup> para un paciente con un Área de Superficie Corporal (ASC) promedio de 1,84 m<sup>2</sup>) en estado estable.

*In vitro*, la unión de cabazitaxel a las proteínas séricas humanas fue de 89 a 92% y no fue saturable hasta 50000 ng/ml, que cubren la concentración máxima observada en ensayos clínicos. Cabazitaxel se une principalmente a la albúmina sérica humana (82%) y a las lipoproteínas (88% para HDL, 70% para LDL y 56% para VLDL). La relación entre la concentración sanguínea y la

3899



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 CYP3A4/5 (80% a 90%) y en menor grado por la CYP2C8. 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.

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

Sobre la base de estudios *in vitro*, el potencial de cabazitaxel para inhibir medicamentos que son sustratos de otras isoenzimas CYP (1A2, -2B6, -2C9, -2C8, -2C19, -2E1, -2D6 y 3A4/5) es bajo. Además, cabazitaxel no indujo isoenzimas CYP *in vitro*.

**Eliminación**

Después de una infusión endovenosa de una hora de [<sup>14</sup>C]-cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup>, 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<sup>2</sup> para un paciente con una mediana de ASC de 1,84 m<sup>2</sup>) 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 tricompartmental con vidas medias  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  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  $\leq$  CLcr <50 ml/min) y 59 pacientes con insuficiencia renal leve (50 ml/min  $\leq$  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 insuficiencia hepática. 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). *In vitro*, cabazitaxel inhibió el transporte de la glicoproteína P (gp-P) y la Proteína de Resistencia del Cáncer de Mama (BRCP, por su sigla en inglés) a concentraciones de por lo menos 38 veces la que se observa en condiciones clínicas. Por lo tanto, el riesgo *in vivo* de cabazitaxel de inhibir las MRPs, la gp-P o la BCRP es poco probable a una dosis de 25 mg/m<sup>2</sup>.

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

**POSOLÓGIA/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<sup>2</sup>, 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.

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Concepción A. M. Cantón

Última revisión: JEVTANA\_sav001/Mar11 – Aprobado por Disposición N°

Página 2 de 16

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Hernán Esteres  
Farmacéutico - M.N. 13.564  
Co-Director Técnico



- Se recomienda premedicación antes del tratamiento (*Léase Posología/Dosificación Administración*).
- JEVTANA debe administrarse bajo supervisión de un médico calificado 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<sup>2</sup> 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 <sup>3</sup> , luego reducir la dosis de JEVTANA® a 20 mg/m <sup>2</sup> . Usar G-CSF para profilaxis secundaria.
Neutropenia febril	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución y hasta que el recuento de neutrófilos sea >1500 células/mm <sup>3</sup> , luego reducir la dosis de JEVTANA® a 20 mg/m <sup>2</sup> . 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 <sup>2</sup> .

Discontinuar el tratamiento con JEVTANA® si un paciente continúa experimentando cualquiera de estas tres reacciones con 20 mg/m<sup>2</sup>.

**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 (dexclorfeniramina 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)

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

**Precauciones de administración**

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

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Concepción A. M. Cantón

Última revisión: JEVTANA\_sav001/Mar11 – Aprobado por Disposición N° [Firma] (Página 3 de 16)

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Hernán Estevez  
Farmacéutico - M.N. 13.585  
Co-Director Técnico



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.

**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 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**

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Concepción A. M. Cantón

Aprobada

Última revisión: JEVTANA\_sav001/Mar11 – Aprobado por Disposición N° Página 4 de 16

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Hernán Estrovez  
Farmacéutico - M.N. 13.585  
Co-Director Técnico



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  $\leq 1500/mm^3$
- Antecedentes de hipersensibilidad severa a cabazitaxel, polisorbato 80 o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- JEVTANA® no debe administrarse a pacientes con compromiso hepático (bilirrubina  $\geq 1$  x Límite Superior de lo Normal (LSN), o AST y/o ALT  $\geq 1,5$  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 reciben JEVTANA®. No administrar JEVTANA® si los recuentos de neutrófilos son  $\leq 1500$  células/ $mm^3$ .**
- **Puede ocurrir hipersensibilidad severa que puede incluir erupciones cutáneas/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Discontinuar JEVTANA® inmediatamente si ocurren reacciones severas y administrar el tratamiento apropiado.**

**PRECAUCIONES**

**Neutropenia**

Cinco pacientes experimentaron eventos adversos infecciosos fatales (sepsis o shock séptico). Todos tuvieron neutropenia grado 4 y uno tuvo neutropenia febril. La muerte de pacientes adicionales se atribuyó a neutropenia sin infección documentada.

Se puede administrar G-CSF para reducir el riesgo de complicaciones por neutropenia asociadas con el uso de JEVTANA®. La profilaxis primaria con G-CSF debe considerarse en pacientes con características clínicas de alto riesgo (edad  $>65$  años, pobre estado funcional, episodios previos de neutropenia febril, extensas zonas de radiación previa, estado nutricional pobre u otras comorbilidades serias) que predispongan a complicaciones mayores debidas a una neutropenia prolongada. El uso terapéutico de G-CSF y profilaxis secundaria deben contemplarse en todos los pacientes considerados de alto riesgo de complicaciones por neutropenia.

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  $\leq 1500/mm^3$  (*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  $\geq 1500/mm^3$  (*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

Última revisión: JEVTANA\_sav001/Mar11 – Aprobado por Disposición N°  
 sanofi-aventis Argentina S.A.  
 Concepción A. M. Cantón  
 Apoderada

Página 5 de 16  
 sanofi-aventis Argentina S.A.  
 Hernán Estévez  
 Farmacéutico - M.N. 13.585  
 Co-Director Técnico



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.

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

**Insuficiencia hepática**

No se han realizado estudios para JEVTANA® en insuficiencia hepática. Los pacientes con compromiso de la función hepática (bilirrubina total ≥LSN, o AST y/o ALT ≥1,5 x ULN) fueron excluidos del estudio clínico aleatorizado.

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**

No se han realizado estudios clínicos formales de interacción fármaco - fármaco con JEVTANA®. Prednisona o prednisolona administradas a 10 mg diarios no afectaron la farmacocinética del cabazitaxel.

**Fármacos que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel.**

Inhibidores del CYP3A4: Cabazitaxel se metaboliza principalmente a través del CYP3A [léase *Características farmacológicas/Propiedades*]. Si bien no se han realizado estudios clínicos formales de interacción para JEVTANA®, se espera que la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) aumente las concentraciones de cabazitaxel. Por lo tanto, se debe evitar la coadministración con inhibidores potentes de CYP3A. Deben adoptarse precauciones con el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A.

**Fármacos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel.**

Inductores del CYP3A4: Aunque no se han realizado estudios formales de interacción de fármacos para JEVTANA®, se espera que la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) disminuyan las concentraciones de cabazitaxel. Por lo tanto, se debe evitar la coadministración de inductores potentes de CYP3A. Además, los pacientes deben abstenerse de tomar Hierba de San Juan.

**USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

**Embarazo**

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

Última revisión: JEVTANA\_sav001/Mar11 – Aprobado por Disposición N°

Página 6 de 16

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Fernán Estevez  
Farmacéutico - M.B. 13.485  
Co-Director Técnico



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 3 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  $\geq 0,08$  mg/kg (aproximadamente 0,02 veces la Cmax a la DMRH).

La exposición *in utero* a cabazitaxel no dio como resultado anomalías fetales en ratas o conejos a niveles de exposición significativamente inferiores a las exposiciones esperadas en humanos.

Si se utiliza este medicamento durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras estuviera recibiendo el mismo, se debe informar a la paciente sobre los potenciales riesgos para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que eviten quedar embarazadas mientras estén recibiendo JEVTANA®.

Embarazo: Categoría D.

**Madres en período de lactancia**

Cabazitaxel o los metabolitos de cabazitaxel se excretan a través de la leche materna de 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).

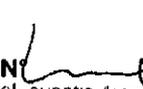
De los 371 pacientes con cáncer de próstata tratados con JEVTANA® cada tres semanas más prednisona o prednisolona, 240 pacientes (64,7%) tenían 65 y más años de edad, mientras que 70 pacientes (18,9%) tenían 75 años de edad y más. No se observaron diferencias globales en la efectividad entre los pacientes >65 de edad y los pacientes más jóvenes. Los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  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  $\geq 5\%$  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  $\leq$  CLcr <80 ml/min) e insuficiencia renal moderada (30 ml/min  $\leq$  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

Última revisión: JEVTANA\_sav001/Mar11 – Aprobado por Disposición N°  Página 7 de 16  
 sanofi-aventis Argentina S.A.  
 Concepción A. M. Cantón  
 Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.  
 Hernán Estévez  
 Farmacéutico - M.N. 13.585  
 Co-Director Técnico



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  $\geq 1 \times$  LSN, o AST y/o ALT  $\geq 1,5 \times$  LSN) fueron excluidos del estudio clínico aleatorizado.

**REACCIONES ADVERSAS**

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

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

**Experiencia en estudios clínicos**

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

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

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

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 10\%$ ) 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 ( $\geq 5\%$ ) 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  $\geq 5\%$  de los pacientes que recibieron JEVTANA® en combinación con prednisona, o mitoxantrona en combinación con prednisona.

	JEVTANA® 25 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas con prednisona 10 mg diarios n = 371		Mitoxantrona 12 mg/m <sup>2</sup> 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 (%)
<b>Cualquier reacción adversa</b>				
<b>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</b>				
Neutropenia <sup>†</sup>	347 (94%)	303 (82%)	325 (87%)	215 (58%)
Neutropenia febril	27 (7%)	27 (7%)	5 (1%)	5 (1%)
Anemia <sup>†</sup>	361 (98%)	39 (11%)	302 (82%)	18 (5%)
Leucopenia <sup>†</sup>	355 (96%)	253 (69%)	343 (93%)	157 (42%)



Trombocitopenia <sup>†</sup>	176 (48%)	15 (4%)	160 (43%)	6 (2%)
------------------------------	-----------	---------	-----------	--------

<b>Trastornos cardíacos</b>				
Arritmia <sup>‡</sup>	18 (5%)	4 (1%)	6 (2%)	1 (<1%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	173 (47%)	23 (6%)	39 (11%)	1 (<1%)
Náuseas	127 (34%)	7 (2%)	85 (23%)	1 (<1%)
Vómitos	83 (22%)	6 (2%)	38 (10%)	0
Estreñimiento	76 (20%)	4 (1%)	57 (15%)	2 (<1%)
Dolor abdominal <sup>§</sup>	64 (17%)	7 (2%)	23 (6%)	0
Dispepsia <sup>¶</sup>	36 (10%)	0	9 (2%)	0
<b>Trastornos generales y reacciones en el sitio de la administración</b>				
Cansancio	136 (37%)	18 (5%)	102 (27%)	11 (3%)
Astenia	76 (20%)	17 (5%)	46 (12%)	9 (2%)
Fiebre	45 (12%)	4 (1%)	23 (6%)	1 (<1%)
Edema periférico	34 (9%)	2 (<1%)	34 (9%)	2 (<1%)
Inflamación de mucosas	22 (6%)	1 (<1%)	10 (3%)	1 (<1%)
Dolor	20 (5%)	4 (1%)	18 (5%)	7 (2%)
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección del tracto urinario <sup>#</sup>	29 (8%)	6 (2%)	12 (3%)	4 (1%)
<b>Investigaciones</b>				
Disminución de peso	32 (9%)	0	28 (8%)	1 (<1%)
<b>Trastornos del metabolismo y trastornos nutricionales</b>				
Anorexia	59 (16%)	3 (<1%)	39 (11%)	3 (<1%)
Deshidratación	18 (5%)	8 (2%)	10 (3%)	3 (<1%)
<b>Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor de espalda	60 (16%)	14 (4%)	45 (12%)	11 (3%)
Artralgias	39 (11%)	4 (1%)	31 (8%)	4 (1%)
Espasmos musculares	27 (7%)	0	10 (3%)	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Neuropatía periférica <sup>††</sup>	50 (13%)	3 (<1%)	12 (3,2%)	3 (<1%)
Disgeusia	41 (11%)	0	15 (4%)	0
Mareos	30 (8%)	0	21 (6%)	2 (<1%)
Cefalea	28 (8%)	0	19 (5%)	0
<b>Trastornos renales y del tracto urinario</b>				
Hematuria	62 (17%)	7 (2%)	13 (4%)	1 (<1%)
Disuria	25 (7%)	0	5 (1%)	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>				
Disnea	43 (12%)	4 (1%)	16 (4%)	2 (<1%)
Tos	40 (11%)	0	22 (6%)	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Alopecia	37 (10%)	0	18 (5%)	0
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipotensión	20 (5%)	2 (<1%)	9 (2%)	1 (<1%)
Duración media del tratamiento	6 ciclos		4 ciclos	

\*Clasificado utilizando NCI CTCAE versión 3

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

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

§ Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal y dolor GI-

¶ Incluye enfermedad por reflujo gastroesofágico y gastritis con reflujo.

# Incluye infección enterocócica del tracto urinario e infección fúngica del tracto urinario

† Incluye neuropatía motora periférica y neuropatía sensorial periférica

**Neutropenia y eventos clínicos asociados:**

Cinco pacientes experimentaron eventos adversos infecciosos fatales (sepsis o shock séptico). Todos tuvieron neutropenia de grado 4 y uno tuvo neutropenia febril. Se atribuyó la muerte de un paciente adicional a neutropenia sin infección documentada. Veintidós pacientes (6%) discontinuaron el tratamiento con JEVTANA® debido a neutropenia, neutropenia febril, infección o sepsis. La reacción adversa más común que provocó la discontinuación del tratamiento en el grupo con JEVTANA® fue neutropenia (2%).

**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  $\geq 2$  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®.

**Anormalidades de las pruebas de función hepática:**

La incidencia de AST, ALT y bilirrubina incrementada de grado 3-4 fueron, cada una,  $\leq 1\%$ .

**Población de pacientes de edad avanzada:**

Las siguientes reacciones adversas de grado 1-4 se reportaron con tasas más altas del  $\geq 5\%$  en pacientes de 65 o más años de edad en comparación con pacientes más jóvenes: Cansancio (40% vs. 30%), neutropenia (97% vs. 89%), astenia (24% vs. 15%), fiebre (15% vs. 8%), mareo (10% vs. 5%), infección del tracto urinario (10% vs. 3%) y deshidratación (7% vs. 2%), respectivamente.

La incidencia de las siguientes reacciones adversas de grado 3-4 fue más elevada en pacientes  $\geq 65$  años de edad en comparación con pacientes más jóvenes: neutropenia (87% vs. 74%) y neutropenia febril (8% vs. 6%) (Léase *Uso en Poblaciones Específicas*).

**SOBREDOSIFICACIÓN**

No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de JEVTANA®. Las complicaciones anticipadas de la sobredosis incluyen la exacerbación de las reacciones adversas tales como supresión de la médula ósea y trastornos gastrointestinales. En caso de sobredosis, el paciente debe permanecer en una unidad especializada donde puedan controlarse muy de cerca los signos vitales, la bioquímica y las funciones particulares. Los pacientes deben recibir tratamiento con G-CSF tan pronto como sea posible luego de descubrirse la sobredosis. Deben adoptarse otras medidas sintomáticas adecuadas, según sea necesario.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLCOGÍA (LÉASE AL FINAL DEL PROSPECTO).**

**INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE**

- Educar a los pacientes sobre el riesgo de una potencial hipersensibilidad asociada con JEVTANA®. Confirmar que los pacientes no tengan antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severa a cabazitaxel o a otros medicamentos con polisorbato 80 en su formulación. Instruir a los pacientes para que informen de manera inmediata los signos de una reacción de hipersensibilidad.
- Explicar la importancia de los recuentos de rutina de células sanguíneas. Instruir a los pacientes para que controlen su temperatura en forma frecuente y que informen de inmediato cualquier episodio de fiebre al oncólogo a cargo del tratamiento.
- Explicar que es importante tomar la prednisona o prednisolona oral tal como está prescrita. Instruir a los pacientes que informen si no cumplieron con el régimen oral de corticosteroides.
- Explicar a los pacientes que se han asociado con la exposición a cabazitaxel infecciones fatales, deshidratación e insuficiencia renal. Los pacientes deben informar de inmediato fiebre, vómitos o diarrea significativos, disminución de la producción de orina y hematuria al oncólogo a cargo del tratamiento.
- Informar a los pacientes sobre el riesgo de interacciones medicamentosas y sobre la importancia de suministrar una lista de medicamentos de venta bajo receta y de venta libre al oncólogo a cargo del tratamiento (Léase *Interacciones Medicamentosas*).



- Informar a los pacientes de edad avanzada que ciertos efectos colaterales pueden ser más frecuentes o severos.

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

Lea 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 o más años de edad pueden ser más propensas a presentar estos problemas. Su médico:

- Realizará exámenes de sangre con regularidad para verificar sus recuentos de glóbulos blancos durante su tratamiento con JEVTANA®.
- Puede reducir su dosis de JEVTANA®, modificar la frecuencia en que usted la recibe o interrumpir JEVTANA® hasta tanto decida que usted tiene suficientes glóbulos blancos.
- Puede prescribirle un medicamento denominado Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF, por su sigla en inglés) para contribuir a evitar complicaciones si su recuento de glóbulos blancos es bajo.

Infórmele a su médico inmediatamente si usted presenta cualquiera de estos síntomas de infección mientras está recibiendo JEVTANA®:

- Fiebre. Tómese la temperatura con frecuencia durante el tratamiento con JEVTANA®
- Tos
- Sensación de ardor al orinar
- Dolores musculares

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

**Reacciones alérgicas severas.** Las reacciones alérgicas severas pueden presentarse dentro de unos pocos minutos después del inicio de la infusión de JEVTANA®, especialmente durante la primera y la segunda infusión. Su médico debe prescribirle medicamentos antes de cada infusión para contribuir a evitar que se produzcan reacciones alérgicas severas.

Infórmele a su médico o a la enfermera inmediatamente en caso de presentar cualquiera de estos síntomas de una reacción alérgica severa durante o inmediatamente después de una infusión de JEVTANA®:

- Erupciones cutáneas o picazón
- Enrojecimiento de la piel
- Sensación de mareos o de desmayo
- Problemas para respirar
- Sensación de opresión en el pecho o en la garganta
- 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

**¿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 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 recibirá 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®?**

3899



J EVTANA® puede causar efectos colaterales serios, que incluyen:

- Bajo recuento de glóbulos rojos (anemia). Su médico revisará regularmente su recuento de glóbulos rojos. Los síntomas de la anemia incluyen sensación de ahogo y cansancio.
- Bajo recuento de plaquetas. Dígale a su médico si tiene algún hematoma o sangrado inusual.
- Cansancio
- Náuseas
- Estreñimiento
- Debilidad
- Sangre en la orina. Dígale a su médico o enfermero/a si ve sangre en su orina.
- Dolor de espalda
- Disminución del apetito
- Fiebre
- Sensación de ahogo
- Dolor de estómago (abdominal)
- Cambio en el sentido del gusto
- Tos
- Dolor articular
- Calda 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 J EVTANA®. Para más información, consulte a su médico o farmacéutico.

#### PRESENTACIONES

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

#### 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 J EVTANA® 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 J EVTANA® 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).

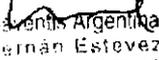
#### Manipulación y Descarte

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.

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

Última revisión: J EVTANA\_sav001/Mar11 – Aprobado por Disposición N°

Página 13 de 16

  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Hernán Estevez  
Farmacéutico - M.N. 13.585  
Co-Director Técnico



**MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

**sanofi-aventis Argentina S.A.**

Av. Int. Tomkinson 2054, (B1642) San Isidro, Pcia. 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: (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: JEVTANA \_sav001/Mar11 – Aprobado por Disposición N°.....**

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

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Hernán Estevez  
Farmacéutico - M.N. 13.585  
Co-Director Técnico