



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-5719-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 4 de Junio de 2018

Referencia: 1-0047-0000-013465-16-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-13465-16-1 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 e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada JEVTANA 60 mg - 1,5 ml / CABAZITAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION 60 mg / 1,5 ml, aprobada por Certificado N° 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 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada JEVTANA 60 mg - 1,5 ml / CABAZITAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION 60 mg / 1,5 ml, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-08308007-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-08308093-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 56.295, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-13465-16-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.06.04 09:29:03 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, ou=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CURT
30715117264
Date: 2018.06.04 09:29:05 -0300



PROYECTO DE PROSPECTO (Información para prescribir)

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

En Argentina: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Alemana

FORMULA

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

Cada frasco ampolla con diluyente para la primera dilución contiene:
Etanol y Agua para inyectable c.s.p. 4,5 ml
No utilizar si los frascos no están intactos.

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

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

- *Cada frasco ampolla con Jevtana contiene 60 mg de Cabazitaxel en 1,5ml de volumen nominal (volumen de llenado: 1,83 ml con 73,2mg de Cabazitaxel). Este volumen de llenado ha sido establecido para compensar la pérdida de líquido durante la preparación de premezcla. Este sobrellenado garantiza que después de la dilución con la totalidad del diluyente, contenido en el frasco ampolla acompañante, hay un volumen de premezcla mínimo extraíble de 6ml, conteniendo 10mg/ml de Jevtana, que corresponde al valor declarado de 60mg/frasco ampolla.*
- *Cada frasco ampolla con diluyente contiene 4,5ml de volumen nominal (volumen de llenado: 5,67 ml). Este volumen de llenado garantiza que luego del agregado del total del contenido de éste frasco ampolla con diluyente, al contenido de frasco ampolla con Jevtana 60 mg solución concentrada, la concentración de la solución premezcla es de 10mg/ml*

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico (Taxano)
Código ATC: L01CD04

INDICACIONES Y USO

JEVTANA® es un inhibidor de los microtúbulos indicado en combinación con prednisona o prednisolona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración 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 de amplio espectro contra tumores humanos avanzados implantados en ratones, incluyendo glioblastomas intracraneales humanos. Cabazitaxel es activo en tumores sensibles a docetaxel. Además, cabazitaxel demostró actividad en los modelos de tumores insensibles a quimioterapia incluyendo a docetaxel.

Farmacocinética

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Canión
Apodotecada

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

IF-2018-08308007-APN-DERM#ANMAT

Última revisión: CCDS V10_Jevtana_sav007/Dic16 – Aprobado por Disposición N°.....

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional en 170 pacientes incluyendo pacientes con tumores sólidos avanzados (n=69), cáncer de mama metastásico (n=34) y cáncer de próstata metastásico (n=67), con dosis que oscilaron entre 10 y 30 mg/m² semanalmente o cada tres semanas.

Absorción

En un análisis farmacocinético poblacional, después de una dosis endovenosa de cabazitaxel 25 mg/m² cada tres semanas, la C_{max} promedio en pacientes con cáncer de próstata metastásico (n=67) fue de 226 ng/ml (Coeficiente de Variación [CV] 107%) y se alcanzó al finalizar la infusión/perfusión 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/m² en pacientes con tumores sólidos avanzados.

Distribución

El volumen de distribución (V_{ss}) fue de 4870 L (2640 l/m² para un paciente con un Área de Superficie Corporal (ASC) promedio de 1,84 m²) en estado estacionario.

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 (82,1%) y a las lipoproteínas (87,9% para HDL, 69,8% para LDL y 55,8% 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 isoenzimas CYP (CYP1A, CYP2C, Y CYP3A) *in vitro*.

Estudios de interacción en humanos han demostrado que cabazitaxel (25 mg/m², administrado como una sola infusión/perfusión 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/perfusión endovenosa de una hora de [¹⁴C]-cabazitaxel 25 mg/m², 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/m² para un paciente con una mediana de ASC de 1,84 m²) en pacientes con cáncer de próstata metastásico. Luego de una infusión/perfusión endovenosa de una hora, las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel pueden describirse mediante un modelo farmacocinético tricompartmental con vidas medias α , β y γ de 4 minutos, 2 horas y 95 horas, respectivamente.

Ancianos

En un análisis farmacocinético poblacional, las diferencias observadas en la farmacocinética de cabazitaxel, no fueron significativas entre pacientes < 65 años (n=100) y mayores de 65 (n=70).

Pacientes pediátricos

Los parámetros farmacocinéticos para cabazitaxel fueron determinados en un estudio de fase ⅓ en pacientes pediátricos con tumor sólido, utilizando un modelo de farmacocinética poblacional desarrollado en la población pediátrica.


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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - P.N. 11.956
Directora Técnica
IF-2018-06308007-APN-DERM#ANMAT

Última revisión: CCDS V10_Jevtana_sav007/Dic16 – Aprobado por Disposición N°

Concentraciones plasmáticas de cabazitaxel se describen en un modelo farmacocinético de tres compartimientos con α -, β -, y γ -vida media de 3,5 minutos, 1,1 horas y 59,0 horas respectivamente, después de la administración de 20-35 mg/m² de cabazitaxel como una infusión/perfusión de 150 minutos cada 3 semanas en n=31 pacientes con edades comprendidas entre los 3 y 18 años.

Cabazitaxel tenía un clearance plasmático elevado de 37,7 l/h (35,6 l/h/m² para un paciente con una mediana de ASC de 1,06 m²) y un gran volumen de distribución en un estado estacionario de 1889 l (1782 l/m² para un paciente con una mediana de ASC de 1,06 m²).

En pacientes pediátricos, la C_{máx} media fue de 331 ng/ml (CV 54%, n=14) y el ABC medio fue de 863 ng.h/ml (CV: 36%, n=20) a la dosis máxima tolerada de 30 mg/m².

Insuficiencia renal

Cabazitaxel se excreta mínimamente a través del riñón (2,3 % de la dosis). El análisis farmacocinético poblacional realizado en 170 pacientes, que incluyó 14 pacientes con insuficiencia renal moderada (30 ml/min \leq CL_{cr} < 50 ml/min) y 59 pacientes con insuficiencia renal leve (50 ml/min \leq CL_{cr} < 80 ml/min) mostró que la insuficiencia renal leve a moderada no tuvo efectos significativos sobre la farmacocinética de cabazitaxel. Esto fue confirmado por un estudio farmacocinético comparativo especial en pacientes con cáncer sólido con función renal normal (8 pacientes), moderada (8) e insuficiencia renal grave (9), que recibió varios ciclos de cabazitaxel en una sola infusión/perfusión intravenosa de hasta 25 mg/m².

Insuficiencia hepática

Cabazitaxel se elimina principalmente mediante el metabolismo hepático.

Un estudio realizado en 43 pacientes con cáncer e insuficiencia hepática no mostró influencia de la insuficiencia hepática leve (niveles plasmáticos de bilirrubina total > 1 a \leq 1,5 veces el LSN o AST > 1,5 x LSN) o moderada (niveles plasmáticos de bilirrubina total > 1,5 a \leq 3,0 veces el LSN) en la farmacocinética de cabazitaxel. La dosis máxima tolerada de cabazitaxel (DMT) fue de 20 y 15 mg/m², respectivamente.

En 3 pacientes con insuficiencia hepática severa (niveles plasmáticos de bilirrubina total > 3 veces el LSN), se observó una reducción del 39% en el clearance en comparación con los pacientes con insuficiencia hepática leve, lo que indica algún efecto de la insuficiencia hepática severa sobre la farmacocinética de cabazitaxel. No se estableció la DMT de cabazitaxel en pacientes con insuficiencia hepática severa.

De acuerdo a los datos de seguridad y tolerancia, la dosis de cabazitaxel debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver "Uso en Poblaciones Específicas"). Cabazitaxel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver "Contraindicaciones").

Interacciones medicamentosas


Cabazitaxel se metaboliza principalmente por el CYP3A.

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

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

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

In-vitro, cabazitaxel no inhibió las proteínas 1 ó 2 de resistencia a múltiples fármacos (MRP1 y MRP2) ni el Transportador de Cation Orgánico (OCT1). *In-vitro*, cabazitaxel inhibió el transporte de la glicoproteína P (gp-P), la Proteína de Resistencia del Cáncer de Mama (BCRP, por su sigla en inglés) y los Polipéptidos de Transporte de Anión Orgánico (OATP1B3) (CCK8) a concentraciones de por lo menos 17 veces la que se observó en condiciones clínicas mientras que inhibe el transporte de OATP1B1 (Estradiol-17 β -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/m².

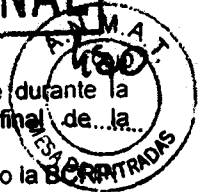

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón

Aprobada

Última revisión: CCDS V10_Jevtana_sav007/Dic16 – Aprobado por Disposición N°.....

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.856
Directora Técnica

IF-2018-06308007-APN-DERM#ANMAT



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

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 brazo, 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 JEVANA[®] debe basarse en el cálculo del ASC y es de 25 mg/m², administrados como una infusión/perfusión endovenosa de una hora, cada tres semanas en combinación con prednisona o prednisolona oral 10 mg administrados diariamente durante el tratamiento con JEVANA[®].
- Se recomienda premedicación antes del tratamiento (Léase Posología/Dosificación - Modo de Administración).
- JEVANA[®] debe administrarse en unidades especializadas en la administración de citotóxicos y 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 JEVANA[®] requiere dos diluciones antes de ser administrada (Léase Posología/Dosificación - Modo de Administración).
- No utilizar envases de infusión/perfusión de PVC ni equipos de infusión/perfusión de poliuretano para la preparación y administración de la solución de infusión/perfusión de JEVANA[®] (léase Posología/Dosificación - Modo de Administración).
- Tanto el frasco ampolla para inyección de JEVANA[®] 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 JEVANA[®] debe reducirse si el paciente experimenta las siguientes reacciones adversas.

Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas en pacientes tratados con JEVANA[®]

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 JEVANA [®] 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 JEVANA [®] 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 JEVANA [®] a 20 mg/m ² .
Neuropatía periférica de grado >2	Retrasar el tratamiento hasta mejoría, y luego considerar una reducción de dosis.

Si los pacientes continúan experimentando cualquiera de estas cuatro reacciones con 20 mg/m², debería ser considerado reducir la dosis a 15mg/m² o interrumpir el uso de JEVANA[®].


 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Concepción A. M. Cantón
 Apoderada
 Última revisión: CCDS V10_Jevtana_sav007/Dic16 – Aprobado por Disposición N°.....

sanofi-aventis Argentina S.A.
 Verónica M. Aguiar
 Farmaceuta - M.N. 11.956
 Directora
 IF-2018-08318007-APN-DERM#ANMAT

Los datos en pacientes con dosis por debajo de 20mg/m² son limitados.

Poblaciones especiales

Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y la eficacia de JEVTANA® en pacientes pediátricos

Uso geriátrico

No se recomienda modificar la dosis de JEVTANA® en pacientes geriátricos (léase *Precauciones y Reacciones adversas*).

Pacientes con insuficiencia hepática

Cabazitaxel se metaboliza extensamente en el hígado.

- Los pacientes con afección hepática leve (niveles plasmáticos de bilirrubina total > 1 a ≤ 1,5 veces el Límite Superior Normal (LSN) o AST > 1,5 veces el LSN), deben reducir la dosis de cabazitaxel a 20 mg/m². La administración de cabazitaxel a pacientes con afección hepática leve debe realizarse con precaución y mediante un estrecho monitoreo de la seguridad.
- Están disponibles datos limitados de eficacia para cabazitaxel a 15 mg/m², la dosis máxima tolerada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (niveles plasmáticos de bilirrubina total > 1,5 a ≤ 3,0 veces el LSN), para recomendar esta dosis a esta población (léase *"Uso en Poblaciones Específicas"*)
- JEVTANA® no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática severa (niveles plasmáticos de bilirrubina total > 3 veces el LSN) (léase *"Uso en Poblaciones Específicas"*)

Pacientes con insuficiencia renal

JEVTANA® es minimamente excretado a través del riñón. No se requiere un ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia renal que no requieren hemodiálisis. Los pacientes que presentan insuficiencia renal en etapa terminal (CL_{CR} < 15 mL/min/1,73m²), por su condición y por la escasa cantidad de información disponible, deben ser tratados con precaución y monitoreados cuidadosamente durante el tratamiento (léase *"Uso en Poblaciones Específicas"*).

Uso concomitante de fármacos

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

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) (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/perfusión I.V. sólo después de la segunda dilución

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

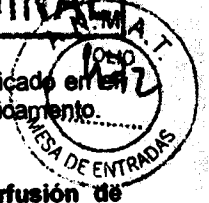
En caso de que la inyección de JEVTANA® con la primera dilución o con la segunda dilución (final) entrara en contacto con la piel, lavar inmediatamente y por completo con abundante agua y jabón. En caso de que la inyección de JEVTANA® con la primera dilución o con la segunda dilución (final) para infusión/perfusión entrara en contacto con las mucosas, lavar inmediatamente y por completo con agua.

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

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

IF-2018-08308007-APN-DERM#ANMAT

Última revisión: CCDS V10_Jevtana_sav007/Dic16 – Aprobado por Disposición N°.....



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

Instrucciones para la preparación

No utilizar envases de infusión/perfusión de PVC ni equipos de infusión/perfusión de poliuretano para la preparación y administración de la solución para infusión/perfusión de JEVTANA®.

Como la solución para infusión/perfusión está sobresaturada, puede cristalizar con el tiempo. En ese caso, la solución no debe ser utilizada y debe ser descartada.

Pasos para la preparación

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

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

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

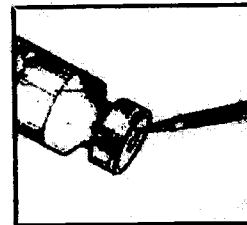
Paso 1: PRIMERA DILUCIÓN

Paso 1.1

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

Paso 1.2

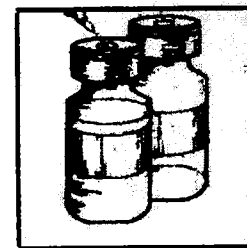
Utilizando una jeringa equipada con aguja, retirar asépticamente el contenido COMPLETO de diluyente provisto, invirtiendo parcialmente el vial.



Paso 1.3

Inyectar el contenido completo en el frasco ampolla de Jevtana® correspondiente. Para limitar, al máximo posible, la aparición de espuma cuando se inyecta el diluyente, dirigir la aguja hacia la pared interior del frasco ampolla con solución concentrada e inyectar lentamente.

Una vez reconstituída, la solución resultante contiene 10 mg/ml de Jevtana®



Paso 1.4

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




sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Canián
Directora

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica M. Aguilar
Farmacéutica (M.N. 1.155)
Directora Técnica

IF-2078-08308007-APN-DERM#ANMAT

Última revisión: CCDS V10_Jevtana_sav007/Dic16 – Aprobado por Disposición N°

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

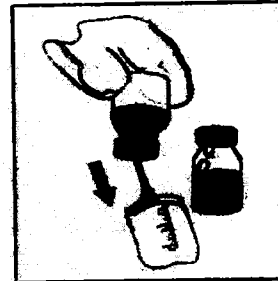


Esta mezcla concentrado-diluyente resultante contiene 10 mg/ml de Jevtana® (al menos 6 ml de volumen extraíble). La segunda dilución debe realizarse inmediatamente (dentro de 1 hora) como se detalla en el Paso 2.

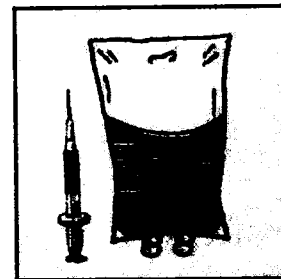
Puede ser necesario más de un vial de la solución diluida inicial para administrar la dosis prescrita.
Por ejemplo, una dosis de 45 mg de Jevtana®, requeriría 4,5 ml de la mezcla concentrado-diluyente preparada siguiendo el Paso 1.

Paso 2: SEGUNDA DILUCIÓN (FINAL) PARA INFUSIÓN/PERFUSIÓN

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

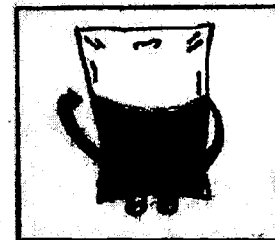



Paso 2.2
Inyectar en un recipiente estéril libre de PVC y/o poliuretanos, ya sea con solución de glucosa al 5% o solución de cloruro de sodio al 0,9% para infusión/perfusión. La concentración de la solución para infusión/perfusión debe estar entre 0,10 mg/ml y 0,26 mg/ml.



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

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




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

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

IF-2018-08308007-APN-DERM#ANMAT

Última revisión: CCDS V10_Jevtana_sav007/Dic16 – Aprobado por Disposición N°.....

Página 7 de 21

Paso 2.4

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

**Administración**

La solución final de JEVтана® para infusión/perfusión debe administrarse vía endovenosa como una infusión/perfusión de 1 hora a temperatura ambiente.

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

La solución final de JEVтана® para infusión/perfusión 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/perfusión de una hora) o por un total de 24 si se refrigera (incluyendo la infusión/perfusión de una hora) (Léase *Posología/Dosificación – Modo de administración*).

Jevтана® no debe mezclarse con ningún otro medicamento.

Como la solución de infusión se encuentra sobresaturada, puede cristalizarse con el transcurso del tiempo. En este caso, la solución no debe utilizarse y debe ser descartada.

CONTRAINDICACIONES:

JEVTANA® no debe utilizarse en pacientes con:

- Recuento de neutrófilos $\leq 1500/\text{mm}^3$
- Antecedentes de hipersensibilidad severa a cabazitaxel, polisorbato 80 o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Compromiso hepático severo (bilirrubina total $\geq 3 \times$ Limite Superior Normal (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 JEVтана®. No administrar JEVтана® si los recuentos de neutrófilos son ≤ 1500 células/ mm^3 .
- Puede ocurrir hipersensibilidad severa que puede incluir erupciones cutáneas/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Discontinuar JEVтана® inmediatamente si ocurren reacciones severas y administrar el tratamiento apropiado.

PRECAUCIONES**Supresión de la médula ósea**

Puede producirse una supresión de la médula ósea, manifestada como neutropenia, anemia, trombocitopenia o pancitopenia (léase más abajo, información adicional en *Neutropenia y Anemia*).

Neutropenia

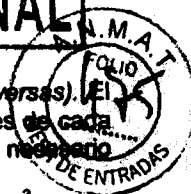
Cinco pacientes experimentaron eventos adversos infecciosos fatales (sepsis o shock séptico). Todos tuvieron neutropenia grado 4 y uno tuvo neutropenia febril. La muerte de pacientes adicionales se atribuyó a neutropenia sin infección documentada.

Se puede administrar G-CSF para reducir el riesgo de complicaciones por neutropenia asociadas con el uso de JEVтана®. 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.

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 1.959
Directora Técnica

Última revisión: CCDS V10_Jevtana_sav007/Dic16 – Aprobado por Disposición N° 2018-08308007-APN-DERM#ANMAT



La neutropenia es el evento adverso más común de JEVTANA® (léase *Reacciones Adversas*). 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 $\leq 1500/\text{mm}^3$ (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 (Léase *Posología/Dosificación - Modo de Administración*). Los pacientes pueden reiniciar el tratamiento con JEVTANA® solamente cuando los recuentos de neutrófilos se recuperen a un nivel $>1500/\text{mm}^3$ (Léase *Contraindicaciones*).

Reacciones de hipersensibilidad

Todos los pacientes deben ser premedicados antes del inicio de la infusión/perfusión de JEVTANA® (Léase *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/perfusión. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir unos pocos minutos después del inicio de la infusión/perfusión 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/perfusión de JEVTANA® y terapia apropiada. Los pacientes con antecedentes de reacciones severas de hipersensibilidad no deben ser medicados nuevamente con JEVTANA® (Léase *Contraindicaciones*).

Síntomas gastrointestinales

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

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

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

Anemia

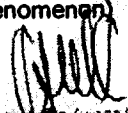
Se ha observado presencia de anemia en los pacientes que reciben cabazitaxel (léase *Reacciones Adversas*). La hemoglobina y el hematocrito se deben revisar antes del tratamiento con cabazitaxel y si los pacientes presentan signos o síntomas de anemia o pérdida de sangre. Se recomienda precaución en pacientes con valores de hemoglobina <10 g/dl y se deben tomar las medidas adecuadas según lo indicado clínicamente.

Insuficiencia renal

Se han reportado casos de trastornos renales en asociación con sepsis, deshidratación severa debido a diarrea, vómitos o uropatía obstructiva (léase *Reacciones Adversas*). Se han observado casos de falla renal incluyendo algunos con desenlace fatal. Deben adoptarse medidas apropiadas para identificar las causas de insuficiencia renal y tratarlas agresivamente. La función renal debe ser monitoreada.

Trastornos urinarios

Se ha reportado cistitis, debida al fenómeno de hipersensibilización a la radiación (Radiation recall phenomenon) en pacientes en tratamiento con cabazitaxel, que previamente recibieron radioterapia


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

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

IF/2018-08308007-APN-DERM#ANMAT

Última revisión: CCDS V10_Jevtana_sav007/Dic16 – Aprobado por Disposición N°.....

Página 9 de 21

pélvica y un régimen conteniendo docetaxel (Léase *Reacciones Adversas*). Deben adoptarse las medidas apropiadas. Puede ser necesario interrumpir o suspender el tratamiento con cabazitaxel.

Trastornos respiratorios

Han sido reportados: neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda, y pueden estar asociados a un desenlace fatal (ver "Reacciones adversas").

Si se desarrollan nuevos síntomas pulmonares o empeoran, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados, investigados tempranamente, y adecuadamente tratados. Se recomienda la interrupción de Cabazitaxel, hasta que esté disponible el diagnóstico. El uso precoz de medidas de soporte puede mejorar la situación. Se debe evaluar cuidadosamente el beneficio de reanudar el tratamiento con cabazitaxel.

Arritmias cardíacas

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

Pacientes de edad avanzada

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

Cabazitaxel se metaboliza extensamente en el hígado. (Léase *Metabolismo*).

JEVTANA® está contraindicado en pacientes con afección hepática severa (niveles plasmáticos de bilirrubina > 3 veces por encima del límite superior normal) (léase "Contraindicaciones"). Para pacientes con insuficiencia hepática leve (niveles plasmáticos de bilirrubina > 1 a $\leq 1,5$ veces por encima del límite superior normal o AST $> 1,5$ veces por encima del límite superior normal) la dosis debe ser reducida (léase *Poblaciones especiales*).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

La coadministración con potentes inhibidores de CYP3A debería ser evitada. Si la coadministración con inhibidores potentes de la CYP3A no puede ser evitada, debería ser considerado un monitoreo estricto de toxicidad y considerarse una eventual reducción de la dosis de cabazitaxel (léase *Poblaciones especiales e Interacciones medicamentosas*).

La coadministración de cabazitaxel con potentes inductores de CYP3A debería ser evitada ya que pueden disminuir la exposición al mismo (léase *Poblaciones especiales e Interacciones medicamentosas*).

In vitro, se ha demostrado que cabazitaxel también inhibe las proteínas de transporte del anión orgánico transportador de polipéptidos OATP1B1. El riesgo de interacción con sustratos de OATP1B1 (por ejemplo estatinas, valsartán, repaglinida) es posible sobretodo durante la duración de la infusión/perfusión (1 hora) y hasta 20 minutos después del final de la infusión/perfusión, 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®.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Canón
Buenos Aires

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.958

Dirección: 1100 08308007-APN-DERM#ANMAT

Última revisión: CCDS V10_Jevtana_sav007/Dic16 - Aprobado por Disposición N°

JEVTANA® puede provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados de JEV TANA® en mujeres embarazadas. JEV TANA® no debe utilizarse en mujeres embarazadas.

Estudios no-clínicos en ratas y conejos han mostrado que cabazitaxel es embriotóxico, fetotóxico y abortivo con exposiciones significativamente menores que aquellas recomendadas como dosis en humanos. El cabazitaxel cruza la barrera placentaria. 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 JEV TANA®.

Embarazo: Categoría D.

Madres en periodo de lactancia

Cabazitaxel o los metabolitos de cabazitaxel se excretan a través de la leche materna de animales lactantes. No se sabe si el fármaco se excreta en la 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 JEV TANA®, debe adoptarse una decisión con respecto a discontinuar la lactancia o discontinuar el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre. JEV TANA® no debe ser usado durante la lactancia.

Fertilidad

Se desconoce el efecto de JEV TANA® en la fertilidad humana. Pudo observarse en estudios animales que JEV TANA® afectó el sistema reproductivo en ratas y perros macho.

Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y la eficacia de JEV TANA® 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 JEV TANA® 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 $\geq 5\%$ más elevadas en pacientes que tenían 65 años de edad o más, comparados con los pacientes más jóvenes (Léase *Reacciones Adversas*).

Insuficiencia renal

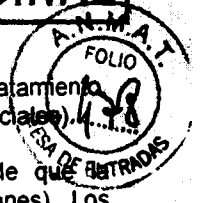
No se realizó ningún estudio con JEV TANA® en insuficiencia renal. En un análisis farmacocinético poblacional, no se observó diferencia significativa en la depuración en pacientes con compromiso leve de la depuración de creatinina (50 ml/min \leq CLcr <80 ml/min). Existe limitada información en pacientes con insuficiencia renal moderada (30 ml/min \leq CLcr <50 ml/min) y en pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr <30 ml/min) o enfermedad renal en estadio terminal (Léase *Características farmacológicas/Propiedades*). En consecuencia se debe actuar con precaución en

Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Concepción A. de Güemes
Buenos Aires

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

IF-2018-08308007-APN-DERM#ANMAT

Última revisión: CCDS V10_Jevtana_sav007/Dic16 – Aprobado por Disposición N°.....



estos pacientes y los mismos deben ser cuidadosamente monitoreados durante el tratamiento (Léase POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN / Poblaciones especiales).

Insuficiencia hepática

Dado que cabazitaxel se metaboliza extensamente a nivel del hígado, es probable que la insuficiencia hepática aumente las concentraciones de cabazitaxel. (Léase Precauciones). Los pacientes con compromiso de la función hepática severa no deben recibir JEVTANA® (léase Contraindicaciones)

Uso concomitante de fármacos

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

REACCIONES ADVERSAS:

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

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

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 resistente a castración 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 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/m ² cada 3 semanas con prednisona 10 mg diarios	Mitoxantrona 12 mg/m ² cada 3 semanas con prednisona 10 mg diarios
--	---	---

sanofi-aventis Argentina S.A.
 Dirección: M. Carrizo
 Última revisión: CCDS V10_Jevtana_sav007/Dic16 – Aprobado por Disposición N°.....

sanofi-aventis Argentina S.A.
 Verónica N. Aguilar
 Farmacutica, M. Carrizo

1672018-48303007-APN-DERM#ANMAT

	n = 371		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%)
Trombocitopenia [†]	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%)
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

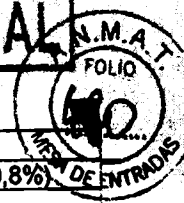
sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Buenos Aires

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica M. Aguilera
Buenos Aires

Farmacia S.A. S. 1007-APN-DERM#ANMAT

Última revisión: CCDS V10_Jevtana_sav007/Dic16 – Aprobado por Disposición N°.....

Página 13 de 21



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.

§ 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 enterocócica del tracto urinario e infección fúngica del tracto urinario

φ Incluye neuropatía motora periférica y neuropatía sensorial periférica

Neutropenia y eventos clínicos asociados:

La incidencia de neutropenia de grado ≥3 sobre la base de datos de laboratorio fue del 81,7%. La incidencia de grado ≥3 de neutropenia clínica y neutropenia febril, de reacciones adversas fue, respectivamente, 21,3% y 7,5%. La reacción adversa más común que provocó la discontinuación 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 Precauciones).

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 observó insuficiencia renal en el 2,2% en todos los grados y 1,6% en los grados ≥3 en el grupo JEVTANA®.

Hematuria

La hematuria observada en todos los grados fue del 20,8% en el estudio EFC11785. Fueron identificadas, en casi dos terceras partes de los casos, causas de confusión tales como la progresión de la enfermedad, instrumentación, infección o terapia anticoagulante con AINEs/aspirina,

Trastornos gastrointestinales

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

Trastornos respiratorios

Han sido reportados: neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda, incluyendo casos con desenlace fatal (ver "Precauciones").

Investigaciones:

La incidencia de AST/GOT, ALT/GPT y bilirrubina incrementada de grado 3-4 basados en anomalías de laboratorio fueron, 0,9%, 1,1% y 0,6%, respectivamente.

La incidencia de anemia de grado ≥3 fue del 10,6%.

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica F. Aguilar
Farmacéutica

Última revisión: CCDS V10_Jevtana_sav007/Dic16 - Aprobado por Disposición N°.....

IR-2018-08308007-APN-DERM#ANMAT

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 $\geq 5\%$ en pacientes de 65 o más años de edad en comparación con pacientes más jóvenes: Cansancio (40,4% vs. 29,8%), neutropenia clínica (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 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*).

De 595 pacientes tratados con cabazitaxel 25mg/m² en el estudio EFC 11785 de cáncer de próstata, 420 pacientes tenían 65 años o más. Las reacciones adversas se reportaron con tasas más altas del 5% en pacientes de 65 años o más en comparación con pacientes más jóvenes: diarrea (42,9% vs. 32,6%), fatiga (30,2% vs. 19,4%), astenia (22,4% vs. 13,1%), constipación (20,2% vs. 12,6%), neutropenia clínica (12,9% vs. 6,3%), neutropenia febril (11,2% vs. 4,6%) y disnea (9,5% vs. 3,4%).

Experiencia Post-Marketing

• **Trastornos renales y urinarios**

Se ha reportado cistitis, con frecuencia poco común, debida al fenómeno de hipersensibilización a la radiación (radiation recall phenomenon) (Léase *Precauciones*).


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 TOXICOLÓGIA (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*).


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

Última revisión: CCDS V10_Jevtana_sav007/Dic16 – Aprobado por Disposición N°.....

sanofi-aventis Argentina S.A.

Verónica N. Aguilar

Farmacéutica

IF-2018-0830/07-APN-DERM#ANMAT


Dirección Técnica



ORIGINAL

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




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


 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Verónica N. Aguilar
 Farmacéutica / M.N. 11.958
 Directora Técnica



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-08308007-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 23 de Febrero de 2018

Referencia: 13465-16-1 PROSPECTO JEVTANA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.02.23 15:55:11 -0300'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.23 15:55:12 -0300'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

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

¿Qué es y para qué se utiliza JEVTANA®?

JEVTANA® es un medicamento contra el cáncer de venta bajo receta utilizado junto con el medicamento esteroide prednisona o prednisolona. JEVTANA® se usa para tratar personas con cáncer de próstata que han empeorado (progresado) luego del tratamiento con otros medicamentos contra el cáncer, incluyendo docetaxel.

No se sabe si JEVTANA® es seguro y si funciona en niños.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre JEVTANA®?

JEVTANA® puede provocar efectos colaterales serios que incluyen:

Bajos niveles de glóbulos blancos.

Los niveles bajos de glóbulos blancos pueden hacer que usted adquiera infecciones serias y pueden provocar la muerte. Las personas de 65 años o más años de edad pueden ser más propensas a presentar estos problemas. Su médico:

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

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

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

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

Reacciones alérgicas severas.

Las reacciones alérgicas severas pueden presentarse dentro de unos pocos minutos después del inicio de la infusión/perfusión de JEVTANA®, especialmente durante la primera y la segunda infusión. Su médico debe prescribirle medicamentos antes de cada infusión/perfusión 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/perfusión de JEVTANA®:

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

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Consejería A. M. Cantón
Apoderada

Última revisión: CCDS V10_Jevtana_sav007/Dic16 – Aprobado por Disposición N°.....

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

IF-2018-08308093-APN-DERM#ANMAT



- Hinchazón de la cara

Síntomas gastrointestinales.

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

Insuficiencia renal.

Puede ocurrir insuficiencia renal con JEVTANA®, debido a infección severa, pérdida de demasiado líquido corporal (deshidratación) u otras razones, la cual puede ocasionarle la muerte. Su médico lo examinará por este problema y lo tratará, si usted lo necesita. Dígame a su médico si desarrolla:

- Hinchazón de la cara o el cuerpo
- Disminución en la cantidad de orina que su cuerpo produce diariamente

Trastornos urinarios

Se ha reportado cistitis con la terapia con JEVTANA®. Su médico adoptará las medidas apropiadas. Puede ser necesario interrumpir o suspender el tratamiento con cabazitaxel.

Trastornos respiratorios

Han sido reportados: neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda, y pueden estar asociados a un desenlace fatal.

Arritmias cardíacas.

Han sido reportadas con mayor frecuencia, taquicardia y fibrilación auricular

Vacunas.

La vacunación con una vacuna viva atenuada se debe evitar en los pacientes tratados con cabazitaxel. Las vacunas muertas o inactivadas se pueden administrar; sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede verse disminuida.

¿Quiénes no deben recibir JEVTANA®?

No debe recibir JEVTANA® si:

- la cantidad de sus glóbulos blancos (recuento de neutrófilos) es demasiado baja,
- presenta insuficiencia hepática severa,
- usted es alérgico (hipersensible) a cabazitaxel, a alguno de los componentes de JEVTANA®, o a otros medicamentos que contienen polisorbato 80. Pregunte a su médico si no está seguro.

¿Qué debo decirle a mi médico antes de recibir JEVTANA®?

Antes de recibir JEVTANA®, dígame 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 libre, receta o de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. JEVTANA® puede

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

sanofi aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica M.N. 11.956
R-2018-08308093-APN-DERM#ANMAT
Directora Técnica

Última revisión: CCDS V10_Jevtana_sav007/Dic16 – Aprobado por Disposición N°.....



58
ORIGINAL

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 J EVTANA®.



¿Cómo recibirá J EVTANA®?

- Se le administrará J EVTANA® a través de una infusión/perfusión endovenosa (IV) en su vena.
- Su tratamiento durará alrededor de una hora.
- J EVTANA® se administra usualmente cada 3 semanas. Su doctor decidirá con qué frecuencia usted recibirá J EVTANA®.
- Su médico también le prescribirá otro medicamento llamado prednisona o prednisolona, para que tome por vía oral todos los días durante el tratamiento con J EVTANA®. 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/perfusión de J EVTANA®, puede recibir otros medicamentos para prevenir o tratar los efectos colaterales.

¿Cuáles son las posibilidades de efectos colaterales de J EVTANA®?

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. Digale a su médico si tiene algún hematoma o sangrado inusual.
- Cansancio
- Náuseas
- Estreñimiento
- Debilidad
- Sangre en la orina. Digale a su médico o enfermero/a si ve sangre en su orina.
- Dolor de espalda
- Disminución del apetito
- Trastornos respiratorios
- 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.

Digale 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.

¿Qué debo hacer ante una sobredosis, o si recibí más cantidad de la necesaria?

No se conocen antidotos de J EVTANA®. Las complicaciones de sobredosis pueden incluir exacerbación de los efectos colaterales. En caso de eventual sobredosificación, deberá suspender la aplicación y consultar inmediatamente con el médico tratante y/o comunicarse con los Centros de Intoxicaciones (Léase al final del prospecto)

PRESENTACIÓN

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.

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apostolada

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

IF-2018-00343093-AR-DEPM#ANMAT

Última revisión: CCDS V10_Jevtana_sav007/Dic16 – Aprobado por Disposición N°

Página 19 de 21



59
ORIGINAL

No colocar en heladera/nevera/refrigerador.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE. ESTE MEDICAMENTO VENCE EL ÚLTIMO DÍA DEL MES QUE SE INDICA EN EL ENVASE.



- **Conservación de la Primera Solución diluida en el frasco ampolla:**
La primera solución diluida de JEVTANA® debe ser utilizada inmediatamente (dentro de los 30 minutos). Desechar cualquier fracción no utilizada (léase Posología/Dosificación - Modo de administración)
- **Conservación de la Segunda Solución (Final) de dilución en la Bolsa para Infusión/perfusión:**
La solución para infusión/perfusión 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/perfusión de una hora); o bajo condiciones de refrigeración dentro de las siguientes 24 horas en total (incluyendo la infusión/perfusión de una hora).
Además, se demostró la estabilidad química y física de la solución para infusión/perfusión durante 24 horas bajo condiciones de refrigeración. Dado que tanto la primera solución diluida como la segunda solución para infusión/perfusión (final) son supersaturadas, las soluciones pueden cristalizarse con el tiempo. Si aparecen cristales y/o partículas, las soluciones no deben utilizarse y deben desecharse (léase Posología/Dosificación - Modo de administración).

Manipulación y Descarte

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

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

sanofi-aventis Argentina S.A.

Polonia 50, La Tablada, Provincia de Buenos Aires

Tel: 011 - 4732 5000

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56295

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar, Farmacéutica. Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

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

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Importado por:

sanofi-aventis del Perú S.A.

sanofi-aventis de Colombia S.A.

sanofi-aventis del Ecuador, S.A. – Venta bajo receta médica

sanofi-aventis de Guatemala S.A.

sanofi-aventis de Venezuela, S.A.

Importado por:

sanofi-aventis de Chile S.A.

Venta bajo receta médica.

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

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

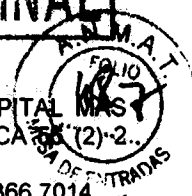
IF-2018-06308093-APN-DERM#ANMAT

Última revisión: CCDS V10_Jevtana_sav007/Dic16 – Aprobado por Disposición N°.....

Página 20 de 21



60
ORIGINAL



ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL CERCANO O COMUNICARSE CON EL CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA 635 3800.

Mayor información disponible en el dpto. médico de sanofi-aventis de Chile, teléfono: 2 366 7014

Representante exclusivo en Paraguay sanofi-aventis Paraguay S.A.

Av. Costanera y Calle 3, Parque Industrial Barrail, Asuncion.

Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del M.S.P. y B.S.

Reg. San. M.S.P. y B.S. N°: 17732-01-EF

Importado de sanofi aventis Argentina S.A. - Argentina.

Venta bajo receta.

D. Técnica: Q.F. Jefferson L. Garbín - Reg. Prof. N° 4372

EN CASO DE SOBREDOSIS, FAVOR CONCURRIR AL CENTRO DE TOXICOLOGÍA EMERGENCIAS MÉDICAS AV. GRAL. SANTOS Y TEODORO S. MONGELÓS.

TEL.: 220 418 / 203 113

Representante e Importador en Uruguay

sanofi-aventis Uruguay S.A.

Edificio Corporate El Plata - F. Garcia Cortinas 2357, Piso 7 - Montevideo.

Reg. M.S.P. N° 42956 - Ley 15.443.

Venta bajo receta profesional.

Dirección Técnica: Q.F. Maria Jose Bocage.

EN CASO DE INGESTA ACCIDENTAL O SOBREDOSIS COMUNICARSE CON EL CENTRO DE INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO (CIAT): HOSPITAL DE CLÍNICAS AVENIDA ITALIA S/N PISO 7 TEL: 1722.

Última Revisión: CCDS V10_Jevtana_sav007/Dic16 - Aprobado por Disposición N°.....

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

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

IF-2018-08308093-APN-DERM#ANMAT

Última revisión: CCDS V10_Jevtana_sav007/Dic16 - Aprobado por Disposición N°.....



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-08308093-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 23 de Febrero de 2018

Referencia: 13465-16-1 INF PACIENTE JEVTANA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.02.23 15:55:25 -0300'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.23 15:55:26 -0300'