



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-4389-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 24 de Mayo de 2019

Referencia: 1-0047-2000-000169-15-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000169-15-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

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

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

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

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION06.PDF / 0 - 05/05/2019 14:35:13, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION07.PDF / 0 - 05/05/2019 14:35:13, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION09.PDF / 0 - 05/05/2019 14:35:13, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION10.PDF / 0 - 05/05/2019 14:35:13, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION07.PDF / 0 - 05/05/2019 14:35:13.

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

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

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma GLENMARK GENERICS S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 28/01/2019 10:52:20 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000169-15-5

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.05.24 12:15:57 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIIT 30715117564
Date: 2019.05.24 12:16:08 -03'00'



CABAZITAXEL GLENMARK
Solución Concentrada para Infusión

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CABAZITAXEL GLENMARK
CABAZITAXEL 60mg/1,5ml

Solución Concentrada para Infusión

Vía Endovenosa

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es CABAZITAXEL GLENMARK y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administre CABAZITAXEL GLENMARK
3. Cómo usar CABAZITAXEL GLENMARK
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CABAZITAXEL GLENMARK
6. Contenido del envase e información adicional



1. Qué es CABAZITAXEL GLENMARK y para qué se utiliza

El nombre de su medicamento es CABAZITAXEL GLENMARK. Su denominación común es Cabazitaxel. Pertenece a un grupo de medicamentos denominado "taxanos", utilizados para tratar cánceres.

CABAZITAXEL GLENMARK se utiliza para el tratamiento del cáncer de próstata que ha progresado después de haber recibido otra quimioterapia. Actúa deteniendo el crecimiento de las células y su multiplicación.

Como parte de su tratamiento, tomará también cada día un corticosteroide (prednisona o prednisolona), por vía oral. Pida información a su médico sobre este otro medicamento.

2. Qué necesita saber antes de que le administren CABAZITAXEL GLENMARK

No use CABAZITAXEL GLENMARK:

- Si es alérgico (hipersensible) a cabazitaxel, a otros taxanos, al polisorbato 80 o a alguno de los demás componentes de este medicamento,
- Si el número de sus glóbulos blancos es muy bajo (número de neutrófilos menor o igual a 1.500/mm³),
- Si tiene problemas graves de hígado,
- Si recientemente ha sido o va a ser vacunado contra la fiebre amarilla.

No debe recibir CABAZITAXEL GLENMARK si le sucede alguna de las circunstancias anteriores. Si no está seguro, consulte a su médico antes de recibir CABAZITAXEL GLENMARK.

Tenga especial cuidado con CABAZITAXEL GLENMARK

Antes de iniciar el tratamiento con CABAZITAXEL GLENMARK, le harán análisis de sangre para comprobar que tiene suficientes células sanguíneas y que sus riñones e hígado funcionan adecuadamente para recibir CABAZITAXEL GLENMARK.

Informe a su médico inmediatamente si:

- tiene fiebre. Durante el tratamiento con CABAZITAXEL GLENMARK es más probable que se reduzca el número de sus glóbulos blancos. El médico controlará su sangre y su estado general para detectar signos de infecciones. Podría administrarle otros medicamentos para mantener el número de sus células sanguíneas. Las personas con recuentos celulares bajos pueden desarrollar infecciones que pueden poner en peligro la vida. El primer signo de infección podría ser fiebre, por lo que si tiene fiebre, informe a su médico inmediatamente.
- alguna vez ha tenido cualquier alergia. Durante el tratamiento con CABAZITAXEL GLENMARK pueden producirse reacciones alérgicas graves.
- tiene diarrea grave o duradera, se siente mal (náuseas) o está mal (vómitos). Cualquiera de estas situaciones puede producir deshidratación grave. Su médico tendría que ponerle un tratamiento.
- tiene sensación de insensibilidad, hormigueo, ardor o disminución de las sensaciones en manos y pies.
- tiene algún problema de sangrado en el intestino o tiene cambios en el color de sus heces o dolor de estómago. Si el sangrado o el dolor es grave, su médico interrumpirá su tratamiento con CABAZITAXEL GLENMARK. Esto es porque CABAZITAXEL GLENMARK podría incrementar el riesgo de sangrado o desarrollo de perforaciones en la pared intestinal.
- tiene problemas de riñón.
- aparecen problemas de hígado durante el tratamiento.
- nota que el volumen de su orina aumenta o disminuye significativamente.

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

Uso de Cabazitaxel Glenmark con otros medicamentos

Por favor, informe a su médico, si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Esto se debe a que algunos medicamentos pueden afectar la eficacia de CABAZITAXEL GLENMARK o CABAZITAXEL GLENMARK

puede afectar la eficacia de otros medicamentos. Estos medicamentos incluyen los siguientes:

- ketoconazol, rifampicina (para infecciones);
- carbamazepina, fenobarbital o fenitoína (para convulsiones);
- Hierba de San Juan o hipérico (*Hypericum perforatum*) (planta medicinal utilizada para tratar la depresión y otros problemas);
- estatinas (tales como simvastatina, lovastatina, atorvastatina, rosuvastatina, o pravastatina) (para reducir el colesterol en su sangre);
- valsartan (para la hipertensión);
- repaglinida (para la diabetes).

Mientras esté en tratamiento con CABAZITAXEL GLENMARK, consulte con su médico antes de vacunarse.

Embarazo, lactancia y fertilidad

CABAZITAXEL GLENMARK no se debe usar en mujeres embarazadas o en edad fértil que no utilicen anticonceptivos.

CABAZITAXEL GLENMARK no se debe utilizar durante la lactancia.

Use preservativos en sus relaciones sexuales si su pareja está o pudiera estar embarazada.

CABAZITAXEL GLENMARK podría estar presente en su semen y puede afectar al feto. Se recomienda no engendrar un hijo durante y hasta 6 meses después del tratamiento y solicitar información sobre la conservación del espermatozoides antes del tratamiento, ya que CABAZITAXEL GLENMARK podría alterar la fertilidad masculina.

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.



Conducción y uso de máquinas

Durante el tratamiento con este medicamento podría sentirse cansado o mareado. Si esto sucede, no conduzca ni use herramientas o máquinas hasta que se sienta mejor.

CABAZITAXEL GLENMARK contiene etanol (alcohol): podría ser perjudicial para las personas alcohólicas.

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

3. Cómo usar CABAZITAXEL GLENMARK

Instrucciones de uso

Antes de recibir CABAZITAXEL GLENMARK le administrarán medicamentos antialérgicos para reducir el riesgo de reacciones alérgicas.

CABAZITAXEL GLENMARK será administrado por un médico o una enfermera.

CABAZITAXEL GLENMARK debe prepararse (diluirse) antes de administrarse. Se encuentra disponible un prospecto que proporciona información práctica para la manipulación y administración de CABAZITAXEL GLENMARK para médicos, enfermeras y farmacéuticos.

CABAZITAXEL GLENMARK se administrará en el hospital mediante un gotero (perfusión) en una de sus venas (vía intravenosa) durante aproximadamente 1 hora.

Como parte de su tratamiento, tomará también un medicamento corticosteroide (prednisona o prednisolona) por vía oral todos los días.

Cuánto y con qué frecuencia se administra

La dosis habitual depende de su área de superficie corporal. Su médico calculará su área de superficie corporal en metros cuadrados (m^2) y decidirá la dosis que debe recibir.

Habitualmente recibirá una infusión cada 3 semanas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, CABAZITAXEL GLENMARK puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Su médico comentará esto con usted y le explicará los riesgos y los beneficios potenciales de su tratamiento.

Acuda inmediatamente al médico si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- fiebre (temperatura alta). Esto es muy frecuente (podría afectar a más de 1 de cada 10 personas).
- pérdida grave de fluidos corporales (deshidratación). Esto es frecuente (podría afectar hasta 1 de cada 10 personas). Esto puede ocurrir si tiene diarrea grave o duradera, o fiebre, o si ha estado vomitando.
- dolor de estómago grave o dolor de estómago que no se resuelve. Esto puede suceder si usted tiene una perforación en el estómago, esófago, intestino (perforación gastrointestinal). Esto puede causar la muerte.

Si le sucede alguna de las circunstancias anteriores, comuníquesele inmediatamente a su médico.

Otros efectos adversos incluyen:

Muy Frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- reducción del número de células sanguíneas rojas (anemia), o blancas (que son importantes para combatir las infecciones)
- reducción del número de plaquetas (lo cual resulta en un aumento del riesgo de tener hemorragias)
- pérdida de apetito (anorexia)
- alteración del gusto
- respiración entrecortada
- tos
- molestias de estómago, incluyendo náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento
- dolor abdominal
- pérdida de cabello a corto plazo (en la mayoría de los casos el pelo vuelve a crecer con normalidad)
- dolor de espalda
- dolor de las articulaciones
- sangre en la orina
- cansancio, debilidad o falta de energía.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- infección del tracto urinario
- escasez de glóbulos blancos asociada con fiebre e infecciones
- sensación de insensibilidad, hormigueo, ardor o disminución de las sensaciones en manos y pies

- mareo
- dolor de cabeza
- aumento o disminución de la tensión arterial
- malestar de estómago, ardor de estómago o eructos
- dolor de estómago
- hemorroides
- espasmos musculares
- orinar con frecuencia o con dolor
- incontinencia urinaria
- problemas o alteración de los riñones
- úlceras en la boca o en los labios
- infecciones o riesgo de infecciones
- nivel de azúcar en sangre elevado
- nivel de potasio en sangre bajo
- confusión mental
- sensación de ansiedad
- sensación rara o pérdida de sensación o dolor en manos y pies
- zumbidos en los oídos
- problemas de equilibrio
- latidos rápidos o irregulares del corazón
- coágulos de sangre en las piernas
- sensación de calor o sofoco en la piel
- dolor de boca o garganta
- hemorragia rectal
- piel enrojecida
- molestias, trastornos o dolores musculares
- inflamación de pies o piernas
- escalofríos

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- inflamación de la vejiga, que puede ocurrir cuando su vejiga ha estado previamente expuesta a radioterapia (cistitis debida a fenómenos de recuerdo de radiación).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- enfermedad pulmonar intersticial (inflamación de los pulmones causando tos y dificultad para respirar).

5. Conservación de CABAZITAXEL GLENMARK

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.



CABAZITAXEL GLENMARK
Solución Concentrada para Infusión

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la etiqueta de los viales.

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

CABAZITAXEL GLENMARK

Luego de la primera dilución con el frasco de disolvente la solución deberá ser utilizada inmediatamente.

Después de la segunda dilución con solución de glucosa al 5% o cloruro de sodio 0,9% deberá ser: conservar a temperatura ambiente hasta 8 horas, y entre 2-8 °C por un periodo de tiempo no superior a 24 horas realizada en condiciones asépticas controladas. De lo contrario, administrar inmediatamente.

Compruebe el período de validez antes de abrir o de preparar la solución.



6. Contenido del envase e Información adicional

Presentación

1 frasco ampolla con 1,5 ml de cabazitaxel Glenmark solución concentrada + 1 frasco ampolla con 4,5 ml de diluyente para cabazitaxel glenmark.

Composición de CABAZITAXEL GLENMARK

El principio activo es cabazitaxel. Cada vial de concentrado contiene 60 mg de cabazitaxel. Los demás componentes son polisorbato 80 y en el diluyente alcohol 96% y agua para inyectables.

Nota: tanto el vial del concentrado de CABAZITAXEL GLENMARK 60 mg/1,5 ml como el vial de disolvente contienen un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación. Este sobrellenado asegura que después de la dilución con el contenido **COMPLETO** del disolvente proporcionado, haya una solución conteniendo 10 mg/ml de cabazitaxel.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de CABAZITAXEL GLENMARK

Los medicamentos a veces se recetan para fines distintos de los que figuran en un prospecto. No utilice CABAZITAXEL GLENMARK para una enfermedad para la cual no fue prescrita. No les dé CABAZITAXEL GLENMARK a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted tiene. Puede perjudicarles.

Este prospecto resume la información más importante acerca de CABAZITAXEL GLENMARK. Converse con su médico si desea obtener información adicional acerca de CABAZITAXEL GLENMARK. Usted le puede preguntar también a su médico sobre la información incluida en el prospecto de CABAZITAXEL GLENMARK destinado para los profesionales de la salud.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Hospital Dr. A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

Hospital Pedro de Elizalde (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández (011) 4808-2655



CABAZITAXEL GLENMARK
Solución Concentrada para Infusión

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA- NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO

ES UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social.
Certificado N°**

Última revisión: Mayo 2019

Elaborado en
Glenmark Generics S.A.
Calle 9 N° 593 Parque
Industrial Pilar
(B1629MAX) Pilar, Bs. As., Argentina T
+54 0230-4529555
Correo electrónico: infoargentina@glenmarkpharma.com
www.glenmarkpharma.com
Dirección Técnica: Alicia Gentile - Farmacéutica



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



SARIC Adriana Soledad
CUIL 27299954132

PROYECTO DE PROSPECTO

CABAZITAXEL GLENMARK CABAZITAXEL 60mg/1,5ml

Solución Concentrada para Infusión Vía Endovenosa

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de Cabazitaxel Glenmark 60 mg/1,5ml contiene:

Cabazitaxel 60,00 mg
Excipientes: Polisorbato 80
c.s.

Cada frasco ampolla de diluyente de 4,5 ml para Cabazitaxel Glenmark contiene:

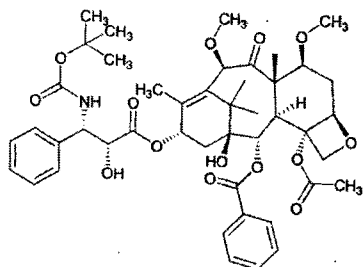
Alcohol 96% v/v 130,0 mg
Excipientes: Agua para Inyectable csp.

ACCION TERAPEUTICA

Cabazitaxel es un agente antineoplásico, del grupo de los taxanos.

Clasificación ATC: L01CD04

Fórmula estructural y molecular



INDICACIONES TERAPEUTICAS

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

POSOLOGIA

El uso de Cabazitaxel Glenmark debe estar limitado a unidades especializadas en la administración de citostáticos y sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de quimioterapia anticancerígena. Debe disponerse de instalaciones y equipo para el tratamiento de reacciones graves de hipersensibilidad como hipotensión y broncoespasmo (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

Pre-medicación: el régimen de pre-medicación recomendado debe aplicarse al menos 30 minutos antes de cada administración de Cabazitaxel Glenmark, con los siguientes medicamentos intravenosos para mitigar el riesgo y la gravedad de la hipersensibilidad:

- antihistamínicos (dexclorfeniramina 5 mg o difenhidramina 25 mg o equivalente),
- corticosteroides (dexametasona 8 mg o equivalente), y con

- antagonistas H2 (ranitidina o equivalente) (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

Se recomienda profilaxis antiemética y puede administrarse oralmente o intravenosamente, según se necesite. A lo largo del tratamiento, debe asegurarse la adecuada hidratación del paciente, para prevenir complicaciones como la insuficiencia renal.

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

Ajustes de la dosis

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

Tabla 1. Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas en pacientes tratados con Cabazitaxel Glenmark

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

Si los pacientes continúan experimentando cualquiera de las anteriores reacciones con 20 mg/m², se puede considerar una reducción adicional de dosis a 15 mg/m² o la interrupción de Cabazitaxel Glenmark. Los datos en pacientes tratados con dosis por debajo de 20 mg/m² son limitados.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática:

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

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $>1,5$ a $\leq 3,0$ x-LNS), la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 15 mg/m². Si el tratamiento está previsto en pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis de cabazitaxel no debe exceder 15 mg/m². Sin embargo, los datos de eficacia disponibles a esta dosis son limitados.

No debe administrarse cabazitaxel a pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 x LNS). (ver **CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES** y **FARMACOCINÉTICA**).

Pacientes con insuficiencia renal

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

y monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento (ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES** y **FARMACOCINÉTICA**).

Pacientes de edad avanzada:

No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis para el uso de cabazitaxel en pacientes mayores de 65 años (ver también **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**, **REACCIONES ADVERSAS** y **FARMACOCINÉTICA**).

Uso concomitante de medicamentos:

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

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cabazitaxel en niños y adolescentes menores de 18 años.

MODO DE ADMINISTRACION

No deben utilizarse envases de perfusión de PVC y sets de perfusión de poliuretano. Cabazitaxel Glenmark no se debe mezclar con ningún otro medicamento que los mencionados.

Cabazitaxel Glenmark sólo debe ser preparado y administrado por personal entrenado en el manejo de agentes citotóxicos. Las trabajadoras embarazadas no deben manipular el producto. Como para cualquier otro agente antineoplásico, se debe actuar con precaución cuando se manejan y preparan soluciones de Cabazitaxel Glenmark, teniendo en cuenta el uso de dispositivos de seguridad, equipo de protección personal (por ej. guantes) y procedimientos de preparación. Si Cabazitaxel Glenmark, en cualquiera de las etapas de su preparación, entrara en contacto con la piel, lavar inmediata y minuciosamente con agua y jabón. Si entrara en contacto con membranas mucosas, lavar inmediata y minuciosamente con agua. Diluir siempre el concentrado para solución para perfusión con el contenido **COMPLETO** del disolvente que se proporciona antes de añadirlo a la solución de perfusión. Lea detenidamente **TODA** esta sección antes de mezclar y diluir. Cabazitaxel Glenmark requiere **DOS** diluciones antes de la administración. Siga las instrucciones de preparación que se proporcionan a continuación.

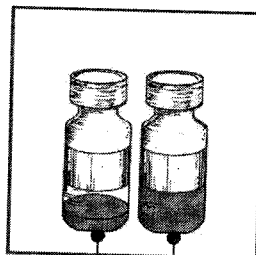
Nota: Para asegurar que luego de la dilución con el contenido **COMPLETO** del disolvente proporcionado, haya una solución conteniendo 10 mg/ml de Cabazitaxel, tanto el vial del concentrado de Cabazitaxel Glenmark 60 mg/1,5 ml como el vial de disolvente, contienen un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación.

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

Etapas 1: dilución inicial del concentrado de solución para perfusión con el disolvente proporcionado

Etapa 1.1

Inspeccionar el vial de concentrado y el disolvente proporcionado. La solución de concentrado y de disolvente deben ser transparentes

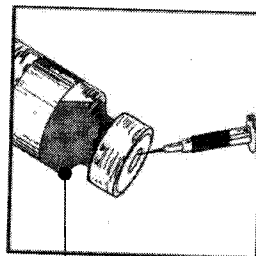


Vial de concentrado
(60 mg -1,5 ml)

Vial de disolvente

Etapa 1.2

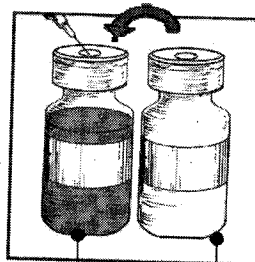
Utilizando una jeringa provista de una aguja fija, extraer de forma aséptica el contenido **completo** del disolvente proporcionado invirtiendo parcialmente el vial



Vial de disolvente

Etapa 1.3

Inyectar el contenido **completo** en el correspondiente vial de concentrado.
Para limitar todo lo posible la formación de espuma al inyectar el disolvente, dirigir la aguja hacia la pared interior del vial de solución de concentrado e inyectar lentamente.
Una vez reconstituido, la solución resultante contiene 10 mg/ml de cabazitaxel

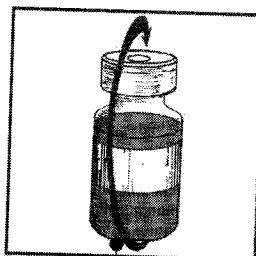


Mezcla concentrado-
disolvente 10 mg/ml

Vial de disolvente

Etapa 1.4

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

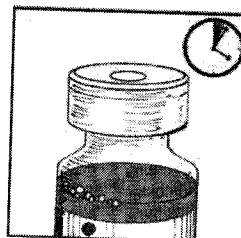


Mezcla concentrado -
disolvente 10 mg/ml

Etapa 1.5

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

Es normal que persista la espuma pasado este tiempo.



Mezcla
concentrado-disolvente 10 mg/ml

Esta mezcla concentrado-disolvente resultante contiene 10 mg/ml de cabazitaxel (al menos 6 ml de volumen liberado). La segunda dilución se debe realizar inmediatamente (antes de 1 hora) como se detalla en la Etapa 2.

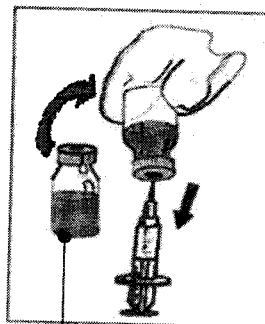
Podría ser necesario más de un vial de mezcla concentrado-disolvente para administrar la dosis prescrita.

Etapa 2: segunda dilución (final) para perfusión

Etapa 2.1

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

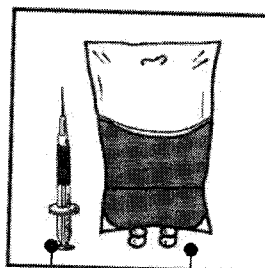
Como puede seguir habiendo espuma en la pared del vial de esta solución, después de la preparación descrita en la Etapa 1, es preferible situar la aguja de la jeringa en la mitad del contenido durante la extracción.



Mezcla concentrado-disolvente 10 mg/ml

Etapa 2.2

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

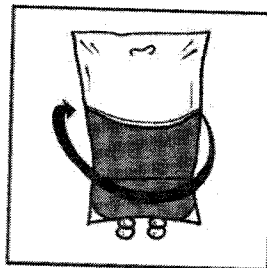


Cantidad requerida de mezcla concentrado-disolvente

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

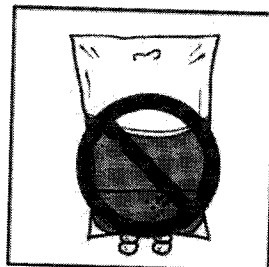
Etapa 2.3

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



Etapa 2.4

Al igual que todos los productos parenterales, la solución de perfusión resultante se debe inspeccionar visualmente antes de usarla. Como la solución de perfusión está sobresaturada, puede cristalizar con el tiempo. En este caso, no se debe utilizar la solución y debe eliminarse.



La solución para perfusión debe utilizarse inmediatamente. No obstante, el tiempo de conservación en uso puede ser más largo bajo las condiciones específicas mencionadas en la sección de estabilidad.

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

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

Cabazitaxel no se debe mezclar con otros medicamentos que los mencionados.

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

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a cabazitaxel, a otros taxanos, a polisorbato 80 o a alguno de los excipientes de la formulación.
- Recuento de neutrófilos menor de 1.500/mm³.
- Insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 x LSN).
- Vacunación concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones de hipersensibilidad:

Todos los pacientes deben pre-medicarse antes del inicio de la infusión de cabazitaxel (ver **POSOLOGÍA / MODO DE ADMINISTRACION**).

Los pacientes deben ser vigilados estrechamente para detectar reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera y segunda perfusión. Las reacciones de hipersensibilidad podrían ocurrir unos minutos después del inicio de la perfusión de cabazitaxel, por lo que debe disponerse de instalaciones y equipo para el tratamiento de la hipotensión y broncoespasmo. Pueden producirse reacciones graves, que podrían incluir erupción/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Las reacciones graves de hipersensibilidad requieren la interrupción inmediata de cabazitaxel y terapia apropiada. Los pacientes con una reacción de hipersensibilidad deben interrumpir el tratamiento con Cabazitaxel Glenmark (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Supresión de la médula ósea

Puede ocurrir supresión de la médula ósea que se manifiesta como neutropenia, anemia, trombocitopenia o pancitopenia (ver "Riesgo de neutropenia" y "Anemia" a continuación).

Riesgo de neutropenia: los pacientes tratados con cabazitaxel podrían recibir G-CSF en profilaxis, según las directrices de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (SAOC) y/o las directrices institucionales vigentes, para reducir el riesgo o tratar las complicaciones de la neutropenia (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). En pacientes con características clínicas de alto riesgo (edad >65 años, mal estado general, episodios previos de neutropenia febril, campos muy extensos de radiación previa, estado nutricional deficiente, u otras co-morbilidades graves) que los predisponen a un aumento de las complicaciones derivadas de la neutropenia prolongada, debe considerarse la profilaxis primaria con G-CSF. El uso de G-CSF ha demostrado limitar la incidencia y gravedad de la neutropenia.

La neutropenia es la reacción adversa más común de cabazitaxel (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Es esencial la monitorización semanal de los recuentos sanguíneos completos durante el primer ciclo y antes de cada ciclo posterior de tratamiento de forma que pueda ajustarse la dosis, si fuera necesario. En caso de neutropenia febril, o neutropenia prolongada debe reducirse la dosis a pesar de que el tratamiento sea el apropiado (ver **POSOLÓGIA / MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Debe volver a tratarse a los pacientes sólo cuando los neutrófilos se recuperen a un nivel de $\geq 1.500/\text{mm}^3$ (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Trastornos gastrointestinales:

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

-Riesgo de náuseas, vómitos, diarrea y deshidratación:

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

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

Neuropatía periférica:

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

Anemia:

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

Riesgo de insuficiencia renal:

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

Trastornos respiratorios

Se ha notificado neumonía/neumonitis intersticial y enfermedad pulmonar intersticial, y podría estar asociado a desenlace mortal (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Si se desarrollaran nuevos síntomas pulmonares o hubiera un empeoramiento de los mismos, los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente, examinados inmediatamente, y tratados de manera apropiada. Se recomienda la interrupción del tratamiento con cabazitaxel hasta que el diagnóstico esté disponible. El uso temprano del tratamiento específico para cada situación podría ayudar a mejorar el estado del paciente. Se debe evaluar cuidadosamente el beneficio de la reanudación del tratamiento con cabazitaxel.

Riesgo de arritmias cardíacas:

Se han notificado arritmias cardíacas, más frecuentemente taquicardia y fibrilación auricular (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de edad avanzada (\geq 65 años) tienen más probabilidad de experimentar ciertas reacciones adversas incluyendo neutropenia y neutropenia febril (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Pacientes con insuficiencia hepática:

Está contraindicado el tratamiento con Cabazitaxel Glenmark en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total $>$ 3 x LNS) (ver secciones **CONTRAINDICACIONES** y **FARMACOCINÉTICA**).

La dosis se debe reducir en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $>$ 1 a \leq 1,5 x LNS o AST $>$ 1,5 x LNS) (ver secciones **POSOLOGÍA / MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **FARMACOCINÉTICA**).

Interacciones

Se debe evitar la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A, ya que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel (ver **POSOLOGÍA / MODO DE ADMINISTRACIÓN** e **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS**). Si no se puede evitar la administración concomitante de un inhibidor potente del CYP3A, se debe considerar realizar una vigilancia estrecha de la toxicidad y una reducción de la dosis de cabazitaxel (ver **POSOLOGÍA / MODO DE ADMINISTRACIÓN** e **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS**).

Se debe evitar la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A, ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel (**POSOLOGÍA / MODO DE ADMINISTRACIÓN** e **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS**).

Excipientes: el disolvente contiene alcohol 96%. Nocivo para personas alcohólicas. Se debería tener en cuenta en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedad hepática, o epilepsia.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

-Inhibidores del CYP3A: la administración repetida de ketoconazol (400 mg/día), un inhibidor potente del CYP3A, resultó en una disminución del 20% del aclaramiento de cabazitaxel correspondiente a un aumento del 25% en el ABC. Por tanto, se debe evitar la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A (ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) debido a que podría ocurrir un incremento de las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel (**POSOLOGÍA / MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

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

-Inductores del CYP3A: la administración repetida de rifampicina (600 mg/día), un inductor potente del CYP3A, resultó en un aumento del 21% del aclaramiento de cabazitaxel correspondiente a una disminución del 17% en el ABC. Por tanto, se debe evitar la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A (ej. fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) debido a que podría ocurrir una disminución de las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel (**POSOLOGÍA / MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Adicionalmente, los pacientes deben abstenerse de tomar hierba de San Juan o hipérico.

-OATP1B1:

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

-Vacunas:

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

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

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

No se recomienda el uso de cabazitaxel durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivos.

Lactancia

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado excreción de cabazitaxel y sus metabolitos en la leche. No puede excluirse el riesgo para el bebé lactante.

Cabazitaxel no se debe utilizar durante la lactancia.

Página 10 de 22

Fertilidad

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Cabazitaxel podría influenciar la capacidad para conducir y utilizar máquinas ya que puede causar fatiga y mareo. Se debe recomendar a los pacientes que no conduzcan o utilicen máquinas si experimentan estas reacciones adversas durante el tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS

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

Las reacciones adversas que se produjeron más frecuentemente (≥ 10) en todos los grados fue anemia (97,3%), leucopenia (95,6%), neutropenia (93,5%), trombocitopenia (47,4%), y diarrea (46,6%). Las reacciones adversas de grado ≥ 3 que se produjeron más frecuentemente en el grupo de cabazitaxel fueron neutropenia (81,7%), leucopenia (68,2%), anemia (10,5%), neutropenia febril (7,5%), y diarrea (6,2%). En 68 pacientes (18,3%) tratados con cabazitaxel se interrumpió el tratamiento por la aparición de reacciones adversas. La reacción adversa más frecuente que dio lugar a la interrupción de cabazitaxel fue neutropenia.

Tabla de reacciones adversas

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

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

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Todos los grados n		Grado ≥ 3 n (%)
		Muy frecuentes	Frecuentes	
Infecciones e infestaciones	Shock séptico		4 (1,1)	4 (1,1)
	Sepsis		4 (1,1)	4 (1,1)
	Celulitis		6 (1,6)	2 (0,5)
	Infección del tracto urinario		27 (7,3)	4 (1,1)
	Gripe		11 (3)	0
	Cistitis		10 (2,7)	1 (0,3)
	Infección de vías respiratorias altas		10 (2,7)	0
	Herpes zoster		5 (1,3)	0
	Candidiasis		4 (1,1)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia ^{a*}	347 (93,5)		303 (81,7)
	Anemia ^a	361 (97,3)		39 (10,5)
	Leucopenia ^a	355 (95,7)		253 (68,2)
	Trombocitopenia ^a	176 (47,4)		15 (4)
	Neutropenia febril		28 (7,5)	28 (7,5)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad		5 (1,3)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	59 (15,9)		3 (0,8)
	Deshidratación		18 (4,9)	8 (2,2)
	Hiperglucemia		4 (1,1)	3 (0,8)
	Hipopotasemia		4 (1,1)	2 (0,5)
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad		11 (3)	0
	Estado de confusión		5 (1,3)	0
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	41 (11,1)		0
	Neuropatía periférica		30 (8,1)	2 (0,5)
	Neuropatía sensorial periférica		20 (5,4)	1 (0,3)
	Mareo		30 (8,1)	0
	Cefalea		28 (7,5)	0
	Parestesia		17 (4,6)	0
	Letargia		5 (1,3)	1 (0,3)
	Hipoestesia		5 (1,3)	0
	Ciática		4 (1,1)	1 (0,3)
Trastornos oculares	Conjuntivitis		5 (1,3)	0
	Aumento de la lacrimación		5 (1,3)	0
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus		5 (1,3)	0
	Vértigo		5 (1,3)	0
Trastornos cardiacos*	Fibrilación auricular		4 (1,1)	2 (0,5)
	Taquicardia		6 (1,6)	0
Trastornos vasculares	Hipotensión		20 (5,4)	2 (0,5)
	Trombosis venosa profunda		8 (2,2)	7 (1,9)
	Hipertensión		6 (1,6)	1 (0,3)
	Hipotensión ortostática		5 (1,3)	1 (0,3)
	Sofoco		5 (1,3)	0
	Rubor		4 (1,1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	44 (11,9)		5 (1,3)
	Tos	40 (10,8)		0
	Dolor orofaríngeo		13 (3,5)	0
	Neumonía		9 (2,4)	6 (1,6)

Trastornos gastrointestinales	Diarrea	173 (46,6)		23 (6,2)	
	Náuseas	127 (34,2)		7 (1,9)	
	Vómitos	84 (22,6)		7 (1,9)	
	Estreñimiento	76 (20,5)		4 (1,1)	
	Dolor abdominal	43 (11,6)		7 (1,9)	
	Dispepsia		25 (6,7)	0	
	Dolor abdominal superior		20 (5,4)	0	
	Hemorroides		14 (3,8)	0	
	Reflujo gastroesofágico		12 (3,2)	0	
	Hemorragia rectal		8 (2,2)	2 (0,5)	
	Sequedad de boca		8 (2,2)	1 (0,3)	
	Distensión abdominal		5 (1,3)	1 (0,3)	
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	37 (10)		0
		Sequedad de boca		9 (2,4)	0
Eritema			5 (1,3)	0	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	60 (16,2)		14 (3,8)	
	Artralgia	39 (10,5)		4 (1,1)	
	Dolor en extremidades		30 (8,1)	6 (1,6)	
	Espasmos musculares		27 (7,3)	0	
	Mialgia		14 (3,8)	1 (0,3)	
	Dolor músculo esquelético de pecho		11 (3)	1 (0,3)	
	Dolor en el costado		7 (1,9)	3 (0,8)	
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda		8 (2,2)	6 (1,6)	
	Insuficiencia renal		7 (1,9)	6 (1,6)	
	Disuria		25 (6,7)	0	
	Cólico renal		5 (1,3)	1 (0,3)	
	Hematuria	62 (16,7)		7 (1,9)	
	Polaquiuria		13 (3,5)	1 (0,3)	
	Hidronefrosis		9 (2,4)	3 (0,8)	
	Retención urinaria		9 (2,4)	3 (0,8)	
	Incontinencia urinaria		9 (2,4)	0	
	Obstrucción de uréteres		7 (1,9)	5 (1,3)	
	Dolor pélvico		7 (1,9)	1 (0,3)	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	136 (36,7)		18 (4,9)	
	Astenia	76 (20,5)		17 (4,6)	
	Pirexia	45 (12,1)		4 (1,1)	
	Edema periférico		34 (9,2)	2 (0,5)	
	Inflamación de mucosas		22 (5,9)	1 (0,3)	
	Dolor		20 (5,4)	4 (1,1)	
	Dolor torácico		9 (2,4)	2 (0,5)	
	Edema		7 (1,9)	1 (0,3)	
	Escalofríos		6 (1,6)	0	
	Malestar general		5 (1,3)	0	
	Pérdida de peso		32 (8,6)	0	
	Aumento de la aspartato		4 (1,1)	0	
	Exploraciones complementarias	Aumento de las transaminasas		4 (1,1)	0

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia y acontecimientos clínicos asociados

La incidencia de neutropenia grado ≥ 3 , según los datos de laboratorio, fue del 81,7%. La incidencia de las reacciones adversas de grado ≥ 3 neutropenia clínica y neutropenia febril fueron del 21,3% y 7,5% respectivamente. La neutropenia fue la reacción adversa más frecuente que dio lugar a la interrupción del medicamento (2,4%).

Las complicaciones neutropénicas incluían infecciones neutropénicas (0,5%), sepsis neutropénica (0,8%) y shock séptico (1,1%), las cuales en algunos casos tuvieron un desenlace fatal. El uso de G-CSF ha demostrado limitar la incidencia y gravedad de la neutropenia (ver **POSOLOGÍA / MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

Trastornos cardiacos y arritmias

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

Hematuria

La frecuencia de hematuria en todos los grados fue de 20,8% con 25 mg/m² en el estudio EFC11785 (ver **FARMACODINAMIA**). Las causas de confusión como progresión de la enfermedad, instrumentación, infección o tratamiento con anticoagulante /AINE/aspirina se identificaron en casi dos tercios de los casos.

Otras anomalías de laboratorio

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

Trastornos gastrointestinales

Se ha observado colitis, enterocolitis, gastritis, enterocolitis neutropénica. También se ha notificado hemorragia gastrointestinal y perforación, ileo (ileus) y obstrucción intestinal (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Trastornos respiratorios

Se han notificado con una frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) casos de neumonía/neumonitis intersticial y enfermedad pulmonar intersticial, algunas veces mortal (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Trastornos renales y urinarios

Se ha notificado, de forma poco frecuente, cistitis debida a fenómenos de recuerdo de radiación, incluyendo cistitis hemorrágica.

Población Pediátrica

Ver **POSOLOGÍA**

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Entre los 371 pacientes tratados con cabazitaxel para cáncer de próstata, 240 pacientes tenían 65 años o más incluyendo 70 pacientes de más de 75 años. Las siguientes reacciones adversas notificadas en porcentajes $\geq 5\%$ más altos en pacientes de 65 años o más, en comparación con los pacientes jóvenes: fatiga (40,4% frente a 29,8%), neutropenia clínica (24,2% frente a 17,6%), astenia (23,8% frente a 14,5%), pirexia (14,6% frente a 7,6%), mareo (10,0% frente a 4,6%), infección del tracto urinario (9,6% frente a 3,1%) y deshidratación (6,7% frente a 1,5%), respectivamente.

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

De los 595 pacientes tratados con cabazitaxel 25 mg/m² en el estudio EFC11785 de cáncer de próstata, 420 pacientes tenían 65 años de edad o más. Las reacciones adversas notificadas en porcentajes superiores de al menos un 5% en pacientes de 65 años de edad o más comparado con pacientes jóvenes fueron diarrea (42,9% vs. 32,6%), fatiga (30,2% vs. 19,4%), astenia (22,4% vs. 13,1%), estreñimiento (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%).

Eficacia y seguridad clínica

La eficacia y seguridad de Cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona se evaluó en un ensayo clínico en fase III (estudio EFC6193), aleatorizado, abierto, internacional, multicéntrico, en pacientes con cáncer de próstata metastático resistente a la castración previamente tratados con un régimen que contenía docetaxel.

La supervivencia global (OS) fue la variable principal de la eficacia del ensayo.

Las variables secundarias incluyeron Supervivencia Libre de Progresión [SLP (definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión del tumor, progresión del Antígeno Prostático Específico (PSA), progresión del dolor, o muerte debida a cualquier causa, lo que sucediera primero), Tasa de Respuesta Tumoral basada en los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), progresión del PSA (definida como un aumento $\geq 25\%$ o $> 50\%$ en el PSA de los que no responden o de los que responden, respectivamente), respuesta del PSA (disminución del 50%, como mínimo, en los niveles séricos de PSA), progresión del dolor [evaluado utilizando la escala de Intensidad de Dolor Presente (PPI) mediante el cuestionario de McGill-Melzack y una Escala Analgésica (AS)] y respuesta al dolor (definida como una reducción de más de 2 puntos desde el nivel basal medio de PPI, sin aumento concomitante de AS, o una reducción $\geq 50\%$ del uso analgésico desde la AS media basal sin aumento concomitante del dolor).

Se aleatorizaron un total de 755 pacientes para recibir Cabazitaxel 25 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas, un máximo de 10 ciclos con 10 mg diarios vía oral de prednisona o prednisolona (n=378), o para recibir 12 mg/m² de mitoxantrona, por vía intravenosa, cada 3 semanas, un máximo de 10 ciclos, con 10 mg diarios vía oral de prednisona o prednisolona (n=377).

Este ensayo incluyó pacientes mayores de 18 años, con cáncer de próstata metastático resistente a la castración, con enfermedad medible por los criterios RECIST o no medible, con niveles incrementados de PSA o aparición de nuevas lesiones, Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG)-PS de 0 a 2. Los pacientes tenían que tener neutrófilos $>1.500/\text{mm}^3$, plaquetas $>100.000/\text{mm}^3$, hemoglobina $>10 \text{ g/dl}$, creatinina $<1,5 \times \text{LNS}$, bilirrubina total $<1 \times \text{LNS}$, AST y ALT $<1,5 \times \text{LNS}$.

Los pacientes con historial de insuficiencia cardiaca congestiva o infarto de miocardio en los últimos 6 meses, o los pacientes con arritmias cardíacas incontroladas, angina de pecho y/o hipertensión no se incluyeron en el ensayo.

Los datos demográficos, incluyendo edad, raza y ECOG-PS (de 0 a 2) se distribuyeron de forma equilibrada entre los dos brazos de tratamiento. En el grupo de Cabazitaxel, la edad media fue de 68 años, rango (46-92), y la distribución racial fue un 83,9 Caucasiana, un 6,9% Asiática/Oriental, un 5,3% Negra y un 4% Otras.

La mediana del número de ciclos fue 6 en el grupo de Cabazitaxel y 4 en el grupo de mitoxantrona. El porcentaje de pacientes que completó el tratamiento del ensayo (10 ciclos) fue un 29,4% y un 13,5% en el grupo de Cabazitaxel y en el grupo de comparación, respectivamente.

La supervivencia global fue significativamente más larga con Cabazitaxel, en comparación con mitoxantrona (15,1 meses versus 12,7 meses, respectivamente), con una reducción del 30% en el riesgo de muerte en comparación con mitoxantrona (ver tabla 3 y figura 1).

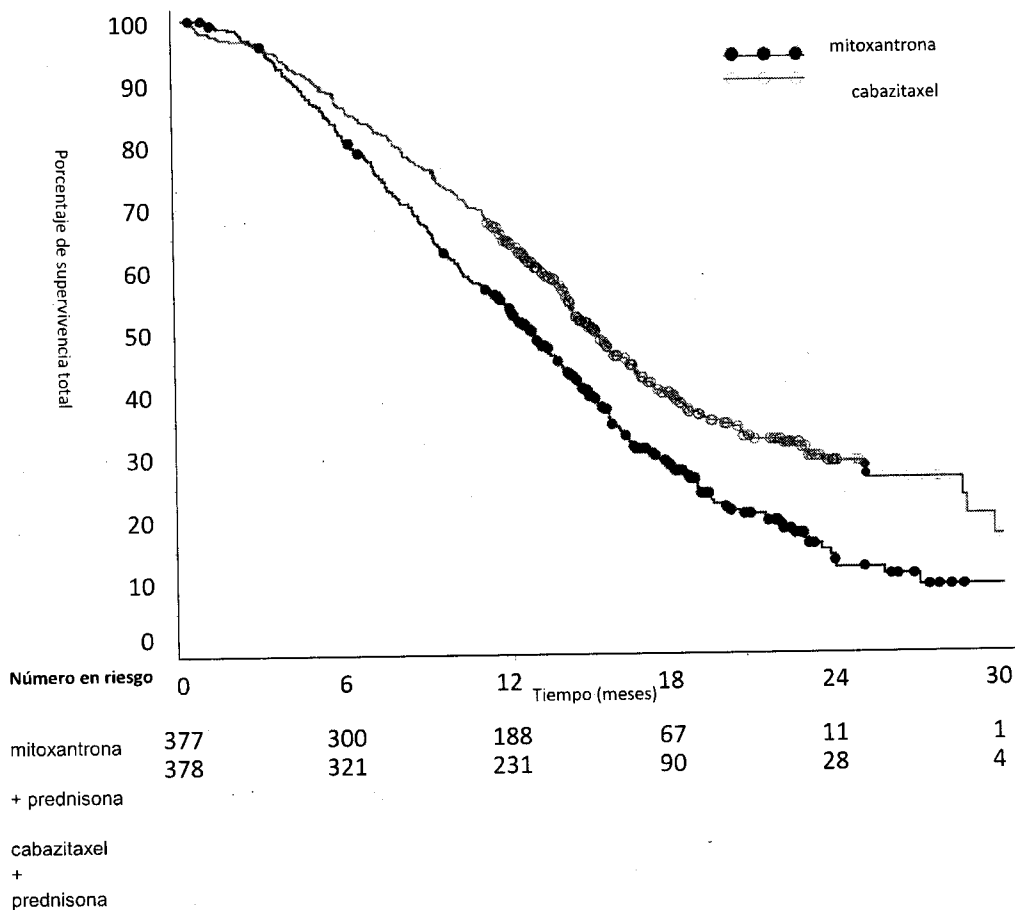
Un subgrupo de 59 pacientes recibieron dosis acumulativas de docetaxel < 225 mg/m² (29 pacientes en el brazo Cabazitaxel, 30 pacientes en el brazo mitoxantrona). No hubo diferencias significativas en la supervivencia global en este grupo de pacientes (HR (95% IC) 0,96 (0,49-1,86)).

Tabla 3 – Eficacia de Cabazitaxel en el estudio EFC6193 en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración

	Cabazitaxel + prednisona n=378	Mitoxantrona + prednisona n=377
Supervivencia global		
Número de pacientes con muertes (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
Mediana de supervivencia (meses) (95% IC)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Razón de Riesgos (HR) ¹ (95% IC)	0,70 (0,59-0,83)	
Valor de p	<0,0001	

¹ HR calculado usando el modelo Cox; una razón de riesgos menor de 1 favorece a Cabazitaxel Figura 1:

Curvas de supervivencia global de Kaplan Meier (EFC6193)



Hubo una mejora en la SLP en el brazo Cabazitaxel, en comparación con el brazo de mitoxantrona, 2,8 (2,4-3,0) meses frente a 1,4 (1,4-1,7), respectivamente, HR (95% IC) 0,74 (0,64-0,86), p<0,0001.

Hubo una tasa significativamente más alta de respuesta tumoral del 14,4% (95% IC: 9,6-19,3) en los pacientes del brazo Cabazitaxel, en comparación con un 4,4% (95% IC: 1,6-7,2) para los pacientes del brazo mitoxantrona, $p=0,0005$.

Las variables secundarias PSA fueron positivas en el brazo Cabazitaxel. La mediana de progresión de PSA fue de 6,4 meses (95% IC: 5,1-7,3) para los pacientes del brazo Cabazitaxel, comparado con 3,1 meses (95% IC: 2,2-4,4) en el brazo mitoxantrona, HR 0,75 meses (95% IC: 0,63-0,90), $p=0,0010$. La respuesta del PSA fue del 39,2% en los pacientes del brazo Cabazitaxel (95% IC: 33,9-44,5) frente al 17,8% de los pacientes del brazo mitoxantrona (95% IC: 13,7-22,0), $p=0,0002$.

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de tratamiento en la progresión del dolor y en la respuesta al dolor.

En un ensayo fase III abierto aleatorizado, internacional, multicéntrico, de no inferioridad estudio EFC11785), se aleatorizaron 1.200 pacientes con cáncer de próstata metástasico resistente a a castración, previamente tratados con una pauta terapéutica que contiene docetaxel, para recibir cabazitaxel a dosis de 25 mg/m² (n=602) o 20 mg/m² (n=598). La supervivencia global (OS) fue la variable principal de eficacia.

Este estudio alcanzó su objetivo principal demostrando la no inferioridad de cabazitaxel a 20 mg/m² comparado con 25 mg/m² (ver tabla 4). Un porcentaje estadísticamente significativo más alto de pacientes ($p<0,001$) mostró una respuesta de PSA en el grupo 25 mg/m² (42,9%) comparado con el grupo 20 mg/m² (29,5%). Se observó un riesgo estadísticamente significativo mayor de progresión de PSA en pacientes con dosis de 20 mg/m² (HR 1,195; IC del 95%: 1,025 a 1,393). No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a las otras variables secundarias (SLP, respuesta tumoral y del dolor, progresión tumoral y del dolor, y cuatro subcategorías de FACT-P).

Tabla 4 – Supervivencia global en el estudio EFC11785 en el brazo cabazitaxel 25 mg/m² versus brazo cabazitaxel 20 mg/m² (Análisis de intención de tratar) – Variable principal de eficacia

	CBZ20 + PRED n=598	CBZ25 + PRED n=602
Supervivencia global		
Número de muertes, n (%)	497 (83,1%)	501 (83,2%)
Mediana de supervivencia (IC del 95%) (meses)	13,4 (12,19 a 14,88)	14,5 (13,47 a 15,28)
Razón de Riesgos (HR) ^a		
versus CBZ25+PRED	1,024	-
UCI unilateral 98,89%	1,184	-
LCI unilateral 95%	0,922	-

CBZ20=Cabazitaxel 20 mg/m², CBZ25=Cabazitaxel 25 mg/m², PRED=Prednisona/Prednisolona

IC= intervalo de confianza, LCI (por sus siglas en inglés)=límite inferior del intervalo de confianza, UCI (por sus siglas en inglés)= límite superior del intervalo de confianza

a La razón de riesgos está estimada usando el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Una razón de riesgos < 1 indica un menor riesgo de cabazitaxel 20 mg/m² respecto a 25 mg/m².

El perfil de seguridad de cabazitaxel 25 mg/m² observado en el estudio EFC11785 fue de manera cualitativa y cuantitativa similar al observado en el estudio EFC6193. El estudio EFC11785 demostró un mejor perfil de seguridad para la dosis de cabazitaxel de 20 mg/m².

Tabla 5 – Resumen de los datos de seguridad para el brazo cabazitaxel 25 mg/m² versus brazo cabazitaxel 20 mg/m² en el estudio EFC11785

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Mediana del número de ciclos/mediana de la duración del tratamiento	6/18 semanas	7/21 semanas
Número de pacientes con reducción de dosis n (%)	De 20 a 15 mg/m ² : 58 (10,0%) De 15 a 12 mg/m ² : 9 (1,6%)	De 25 a 20 mg/m ² : 128 (21,5%) De 20 a 15 mg/m ² : 19 (3,2%) De 15 a 12 mg/m ² : 1 (0,2%)
Todos los grados de reacciones adversas^a (%)		
Diarrea	30,7	39,8
Náuseas	24,5	32,1
Fatiga	24,7	27,1
Hematuria	14,1	20,8
Astenia	15,3	19,7
Disminución del apetito	13,1	18,5
Vómitos	14,5	18,2
Estreñimiento	17,6	18,0
Dolor de espalda	11,0	13,9
Neutropenia clínica	3,1	10,9
Infección del tracto urinario	6,9	10,8
Neuropatía sensorial periférica	6,6	10,6
Disgeusia	7,1	10,6
Reacciones adversas grado ≥ 3^b (%)		
Neutropenia clínica	2,4	9,6
Neutropenia febril	2,1	9,2
Anomalías hematológicas^c (%)		
Neutropenia grado ≥ 3	41,8	73,3
Anemia grado ≥ 3	9,9	13,7
Trombocitopenia grado ≥ 3	2,6	4,2

CBZ20=Cabazitaxel 20 mg/m², CBZ25=Cabazitaxel 25 mg/m², PRED=Prednisona/Prednisolona

- a Todos los grados de reacciones adversas con una incidencia mayor del 10%
b Reacciones adversas grado ≥ 3 con una incidencia mayor del 5%
c Basado en valores de laboratorio

SOBREDOSIFICACION

No se conoce ningún antídoto para cabazitaxel. Las complicaciones anticipadas de la sobredosis podrían consistir en exacerbación de las reacciones adversas, así como supresión de la médula ósea y alteraciones gastrointestinales. En caso de sobredosis, el paciente debe mantenerse en una unidad especializada y monitorizarse estrechamente. Los pacientes deben recibir G-CSF terapéutico lo más pronto posible tras descubrir la sobredosis. Deben tomarse otras medidas sintomáticas apropiadas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

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

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

Farmacocinética:

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

Absorción: después de 1 hora de administración intravenosa de 25 mg/m² de cabazitaxel en pacientes con cáncer de próstata metastásico (n=67), la C_{máx} fue de 226 ng/ml (coeficiente de variación (CV): 107%) y se alcanzó al final de la perfusión de 1 hora (T_{máx}). El AUC medio fue 991 ng.h/ml (CV: 34%).

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

Distribución: el volumen de distribución (V_d) fue 4870 l (2640 l/m² para un paciente con un área de superficie corporal (BSA) media de 1,84 m²), en estado estacionario. In vitro, la unión de cabazitaxel a las proteínas séricas humanas fue del 89-92% y no fue saturable hasta 50.000 ng/ml, lo que cubre la concentración máxima observada en los ensayos clínicos. Cabazitaxel se une, principalmente, a la albúmina sérica humana (82,0%) y a lipoproteínas (87,9% para HDL, 69,8% para LDL y 55,8% para VLDL). In vitro, las tasas de concentración sangre-plasma en sangre humana oscilaron de 0,90 a 0,99, lo que indica que cabazitaxel se distribuyó igualmente entre la sangre y el plasma.

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

Basándose en los estudios in vitro, el riesgo potencial de inhibición por cabazitaxel en concentraciones clínicamente significativas es posible en medicamentos que son el principal sustrato del CYP3A. Sin embargo, un estudio clínico ha mostrado que cabazitaxel (25 mg/m² administrado como una perfusión única de 1 hora) no modificó los niveles plasmáticos de midazolam, un sustrato sonda del CYP3A. Por lo tanto, a dosis terapéuticas, no se espera ningún impacto clínico en pacientes en la administración conjunta de sustratos del CYP3A con cabazitaxel.

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

Cabazitaxel no inhibió in vitro las proteínas multifármaco-resistentes (MRP): MRP1 y MRP2 o los Transportadores de Cationes Orgánicos (OCT1). Cabazitaxel inhibió el transporte de P-glicoproteína

(PgP) (digoxina, vinblastina), proteínas resistentes al cáncer de mama (BCRP) (metotrexato), o los Polipéptidos Transportadores de Aniones Orgánicos OATP1B3 (CCK8) en concentraciones al menos 15 veces a las observadas a nivel clínico mientras que inhibió el transporte del OATP1B1 (estradiol-17 β -glucuronida) en concentraciones de sólo 5 veces a las observadas a nivel clínico. Por lo tanto el riesgo de interacción con sustratos de MRP, OCT1, PgP, BCRP y OATP1B3 es improbable in vivo, con la dosis de 25 mg/m². Es posible el riesgo de interacción con transportadores OATP1B1, particularmente durante la duración de la perfusión (1 hora) y hasta 20 minutos después de la finalización de la perfusión. Eliminación: tras 1 hora de perfusión intravenosa de 25 mg/m² de [14C]-cabazitaxel en pacientes, aproximadamente el 80% de la dosis administrada se eliminó en 2 semanas. Cabazitaxel se excreta principalmente en las heces, como numerosos metabolitos (el 76% de la dosis), mientras que la excreción renal de cabazitaxel y metabolitos supone menos del 4% de la dosis (2,3% como medicamento sin modificar en orina). Cabazitaxel tuvo un aclaramiento plasmático elevado, 48,5 l/h (26,4 l/h/m² para pacientes con una BSA media de 1,84 m²) y una semivida terminal larga de 95 horas.

Poblaciones especiales

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

Pacientes pediátricos: no se ha establecido la seguridad y efectividad de cabazitaxel en niños y adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia hepática: Cabazitaxel se elimina principalmente vía metabolismo hepático.

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

En 3 pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 LNS), se observó una disminución del 39% en el aclaramiento cuando se comparó con pacientes con insuficiencia hepática leve, evidenciando algún efecto de la insuficiencia hepática grave en la farmacocinética de cabazitaxel.

No se ha establecido la DMT de cabazitaxel en pacientes con insuficiencia hepática grave.

De acuerdo a los datos de seguridad y tolerancia, la dosis de cabazitaxel se debe reducir en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver **POSOLOGÍA / MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**). Cabazitaxel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Insuficiencia renal: Cabazitaxel se excreta mínimamente a través de los riñones (el 2,3% de la dosis). El análisis farmacocinético poblacional realizado en 170 pacientes que incluía 14 pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina en el intervalo de 30 a 50 ml/min.) y 59 pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina en el intervalo de 50 a 80 ml/min.) demostró que la insuficiencia renal leve o moderada no tenía efectos significativos sobre la farmacocinética de cabazitaxel. Esto fue confirmado por un estudio comparativo farmacocinético en pacientes con tumores sólidos con función renal normal (8 pacientes), insuficiencia renal moderada (8 pacientes) e insuficiencia renal grave (9 pacientes), que recibieron varios ciclos de cabazitaxel en perfusión única IV hasta 25 mg/m².

Estabilidad:

Luego de la primera dilución con el frasco de disolvente la solución deberá ser utilizada inmediatamente.

Después de la segunda dilución con solución de glucosa al 5% o cloruro de sodio 0,9% deberá ser: conservar a temperatura ambiente hasta 8 horas, y entre 2-8 °C por un periodo de tiempo no superior a 24 horas realizada en condiciones asépticas controladas. De lo contrario, administrar inmediatamente.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Hospital Dr. A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

Hospital Pedro de Elizalde (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández (011) 4808-2655

PRESENTACION:

1 frasco ampolla con 1,5 ml de cabazitaxel Glenmark solución concentrada + 1 frasco ampolla con 4,5 ml de diluyente para cabazitaxel glenmark.

**No conservar a temperatura superior a 30°C. No refrigerar.
La Solución Concentrada debe diluirse 2 veces.**

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA - NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO

ES UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social.
Certificado N°

Última revisión: mayo 2019

Elaborado en

Glenmark Generics S.A.

Calle 9 N° 593

Parque Industrial Pilar

(B1629MAX) Pilar, Bs. As., Argentina

T +54 0230-4529555

Correo electrónico: infoargentina@glenmarkpharma.com

www.glenmarkpharma.com

Dirección técnica: Alicia Gentile - Farmacéutica

M.N. 12.609



SARIC Adriana Soledad
CUIL 27299954132



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



CABAZITAXEL GLENMARK
Solución Concentrada para Infusión

PROYECTO DE ETIQUETA

**CABAZITAXEL GLENMARK
CABAZITAXEL 60mg/1,5ml**

Solución Concentrada para Infusión

Vía Endovenosa

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Composición

Cada frasco ampolla de Cabazitaxel Glenmark 60 mg/ 1,5 ml contiene:
Cabazitaxel 60,00 mg Excipientes: polisorbato 80 c.s.

Lote
Vencimiento

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social.
Certificado N°



SARIC Adriana Soledad
CUIL 27299954132



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



CABAZITAXEL GLENMARK
Solución Concentrada para Infusión

PROYECTO DE ETIQUETA

DILUYENTE PARA CABAZITAXEL GLENMARK 60mg/1,5ml

Solución Diluyente

Vía Endovenosa

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Composición

Cada frasco ampolla de diluyente de 4,5 ml para Cabazitaxel Glenmark contiene:
Alcohol 96% v/v 130,0 mg, Agua para Inyectable csp.

Lote
Vencimiento

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social.
Certificado N°



SARIC Adriana Soledad
CUIL 27299954132



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



CABAZITAXEL GLENMARK
Solución Concentrada para Infusión

PROYECTO DE ESTUCHE

CABAZITAXEL GLENMARK
CABAZITAXEL 60mg/1,5ml

Solución Concentrada para Infusión

Vía Endovenosa

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Contenido:

1 frasco ampolla con 1,5 ml de cabazitaxel Glenmark solución concentrada + 1 frasco ampolla con 4,5 ml de diluyente para cabazitaxel glenmark.

Composición

Cada frasco ampolla de Cabazitaxel Glenmark 60 mg/ 1,5 ml contiene: Cabazitaxel 60,00 mg.
Excipientes: polisorbato 80 c.s.

Cada frasco ampolla de diluyente de 4,5 ml para Cabazitaxel Glenmark contiene: Alcohol 96% v/v 130,0 mg.
Excipientes: Agua para Inyectable csp.

Posología: ver prospecto adjunto Lote
Vencimiento

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

La solución concentrada debe diluirse dos veces

Luego de la primera dilución con el frasco de disolvente la solución deberá ser utilizada inmediatamente; después de la segunda dilución con solución de glucosa al 5% o cloruro de sodio 0,9% deberá ser: conservar a temperatura ambiente hasta 8 horas y entre 2-8 °C por un periodo de tiempo no superior a 24 hs realizada en condiciones asepticas controladas. De lo contrario, administrar inmediatamente.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social.
Certificado N°

Elaborado en
Glenmark Generics S.A.
Calle 9 N° 593
Parque Industrial Pilar
(B1629MAX) Pilar, Bs. As., Argentina
T +54 0230-4529555
www.glenmarkpharma.com
Dirección técnica: Alicia Gentile – Farmacéutica
M.N. 12.609



SARIC Adriana Soledad
CUIL 27299954132



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

7 de junio de 2019

DISPOSICIÓN N° 4389

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

CERTIFICADO N° 58969

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000169-15-5

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
CABAZITAXEL 60 MG/1,5 ML - SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION	656326
ALCOHOL ETILICO 130 mg## DESISTIDA ## - SOLUCION DILUYENTE	No Corresponde



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelen
CUIL 27319639956

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1084AAD), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 24 DE MAYO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 4389

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58969

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: GLENMARK GENERICS S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 7250

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: CABAZITAXEL GLENMARK

Nombre Genérico (IFA/s): CABAZITAXEL

Concentración: 60 MG/1,5 ML

Forma farmacéutica: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 565/671
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

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

CABAZITAXEL 60 MG/1,5 ML

Excipiente (s)

POLISORBATO 80 1,56 g

Solventes: ALCOHOL 96% V/V 130.0 mg, AGUA PARA INYECTABLE / FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) TRANSPARENTE TAPON ELASTOMERICO TIPO I (BROMOBUTILO TEFLONADO)TAPA FLIP OF

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

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

Contenido por envase primario: 1 FRASCO AMPOLLA DE 1,5 ML

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO AMPOLLA CON 1,5 ML DE CABAZITAXEL GLENMARK SOLUCIÓN CONCENTRADA + 1 FRASCO AMPOLLA CON 4,5 ML DE DILUYENTE PARA CABAZITAXEL GLENMARK

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: NO REFRIGERAR

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 1 HORA

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

Otras condiciones de conservación: LUEGO DE LA PRIMERA DILUCION CON EL FRASCO DE DISOLVENTE LA SOLUCION DEBERA SER UTILIZADA INMEDIATAMENTE; Y PARA LA SEGUNDA DILUCION CON SOLUCION DE GLUCOSA

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 565/671
(C1087AAI), CABA

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

AL 5 % O CLORURO DE SODIO 0,9 % DEBERA SER: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 8 HORAS Y ENTRE 2-8 °C POR UN PERIODO DE TIEMPO NO SUPERIOR A 24 HORAS REALIZADA EN CONDICIONES ASÉPTICAS CONTROLADAS. DE LO CONTRARIO, ADMINISTRAR INMEDIATAMENTE.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01CD04

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GLENMARK GENERICS S.A. (SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN Y SOLVENTE)	0603/16	CALLE 9 N° 593, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PILAR.	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GLENMARK GENERICS S.A. (SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN Y SOLVENTE)	0603/16	CALLE 9 N° 593, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PILAR	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 565/671
(C1087AAI), CABA

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



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GLENMARK GENERICS S.A. (SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN Y SOLVENTE)	0603/16	CALLE 9 N° 593, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PILAR.	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000169-15-5



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

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