

## DISPOSICIÓN N° 11830



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

BUENOS AIRES, 24 DE OCTUBRE DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000239-15-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.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).

## DISPOSICIÓN N° 11830



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

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

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN 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:

## DISPOSICIÓN N° 11830



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.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 CECALTER y nombre/s genérico/s CABAZITAXEL , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION03.PDF / 0 - 15/06/2016 16:07:10, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF / 0 - 15/06/2016 16:07:10, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 15/06/2016 16:07:10, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 15/06/2016 16:07:10, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 15/06/2016 16:07:10 .

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

## DISPOSICIÓN N° 11830



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000239-15-5



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



## **CECALTER®**

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

Solución concentrada para infusión

REQUIERE 2 DILUCIONES

INFUSIÓN I.V. SÓLO DESPUÉS DE LA SEGUNDA DILUCIÓN

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

**Lea esta guía de CECALTER® detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

#### **1. ¿Qué es CECALTER® y para qué se utiliza?**

El nombre de su medicamento es **CECALTER®**. Pertenece a un grupo de medicamentos llamados "taxanos", utilizados para tratar el cáncer.

**CECALTER®** 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 empezar a utilizar CECALTER®?**

**No use CECALTER® si:**

- Es alérgico (hipersensible) a Cabazitaxel, a otros taxanos o a cualquiera de los demás componentes de la formulación incluyendo Polisorbato 80.
- El número de sus glóbulos blancos es muy bajo (número de neutrófilos menor o igual a  $1500/\text{mm}^3$ )
- Presenta insuficiencia hepática severa.
- Recientemente ha sido o será vacunado contra la fiebre amarilla. Se debe evitar la vacunación con una vacuna de microorganismos vivos atenuados en los pacientes tratados con Cabazitaxel. Las vacunas con microorganismos muertos o inactivados se pueden administrar, sin embargo, su respuesta puede verse disminuida.

No debe recibir **CECALTER®** si presenta alguna de las circunstancias anteriores. Si no está seguro, consulte a su médico antes de recibir **CECALTER®**.

#### **Advertencias y precauciones**

Antes de iniciar el tratamiento con **CECALTER®** le harán un análisis de sangre para comprobar que tiene suficientes células sanguíneas y que sus riñones e hígado funcionan adecuadamente para recibir **CECALTER®**.



### **Bajos niveles de glóbulos blancos**

Los niveles de glóbulos blancos pueden hacer que adquiera infecciones serias y pueden provocar la muerte. Las personas de 65 años o más 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 **CECALTER®**.

Además, su médico podrá reducir su dosis de **CECALTER®**, modificar la frecuencia en que usted la recibe o interrumpir **CECALTER®** hasta tanto decida que usted tiene suficientes glóbulos blancos. Su médico podrá 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.

### **Reacciones alérgicas severas**

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

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

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

### **Síntomas gastrointestinales**

Cuando usted recibe **CECALTER®** pueden presentarse vómitos y diarrea. Los vómitos y la diarrea severos con **CECALTER®** 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 **CECALTER®**. Informe a su médico si presenta vómitos o diarrea. Su médico prescribirá medicamentos para evitar o tratar los vómitos y la diarrea con **CECALTER®**, 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 **CECALTER®**, 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 tiene:

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

### **Arritmias cardíacas**

Han sido reportadas con mayor frecuencia, taquicardia y fibrilación auricular.

### **Informe a su médico inmediatamente si:**

- Tiene fiebre, tos, dolores musculares y/o sensación de ardor al orinar. Durante el tratamiento con **CECALTER®** es más probable que disminuya la cantidad de sus glóbulos blancos. El médico controlará su sangre y 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 podrían poner en peligro la vida. El primer signo de infección podría ser fiebre, por lo que si tiene fiebre, informe a su médico inmediatamente.

- Tiene sensación de insensibilidad, hormigueo, ardor o disminución de las sensaciones en manos y pies.
- Tiene algún problema de sangrado en el intestino o cambios en el color de sus heces o dolor de estómago. Si el sangrado o el dolor son graves, su médico interrumpirá su tratamiento con **CECALTER®**, ya que **CECALTER®** podría incrementar el riesgo de sangrado o desarrollo de perforaciones en la pared intestinal.
- Aparecen problemas de hígado durante el tratamiento.

Si presenta cualquiera de las circunstancias anteriores, informe a su médico inmediatamente. Su médico podría reducir la dosis de **CECALTER®** o interrumpir el tratamiento.

Informe a su médico antes de recibir **CECALTER®** si:

- Tuvo reacciones alérgicas en el pasado
- Tuvo problemas renales o hepáticos
- Tiene más de 65 años de edad
- Tienen alguna otra condición médica
- Si es mujer y
  - Está embarazada o tiene previsto estarlo, **CECALTER®** puede dañar el bebé por nacer. Hable con su médico acerca de la mejor forma en que puede prevenir el embarazo mientras recibe **CECALTER®**.
  - Está en período de lactancia o si lo tiene previsto. No se sabe si **CECALTER®** pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si recibirá **CECALTER®** o si amamantará. No debe hacer ambas cosas a la vez.

#### Uso de **CECALTER®** con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, ya que algunos medicamentos pueden afectar la eficacia de **CECALTER®** o **CECALTER®** 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 sangre)
- valsartan (para la hipertensión)
- repaglinida (para diabetes)

Mientras esté en tratamiento con **CECALTER®** consulte con su médico antes de vacunarse.

#### Embarazo, lactancia y fertilidad

Use preservativos en sus relaciones sexuales si su pareja está o pudiera quedar embarazada. **CECALTER®** podría estar presente en su semen y afectar al feto. Se recomienda no concebir un hijo durante y hasta 6 meses después del tratamiento, y solicitar información sobre la conservación del esperma antes del tratamiento, ya que **CECALTER®** podría alterar la fertilidad masculina.

**CECALTER®** no se debe usar en mujeres embarazadas o en edad fértil que no utilicen anticonceptivos.



**CECALTER®** no se debe utilizar durante la lactancia.

#### **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.

#### **CECALTER® contiene alcohol**

Este medicamento contiene un 13% V/V de alcohol etílico, equivalente a 14 ml de cerveza o 6 ml de vino. Este medicamento 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 utilizar CECALTER®?**

#### **Instrucciones de uso**

Antes de recibir **CECALTER®** le administrarán medicamentos antialérgicos para reducir el riesgo de reacciones alérgicas.

- **CECALTER®** será administrado por un médico o una enfermera.
- **CECALTER®** debe prepararse (diluirse) antes de administrarse.
- **CECALTER®** se administrará en el hospital mediante un goteo (infusión) 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. Si se olvida de tomar la prednisona o prednisolona o si no la toma de acuerdo con el cronograma, asegúrese de informar a su médico.

#### **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<sup>2</sup>) y decidirá la dosis que debe recibir.

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

### **4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de CECALTER®?**

Al igual que todos los medicamentos, **CECALTER®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presentan. Su médico comentará esto con usted y le explicará los potenciales riesgos y beneficios 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 persistente, fiebre o 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 se le presenta alguna de las circunstancias anteriores, comuníquese inmediatamente a su médico.

#### **Otros efectos adversos incluyen:**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Reducción del número de células sanguíneas rojas (anemia) o blancas (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 digestivas 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 en las articulaciones
- Sangre en la orina
- Cansancio, debilidad o falta de energía

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- 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 presión arterial
- Malestar de estómago, acidez o eructos
- Dolor estomacal
- Hemorroides
- Espasmos musculares
- Orinar con frecuencia o con dolor
- Incontinencia urinaria
- Problemas o alteración de los riñones
- Úlceras en la boca o en labios
- Infecciones o riesgo de infecciones
- Concentración de azúcar en sangre elevada
- Concentración de potasio en sangre baja
- 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 del corazón rápidos o irregulares
- 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

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en esta guía.

#### 5. Sobredosificación con CECALTER®

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, deberá permanecer en una unidad especializada y ser monitoreado de cerca.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

#### 6. Conservación de CECALTER®

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

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la etiqueta de los frascos ampolla. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar a temperatura menor a 25°C. No refrigerar.

La segunda dilución debe realizarse inmediatamente (dentro de los 30 minutos posteriores a la primera dilución).

La solución final para infusión debe usarse dentro de las 8 horas posteriores a la preparación a temperatura ambiente (incluyendo la infusión de 1 hora) o dentro de un total de 24 horas si se conserva a 2°C-8°C (incluyendo la infusión de 1 hora)

#### 7. Información adicional de CECALTER®

##### Composición de CECALTER®

- El principio activo es Cabazitaxel. Un ml de solución concentrada contiene 40 mg de Cabazitaxel (como dihidrato). Cada frasco ampolla de solución concentrada contiene 60 mg de Cabazitaxel (como dihidrato).
- Los demás componentes de la solución concentrada son: Polisorbato 80 y Ácido cítrico anhidro.
- Los componentes del diluyente son: Alcohol etílico y Agua para inyectable.

##### Presentación de CECALTER®

**CECALTER® / CABAZITAXEL 60 mg/1,5 ml:** Envase conteniendo un frasco ampolla de solución concentrada de 1,5 ml y un frasco ampolla de diluyente de 4,5 ml.

*Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: [infofv@tuteur.com.ar](mailto:infofv@tuteur.com.ar) o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:*

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>*

*o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234*

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**



---

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°**

**Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.**

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.**

**Elaborado en: Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.**



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Presidencia

**CECALTER®**

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

Solución concentrada para infusión

REQUIERE 2 DILUCIONES

INFUSIÓN I.V. SÓLO DESPUÉS DE LA SEGUNDA DILUCIÓN

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

**COMPOSICIÓN**

*Cada frasco ampolla con 1,5 ml de solución concentrada contiene:* Cabazitaxel (como dihidrato) 60 mg, Polisorbato 80 y Ácido cítrico anhidro.

*Cada frasco ampolla con diluyente para la primera dilución contiene:* Alcohol etílico 573,3 mg y Agua para inyectable c.s.p. 4,5 ml.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente antineoplásico. Taxano.  
Código ATC: L01CD04

**INDICACIONES**

**CECALTER®** 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 (Ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

**Mecanismo de acción**

Cabazitaxel es un inhibidor de los microtúbulos. Cabazitaxel se une a la tubulina y promueve su acoplamiento a los microtúbulos mientras, simultáneamente, inhibe su desacoplamiento. Esto conduce a la estabilización de los microtúbulos, lo que resulta en la inhibición de las funciones celulares mitóticas y de interfase.

**Efectos farmacodinámicos**

Cabazitaxel demostró un amplio espectro de actividad antitumoral frente a tumores humanos avanzados implantados 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 con tumores sólidos con dosis que oscilaron entre 10 a 30 mg/m<sup>2</sup>, semanalmente o cada 3 semanas.

Absorción

En un análisis farmacocinético poblacional, después de una dosis endovenosa de Cabazitaxel de 25 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas, la C<sub>max</sub> promedio en pacientes con cáncer de próstata metastásico fue de 226 ng/ml (Coeficiente de Variación (CV): 107%) y se alcanzó al finalizar la infusión de 1 hora (T<sub>max</sub>): El Área Bajo la Curva (ABC) promedio en los pacientes con cáncer de próstata metastásico fue 991 ng.h/ml (CV: 34%).

No se observó una desviación importante en la proporcionalidad de la dosis de 10 a 30 mg/m<sup>2</sup>, en pacientes con tumores sólidos avanzados.

### Distribución

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

*In vitro*, la unión de Cabazitaxel a las proteínas séricas humanas fue del 89-92% y no fue saturable hasta 50000 ng/ml, que cubren la concentración máxima observada en los ensayos clínicos. Cabazitaxel se une, principalmente, a la albúmina sérica humana (82%) y a las lipoproteínas (88% para HDL, 70% para LDL y 56% para VLDL). La relación entre la concentración sanguínea y la plasmática *in vitro*, en sangre humana osciló entre 0,90 a 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%-90%). Cabazitaxel es el principal compuesto circulante en el plasma humano. Se detectaron siete metabolitos en plasma (incluyendo 3 metabolitos activos derivados de O-desmetilación), de los cuales el principal representa el 5% de la exposición a Cabazitaxel.

Se excretan alrededor de 20 metabolitos de Cabazitaxel por orina y heces humanas.

Basándose en los estudios *in vitro*, el riesgo potencial de inhibición por Cabazitaxel a concentraciones clínicamente significativas es posible en medicamentos que son el principal sustrato de CYP3A. Cabazitaxel no inhibe otras enzimas CYP. Además, Cabazitaxel no indujo isoenzimas CYP (CYP1A, CYP2C y CYP3A) *in vitro*.

Sin embargo, un estudio clínico ha mostrado que Cabazitaxel (25 mg/m<sup>2</sup> administrado como una infusión única de 1 hora) no modificó los niveles plasmáticos de midazolam, un sustrato de prueba de CYP3A. Por tanto, a dosis terapéuticas, no se espera ningún impacto clínico en pacientes en la administración conjunta de sustratos de CYP3A con Cabazitaxel.

### Eliminación

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

En un análisis farmacocinético poblacional, Cabazitaxel tuvo un clearance plasmático, 48,5 l/h (CV: 39%; 26,4 l/h/m<sup>2</sup> para pacientes con una ASC media de 1,84 m<sup>2</sup>), en pacientes con cáncer de próstata metastásico. Luego de una infusión endovenosa de una hora, las concentraciones plasmáticas de Cabazitaxel pueden describirse mediante un modelo farmacocinético tricompartmental con vidas medias  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  de 4 minutos, 2 horas y 95 horas respectivamente.

### **Insuficiencia renal**

Cabazitaxel se excreta mínimamente a través de los riñones (2,3% de la dosis). El análisis farmacocinético poblacional realizado en 170 pacientes que incluyó 14 pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina entre 30 y 50 ml/min) y 59 pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina entre 50 y 80 ml/min) demostró 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 pacientes) e insuficiencia renal grave (9 pacientes), que recibió varios ciclos de Cabazitaxel en una sola infusión intravenosa de hasta 25 mg/m<sup>2</sup>.

### **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 ≤ 1,5 veces el LSN o AST > 1,5 x LSN) o moderada (niveles plasmáticos de bilirrubina total > 1,5 a ≤ 3,0 veces el LSN) en la farmacocinética de Cabazitaxel. La dosis máxima tolerada de Cabazitaxel (DMT) fue de 20 y 15 mg/m<sup>2</sup>, 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 **PRECAUCIONES - Uso en poblaciones especiales**). 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 clearance de Cabazitaxel, que correspondió a un incremento del 25% de la ABC (área bajo la curva). La administración concomitante de aprepitant, un inhibidor moderado de CYP3A, no tuvo efecto sobre el clearance 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 clearance de Cabazitaxel, correspondiendo a una disminución del 17% en la ABC.

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

*In vitro*, Cabazitaxel no inhibió las proteínas 1 ó 2 de resistencia a múltiples fármacos (MRP1 y MRP2) ni el Transportador de Catión Orgánico (OCT1). *In vitro*, Cabazitaxel inhibió el transporte de la glicoproteína P (gp-P), la Proteína de Resistencia del Cáncer de Mama (BCRP, por su sigla en inglés) y los Polipéptidos de Transporte de Anión Orgánico (OATP1B3)(CCK8) a concentraciones de, por lo menos 17 veces la que se observó en condiciones clínicas mientras que inhibe el transporte de OATP1B1 (Estradiol-17β-glucuronide) en concentraciones de tan sólo 5 veces lo que se observó en la práctica clínica. Por lo tanto, el riesgo *in vivo* de Cabazitaxel de inhibir a los sustratos de MRPs, OCT1, P-gp y OATP1B3 es poco probable a una dosis de 25 mg/m<sup>2</sup>.

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

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

#### **Efecto en el electrocardiograma**

En un ensayo multicéntrico, abierto, de un solo grupo, 94 pacientes evaluables con tumores sólidos recibieron Cabazitaxel a una dosis de 25 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. Evaluaciones durante el ciclo 1 el día 1 hasta las 24 horas no mostraron > 10 ms en el intervalo medio QTc desde el inicio. Sin embargo, un pequeño aumento en el intervalo medio QTc (por ejemplo, < 10ms), debido a Cabazitaxel no puede ser excluido debido a limitaciones en el diseño del estudio.

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

#### **Información general sobre la dosis**

- La dosificación individual de **CECALTER®** debe basarse en el cálculo del ASC y es de 25 mg/m<sup>2</sup>, administrados como una infusión endovenosa de una hora, cada tres semanas en combinación con prednisona o prednisolona oral 10 mg administrados diariamente durante el tratamiento con **CECALTER®**.
- Se recomienda premedicación antes del tratamiento.
- **CECALTER®** debe administrarse bajo supervisión de un médico experimentado en el uso de medicamentos antineoplásicos. El manejo apropiado de las complicaciones, es posible sólo cuando estén disponibles instalaciones de diagnóstico y tratamiento adecuadas.
- El frasco ampolla de uso único para la inyección de **CECALTER®** requiere dos diluciones antes de ser administradas.
- No utilizar envases de infusión de PVC ni equipos de infusión de poliuretano para la preparación y administración de la solución de infusión de **CECALTER®**.

### Premedicación

Se recomienda la medicación previa al tratamiento.

El régimen de premedicación recomendado debe aplicarse al menos 30 minutos antes de cada administración de **CECALTER®**, con los siguientes medicamentos por vía endovenosa para reducir el riesgo y/o la gravedad de la hipersensibilidad:

- Antihistamínicos (dexclorfeniramina 5 mg o difenhidramina 25 mg o equivalente)
- Corticosteroides (dexametasona 8 mg o equivalente)
- Antagonistas H2 (ranitidina 50 mg o equivalente) (Ver **PRECAUCIONES**).

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

### Modificaciones de las dosis

La dosis de **CECALTER®** debe reducirse a 20 mg/m<sup>2</sup> si el paciente experimenta las siguientes reacciones adversas.

**Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas en pacientes tratados con CECALTER®.**

Reacciones adversas	Modificación de la dosis
Neutropenia de grado $\geq 3$ (más de 1 semana) a pesar del tratamiento adecuado incluyendo G-CSF	Retrasar el tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea $> 1500$ células/mm <sup>3</sup> , a continuación reducir la dosis de <b>CECALTER®</b> de 25 mg/m <sup>2</sup> a 20 mg/m <sup>2</sup> . 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 <sup>3</sup> , a continuación reducir la dosis de <b>CECALTER®</b> de 25 mg/m <sup>2</sup> a 20 mg/m <sup>2</sup> . Usar G-CSF para profilaxis secundaria.
Diarrea grado $\geq 3$ o diarrea persistente a pesar del tratamiento apropiado, incluyendo reconstitución de líquidos y electrolitos	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución, a continuación reducir la dosis de <b>CECALTER®</b> de 25 mg/m <sup>2</sup> a 20 mg/m <sup>2</sup> .
Neuropatía periférica grado $> 2$	Retrasar el tratamiento hasta mejoría, y luego considerar una reducción de la dosis de <b>CECALTER®</b> .

El tratamiento debe discontinuarse si un paciente continúa experimentando cualquiera de las reacciones anteriores con 20 mg/m<sup>2</sup>.

### Poblaciones especiales

#### Población pediátrica

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

#### 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 **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  $\leq 1,5$  veces el Límite Superior Normal (LSN) o AST  $> 1,5$  veces el LSN), deben reducir la dosis de **CECALTER®** a  $20 \text{ mg/m}^2$ . La administración de **CECALTER®** 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  $15 \text{ mg/m}^2$ , la dosis máxima tolerada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (niveles plasmáticos de bilirrubina total  $> 1,5$  a  $\leq 3,0$  veces el LSN), para recomendar esta dosis a esta población (Ver **PRECAUCIONES - Uso en poblaciones especiales**).
- **CECALTER®** no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática severa (niveles plasmáticos de bilirrubina total  $> 3$  veces el LSN) (Ver **PRECAUCIONES - Uso en poblaciones especiales**).

#### Pacientes con insuficiencia renal

Cabazitaxel se excreta mínimamente a través del riñón. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve que no requieren hemodiálisis. Los pacientes que presentan insuficiencia renal terminal (clearance  $< 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ), por su condición y por la escasa cantidad de información disponible, deben ser tratados con precaución y monitoreados cuidadosamente durante el tratamiento (Ver **PRECAUCIONES - Uso en poblaciones especiales**).

#### 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 **CECALTER®** de un 25 % (ver **PRECAUCIONES**).

#### **Modo de administración.**

**Requiere 2 Diluciones.**

**Administrar por infusión I.V. sólo después de la segunda dilución.**

**CECALTER®** 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 **CECALTER®**, teniendo en cuenta el uso de dispositivos para contención, equipos de protección personal (por ejemplos guantes) y procedimientos de preparación.

En caso de que la inyección de **CECALTER®** con la primera dilución o con la segunda dilución (final) entrará en contacto con la piel, lavar inmediatamente y por completo con abundante agua y jabón.

En caso de que la inyección de **CECALTER®** con la primera dilución o con la segunda dilución (final) para infusión entrara en contacto con las mucosas, lavar inmediatamente y por completo con agua.

**CECALTER®** 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 de PVC ni equipos de infusión de poliuretano para la preparación y administración de la solución para infusión de **CECALTER®**.**

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

#### **Pasos para la preparación**

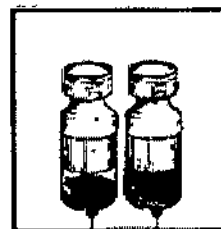
Leer esta sección completa atentamente antes de mezclar y diluir. **CECALTER®** requiere dos diluciones antes de la administración. Por favor, seguir las instrucciones de preparación que se suministran a continuación.

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



**Etapa 1: Dilución inicial de la solución concentrada para infusión, con el diluyente proporcionado.**

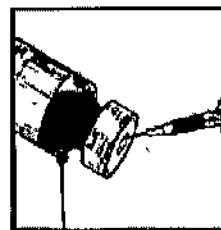
Etapa 1.1: Inspeccionar el frasco ampolla de la solución concentrada de **CECALTER®** y el diluyente proporcionado. La solución concentrada debe ser transparente.



Frasco ampolla de la solución concentrada (60 mg/1,5 ml)

Frasco ampolla del diluyente

Etapa 1.2: Utilizando una jeringa provista de una aguja fija, extraer de forma aséptica el contenido **completo** del diluyente proporcionado invirtiendo parcialmente el frasco ampolla.

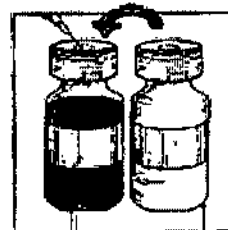


Frasco ampolla del diluyente

Etapa 1.3: Inyectar el contenido **completo** en el correspondiente frasco ampolla de **CECALTER®**, correspondiente a la solución concentrada.

Para limitar lo más posible la formación de espuma al inyectar el diluyente, dirigir la aguja hacia la pared interior del frasco ampolla de solución concentrada e inyectar lentamente.

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



Mezcla solución concentrada-diluyente 10 mg/ml

Frasco ampolla del diluyente

Etapa 1.4: Retirar la jeringa y la aguja y mezclar manualmente y suavemente, mediante inversiones repetidas, hasta obtener una solución transparente y homogénea. Esto podría llevar aproximadamente 45 segundos.



Mezcla solución concentrada-diluyente 10 mg/ml

Etapa 1.5: Dejar reposar la solución durante aproximadamente 5 minutos y a continuación comprobar que sea homogénea y transparente.

Es normal que persista la espuma pasado este tiempo.



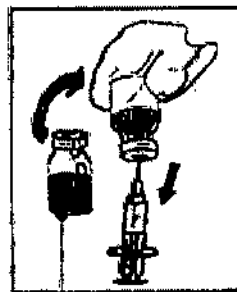
Mezcla solución concentrada-diluyente 10 mg/ml

Esta mezcla solución concentrada-diluyente resultante contiene 10 mg/ml de Cabazitaxel (al menos 6 ml de volumen liberado). La segunda dilución se debe realizar inmediatamente (dentro de los 30 minutos posteriores a la primera dilución) como se detalla en la **Etapa 2**.

Podría ser necesario más de un frasco ampolla de mezcla solución concentrada-diluyente para administrar la dosis prescrita.

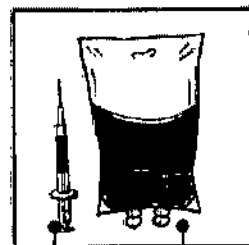
**Etapa 2: Segunda dilución (final) para infusión**

Etapa 2.1: De forma aséptica extraer la cantidad requerida de mezcla solución concentrada-diluyente (10 mg/ml de Cabazitaxel), con una jeringa graduada provista de una aguja fija. Como ejemplo, una dosis de 45 mg de CECALTER® requeriría 4,5 ml de la mezcla de solución concentrada-diluyente preparada en la **Etapa 1**. Como puede seguir habiendo espuma en la pared del frasco ampolla 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 solución concentrada-diluyente  
10 mg/ml

Etapa 2.2: Inyectar en un envase estéril sin PVC y/o poliuretanos ya sea con solución de dextrosa al 5% o solución de cloruro de sodio 0,9% para infusión. La concentración de la solución para infusión debe estar entre 0,10 mg/ml y 0,26 mg/ml.

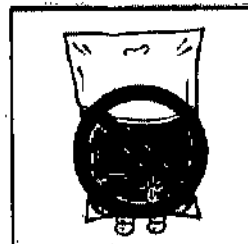


Cantidad requerida de mezcla solución concentrada-diluyente	Solución de glucosa al 5% o solución de cloruro de sodio 0,9% para infusión
---	---

Etapa 2.3: Retirar la jeringa y mezclar el contenido de la bolsa o botella de infusión manualmente, mediante movimiento de balanceo.



Etapa 2.4: Al igual que todos los productos parenterales, la solución para infusión resultante se debe inspeccionar visualmente antes de usarla. Se deben desechar las soluciones que contengan precipitado.



La solución final de **CECALTER®** para infusión debe administrarse vía endovenosa como una infusión 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 **CECALTER**<sup>®</sup> para infusión debe utilizarse inmediatamente. Sin embargo, el tiempo de almacenamiento durante el uso puede ser mayor bajo condiciones específicas, es decir 8 horas bajo condición ambiente (incluyendo la infusión de una hora) o por un total de 24 horas si se conserva a 2-8°C (incluyendo la infusión de una hora).

### CONTRAINDICACIONES

**CECALTER**<sup>®</sup> no debe utilizarse en pacientes con:

- Recuento de neutrófilos  $\leq 1500/\text{mm}^3$
- Antecedentes de hipersensibilidad severa a Cabazitaxel, polisorbato o a cualquier otro componente de la fórmula.
- Compromiso hepático severo (Bilirrubina total  $\geq 3 \times$  Límite 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 Cabazitaxel<sup>®</sup>. No administrar Cabazitaxel<sup>®</sup> si los recuentos de neutrófilos son  $\leq 1500$  células/ $\text{mm}^3$ .**
- **Puede ocurrir hipersensibilidad severa que puede incluir erupciones cutáneas/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Discontinuar Cabazitaxel inmediatamente si ocurren reacciones severas y administrar el tratamiento apropiado.**

### Supresión de la médula ósea

Puede producirse una supresión de la médula ósea, manifestada como neutropenia, anemia, trombocitopenia o pancitopenia (ver información adicional a continuación 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 Cabazitaxel. 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.

La neutropenia es el evento adverso más común de Cabazitaxel. El monitoreo semanal de recuento sanguíneo completo es esencial durante 1 ciclo y antes de cada ciclo de tratamiento de allí en adelante para que la dosis pueda ajustarse, en caso de ser necesario (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

No se debe usar Cabazitaxel en pacientes con recuento de neutrófilos  $\leq 1500/\text{mm}^3$  (ver **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 Cabazitaxel debe reducirse (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Los pacientes pueden reiniciar el tratamiento con Cabazitaxel solamente cuando los recuentos de neutrófilos se recuperen a un nivel  $> 1500/\text{mm}^3$  (ver **CONTRAINDICACIONES**).

#### Reacciones de hipersensibilidad

Todos los pacientes deben ser premedicados antes del inicio de la infusión de Cabazitaxel (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Los pacientes deben ser observados atentamente para detectar si presentan reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera y segunda

infusión. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir unos pocos minutos después del inicio de la infusión de Cabazitaxel, por lo tanto, deben estar disponibles instalaciones y equipos para el manejo de la hipotensión y el broncoespasmo. Pueden ocurrir reacciones severas de hipersensibilidad que incluyen erupciones cutáneas/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Las reacciones severas de hipersensibilidad requieren la discontinuación inmediata de la infusión de Cabazitaxel y terapia apropiada. Los pacientes con antecedentes de reacciones severas de hipersensibilidad no deben ser medicados nuevamente con Cabazitaxel (ver **CONTRAINDICACIONES**).

#### **Síntomas gastrointestinales**

En ocasiones, pueden ocurrir náuseas, vómitos y diarrea severa. En 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  $\geq 3$  (ver **POSOLÓGIA Y 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, íleo, 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 (ver **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**

En el estudio clínico aleatorizado se reportó insuficiencia renal, incluyendo cuatro casos con desenlace fatal. La mayoría de los casos ocurrieron en asociación con sepsis, deshidratación severa debido a diarrea, vómitos o uropatía obstructiva (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Algunas de las muertes debidas a insuficiencia renal no tuvieron una etiología clara. Deben adoptarse medidas apropiadas para identificar las causas de insuficiencia renal y tratarlas agresivamente. La función renal debe ser monitoreada.

#### **Arritmias cardíacas**

Se han reportado arritmias cardíacas, con mayor frecuencia taquicardia y fibrilación auricular (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

#### **Pacientes de edad avanzada**

En el estudio clínico aleatorizado, 3 de 131 pacientes  $< 65$  años de edad (2%) y 15 de 240  $\geq 65$  años de edad (6%) murieron por causas diferentes a la progresión de la enfermedad dentro de los 30 días de la última dosis de Cabazitaxel. Es más probable que los pacientes  $\geq 65$  años de edad experimenten ciertas reacciones adversas, incluyendo neutropenia y neutropenia febril (ver **REACCIONES ADVERSAS Y PRECAUCIONES - Uso en poblaciones especiales**).

#### **Insuficiencia Hepática**

Cabazitaxel se metaboliza extensamente por el hígado.

CECALTER® está contraindicado en pacientes con afección hepática severa (niveles plasmáticos de bilirrubina  $\geq 3$  veces por encima del límite superior normal) (ver **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 (ver **PRECAUCIONES - Uso en poblaciones especiales e interacciones medicamentosas**).

#### **Interacciones medicamentosas**

El metabolismo de Cabazitaxel es modificado por la administración concomitante de compuestos que 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 (ver *Uso en poblaciones especiales*).**

**La coadministración de Cabazitaxel con potentes inductores de CYP3A debería ser evitada ya que pueden disminuir la exposición al mismo (ver *Uso en poblaciones especiales*).**

*In vitro*, se ha demostrado que Cabazitaxel también inhibe las proteínas de transporte del anión orgánico transportador de polipéptidos OATP1B1. El riesgo de interacción con sustratos de OATP1B1 (por ejemplo estatinas, valsartán, repaglinida) es posible sobre todo durante la duración de la infusión (1 hora) y hasta 20 minutos después del final de la infusión, y puede conducir a un aumento de la exposición de sustratos de OATP1B1.

Prednisona o prednisolona administradas a 10 mg diarios no afectaron la farmacocinética de 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 especiales**

##### **Embarazo**

##### **Embarazo: Categoría D**

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 Cabazitaxel.

Cabazitaxel puede provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados de Cabazitaxel 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. Cabazitaxel cruza la barrera placentaria, no está recomendado durante el embarazo. 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 hembras durante la organogénesis a una dosis de 0,16 mg/kg/día (aproximadamente 0,02-0,06 veces la  $C_{m\acute{a}x}$  de la dosis recomendada en humanos en pacientes con cáncer) ocasionó toxicidad materna y embriofetal consistente en aumento de la pérdida posimplantación, embriofetalidad 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  $C_{m\acute{a}x}$  a la DMRH).

La exposición *in útero* 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 Cabazitaxel.

#### **Madres en período de lactancia**

Cabazitaxel o los metabolitos de Cabazitaxel se excretan a través de la leche materna de animales lactantes. Se desconoce 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 Cabazitaxel, debe adoptarse una decisión con respecto a discontinuar la lactancia o discontinuar el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre. Cabazitaxel no debe ser usado durante la lactancia.

#### **Uso pediátrico**

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Cabazitaxel 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 Cabazitaxel 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 ( $\geq 65$  años 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 (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

#### **Insuficiencia Renal**

No se realizó ningún estudio con Cabazitaxel en insuficiencia renal. En un análisis farmacocinético poblacional, no se observó diferencia significativa en el clearance en pacientes con compromiso leve del clearance de creatinina ( $50 \text{ ml/min} \leq \text{Clcr} < 80 \text{ ml/min}$ ). Existe limitada información en pacientes con insuficiencia renal moderada ( $30 \text{ ml/min} \leq \text{Clcr} < 50 \text{ ml/min}$ ) y en pacientes con insuficiencia renal severa ( $\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$ ) o enfermedad renal en estadio terminal (ver **FARMACOCINÉTICA**). En consecuencia se debe actuar con precaución en estos pacientes y los mismos deben ser cuidadosamente monitoreados durante el tratamiento (ver **POSOLOGÍA Y 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. Los pacientes con compromiso de la función hepática severa no deben recibir Cabazitaxel (ver **CONTRAINDICACIONES**).

#### **Excipientes**

El diluyente contiene 573,3 mg de alcohol etílico, equivalente a 14 ml de cerveza o 6 ml de vino. Nocivo para personas alcohólicas. A tener en cuenta en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.

### **REACCIONES ADVERSAS**

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

- Neutropenia (ver **ADVERTENCIAS**).
- Reacciones de hipersensibilidad (ver **ADVERTENCIAS**).
- Síntomas gastrointestinales (ver **ADVERTENCIAS**)
- Insuficiencia renal (ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**)

### Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, los índices de reacciones adversas observadas 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 Cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona se evaluó en 371 pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas en un estadio 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 Cabazitaxel y en 3 pacientes (<1%) tratados con mitoxantrona. Las reacciones adversas fatales más frecuentes en pacientes tratados con Cabazitaxel 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 Cabazitaxel. Otras reacciones adversas fatales en los pacientes tratados con Cabazitaxel incluyeron fibrilación ventricular, hemorragia cerebral y disnea.

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 10\%$ ) de grado 1-4 fueron anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, diarrea, cansancio, náuseas, vómitos, estreñimiento, astenia, dolor abdominal, hematuria, dolor de espalda, anorexia, neutropenia periférica, fiebre, disnea, disgeusia, tos, artralgia y alopecia.

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 5\%$ ) de grado 3-4 en pacientes que recibieron Cabazitaxel 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 Cabazitaxel 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 Cabazitaxel fueron neutropenia e insuficiencia renal. Se informaron reducciones de dosis en el 12% de los pacientes tratados con Cabazitaxel y en el 4% de los pacientes tratados con mitoxantrona. Se informaron retrasos en las dosis en el 28% de los pacientes tratados con Cabazitaxel y en el 15% de los pacientes tratados con mitoxantrona.

**Tabla 2: Incidencia de reacciones adversas informadas\* y valores hematológicos anormales en  $\geq 5\%$  de los pacientes que recibieron Cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona, y pacientes recibiendo mitoxantrona en combinación con prednisona (tasa de incidencia de al menos un 2% más alta en el grupo con Cabazitaxel, comparado con mitoxantrona).**

Reacción adversa	Cabazitaxel 25 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas con prednisona 10 mg diarios, n=371		Mitoxantrona 12mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas con prednisona 10 mg diarios, n=371	
	Grado 1-4 n (%)	Grado 3-4 n (%)	Grado 1-4 n (%)	Grado 3-4 n (%)
<b>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</b>				
Neutropenia <sup>1</sup>	347 (93,5%)	303 (81,7%)	325 (87,6%)	215 (58%)
Neutropenia febril	---	28 (7,5%)	---	5 (1,3%)
Anemia <sup>1</sup>	361 (97,3%)	39 (10,5%)	302 (81,4%)	18 (4,9%)
Leucopenia <sup>1</sup>	355 (95,7%)	253 (68,2%)	343 (92,5%)	157 (42,3%)
Trombocitopenia <sup>1</sup>	176 (47,4%)	15 (4%)	160 (43,1%)	6 (1,6%)
<b>Trastornos cardíacos</b>				
Arritmia <sup>2</sup>	18 (5%)	4 (1%)	6 (2%)	1 (< 1%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
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 <sup>3</sup>	43 (11,6%)	7 (1,9%)	13 (3,5%)	0
Dispepsia <sup>4</sup>	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
<b>Trastornos generales y reacciones en el sitio de la administración</b>				
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%)
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección del tracto urinario <sup>5</sup>	27 (7,3%)	4 (1,1%)	11 (3%)	3 (0,8%)
<b>Investigaciones</b>				
Disminución de peso	32 (9%)	0	28 (8%)	1 (<1%)
<b>Trastornos del metabolismo y trastornos nutricionales</b>				
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%)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
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
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Neuropatía periférica <sup>6</sup>	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
Neutropenia sensorial periférica	20 (5,4%)	1 (0,3%)	5 (1,3%)	0
<b>Trastornos renales y del tracto urinario</b>				
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
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>				
Disnea	44 (11,9%)	5 (1,3%)	17 (4,6%)	3 (0,8%)
Tos	40 (10,8%)	0	22 (5,9%)	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Alopecia	37 (10%)	0	18 (4,9%)	0
<b>Trastornos vasculares</b>				
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.

(1) Basado en valores de laboratorio, Cabazitaxel; n=369, mitoxantrona; n=370.

(2) Incluye fibrilación auricular, flúter auricular, taquicardia auricular, bloqueo auriculoventricular completo, bradicardia, palpitations, taquicardia supraventricular, taquiarritmia y taquicardia.

(3) Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal y dolor gastrointestinal.



- (4) Incluye enfermedad por reflujo gastroesofágico y gastritis con reflujo.
- (5) Incluye infección enterocócica del tracto urinario e infección fúngica del tracto urinario.
- (6) Incluye neuropatía motora periférica y neuropatía sensorial periférica.

**Neutropenia y eventos clínicos asociados:**

La incidencia de neutropenia de grado  $\geq 3$  sobre la base de datos de laboratorio fue de 81,7%. La incidencia de grado  $\geq 3$  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 (Ver **ADVERTENCIAS**).

**Trastornos cardíacos y arritmias:**

Todos los grados de eventos entre trastornos cardíacos fueron más frecuentes en el grupo de Cabazitaxel, de los cuales 6 pacientes (1,6%) tenían grado  $\geq 3$  de arritmias cardíacas. La incidencia de taquicardia en el grupo de Cabazitaxel fue de 1,6%, ninguno de los cuales fueron de grado  $\geq 3$ . La incidencia de fibrilación auricular fue de 1,1% en el grupo de Cabazitaxel.

**Trastornos renales y del tracto urinario:**

Se observó insuficiencia renal en el 2,2% en todos los grados y, 1,6% en los grados  $\geq 3$  en el grupo de Cabazitaxel.

**Trastornos gastrointestinales:**

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

**Hematuria:**

Los eventos adversos de hematuria, incluyendo aquéllos que requirieron intervención médica, fueron más comunes en los pacientes tratados con Cabazitaxel. La incidencia de hematuria de grado  $\geq 2$  fue del 6% en los pacientes tratados con Cabazitaxel y del 2% en los pacientes tratados con mitoxantrona. Otros factores asociados a hematuria estuvieron bien equilibrados entre los brazos del estudio y no explican la tasa incrementada de hematuria en el brazo con Cabazitaxel.

**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  $\geq 3$  fue del 10,6%.

Se observó disminución de peso en el 8,6% y 7,5% en todos los grados, y el 0% y el 0,3% en los grados  $\geq 3$  en los grupos de Cabazitaxel y mitoxantrona, respectivamente.

**Población de pacientes de edad avanzada:**

De los 371 pacientes tratados con Cabazitaxel 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 tasa 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 (24,2% vs. 17,6%), astenia (23,8% vs. 14,5%), fiebre (14,6% vs. 7,6%), mareo (10,0% vs. 4,6%), infección del tracto urinario (9,6% vs. 3,1%) y deshidratación (6,7% vs. 1,5%), respectivamente.

La incidencia de las siguientes reacciones adversas de grado 3-4 fue más elevada en pacientes  $\geq 65$  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%) (Ver **PRECAUCIONES - Uso en poblaciones especiales**).

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de CECALTER®. 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 pueden 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 Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

#### **PRESENTACIÓN**

**CECALTER®/ CABAZITAXEL 60 mg / 1,5 ml:** Envase conteniendo un frasco ampolla de solución concentrada de 1,5 ml y un frasco ampolla de diluyente de 4,5 ml.

#### **CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura menor a 25°C. No refrigerar.

La segunda dilución debe realizarse inmediatamente (dentro de los 30 minutos posteriores a la primera dilución).

La solución final para infusión debe usarse dentro de las 8 horas posteriores a la preparación a temperatura ambiente (incluyendo la infusión de 1 hora) o dentro de un total de 24 horas si se conserva a 2 °C – 8°C (incluyendo la infusión de 1 hora).

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

*Firma Digital*

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de

gentina.

Elaborado en: Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Presidencia



**CECALTER®**  
**CABAZITAXEL 60 mg/1,5 ml**  
Solución concentrada para infusión

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

**Cada frasco ampolla con 1,5 ml de solución concentrada contiene:**  
Cabazitaxel (como dihidrato) 60 mg, Polisorbato 80 y Ácido cítrico anhidro.

Conservar a temperaturas menores a 25°C.No refrigerar.

**DILUIR ANTES DE USAR. Ver prospecto adjunto.**

**USAR EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

Lote:

Vto:

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.,** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica

**ELABORADO EN:** Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Presidencia



**CECALTER®**  
Solución Diluyente

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

Utilizar para la reconstitución del producto que acompaña. Ver prospecto adjunto.

**Cada frasco ampolla con diluyente contiene:**  
Alcohol etílico 573,3 mg y Agua para inyectable c.s.p. 4,5 ml.

Conservar a temperaturas menores a 25°C. No refrigerar.

**USAR EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

Lote:

Vto:

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica

**ELABORADO EN:** Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Presidencia



**CECALTER®**  
**CABAZITAXEL 60 mg/1,5 ml**  
Solución concentrada para infusión

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de solución concentrada + 1 frasco ampolla de diluyente.

**COMPOSICIÓN**

**Cada frasco ampolla con 1,5 ml de solución concentrada contiene:**  
Cabazitaxel (como dihidrato) 60 mg, Polisorbato 80 y Ácido cítrico anhidro.  
**Cada frasco ampolla con diluyente para la primera dilución contiene:**  
Alcohol etílico 573,3 mg y Agua para inyectable c.s.p. 4,5 ml.

Conservar a temperatura menor a 25°C. No refrigerar.

**Atención: REQUIERE 2 DILUCIONES. INFUSIÓN I.V. SÓLO DESPUÉS DE LA SEGUNDA DILUCIÓN.**  
Ver prospecto adjunto.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN  
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

Lote:

Vto:

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.**

**DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica**

**ELABORADO EN: Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.**



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Presidencia



25 de octubre de 2016

**DISPOSICIÓN N° 11830**  
**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO**  
**DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58148**

**TROQUELES**  
**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000239-15-5**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

CABAZITAXEL 60 mg COMO CABAZITAXEL DIHIDRATO 62,59 mg - SOLUCION INYECTABLE  
PARA INFUSION

643197

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

INAME  
Av. Córdoba 21912

INAL  
Estados Unidos 25

Edificio Central  
Av. de Mayo 669



SORANNA SANTIAGO Matias  
Horacio  
CUIL 20345159798



Buenos Aires, 24 DE OCTUBRE DE 2016.-

**DISPOSICIÓN N° 11830**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 58148**

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: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 9949

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: CECALTER

Nombre Genérico (IFA/s): CABAZITAXEL

Concentración: 60 mg

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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





porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

CABAZITAXEL 60 mg COMO CABAZITAXEL DIHIDRATO 62,59 mg

**Excipiente (s)**

POLISORBATO 80 1560 mg  
ACIDO CITRICO ANHIDRO 6,45 mg

Solventes: ALCOHOL ETILICO - ALCOHOL ETILICO 573.30 mg / AGUA PARA INYECTABLE 4.50 ml / FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) TRANSPARENTE, CON TAPON ELASTOMERICO TIPO I (BROMOBUTILO) Y TAPA FLIP OFF

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

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) TRANSPARENTE, CON TAPON ELASTOMERICO TIPO I (BROMOBUTILO) Y TAPA FLIP OFF

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

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO UN FRASCO AMPOLLA DE SOLUCIÓN CONCENTRADA DE 1,5 ML Y UN FRASCO AMPOLLA DE SOLUCIÓN DILUYENTE DE 4,5 ML.

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: NO REFRIGERAR

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: 15° C - 30° C

Otras condiciones de conservación: 8 HORAS / 24 HORAS

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480.  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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



Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01CD04

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS,

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: CECALTER® en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonoresistente, 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
LABORATORIOS I.M.A. S.A.I.C.	4217/16	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS I.M.A. S.A.I.C.	4217/16	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS I.M.A. S.A.I.C.	4217/16	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

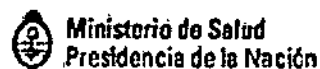
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	3643/15	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº 5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA
-----------------------	---------	--	----------------------------------	------------------------

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000239-15-5



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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