



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número: DI-2024-3449-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Miércoles 17 de Abril de 2024

Referencia: 1-0047-2001-000495-23-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000495-23-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS VENT 3 SRL en representación de AQVIDA GMBH solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

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

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

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

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

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 27/02/2024 09:04:28 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la

Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 2024-12919319.

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

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial CABAZITAXEL AQVIDA y nombre/s genérico/s CABAZITAXEL, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS VENT 3 SRL, representante del laboratorio AQVIDA GMBH .

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 27/02/2024 09:04:28, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 27/02/2024 09:04:28, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 27/02/2024 09:04:28, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 28/07/2023 13:31:17.

ARTICULO 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.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma AQVIDA GMBH representada por LABORATORIOS VENT 3 SRL deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por dos (2) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000495-23-5

rl

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.04.17 23:33:12 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio
Administradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

**CABAZITAXEL AQVIDA
CABAZITAXEL 20 MG/ML
Solución concentrada para infusión**

Industria Alemana

Venta bajo receta archivada

Contenido: 1 mL contiene 20 mg de Cabazitaxel. Excipientes: polisorbato 80, etanol anhidro y ácido cítrico.

Un vial de 3 mL, contiene 60 mg Cabazitaxel

Posología y modo de administración: El producto se encuentra listo para agregar a la solución de infusión. Ver prospecto adjunto.

Vía administración: intravenoso

Contenido: 1 ó 10 viales

Lote:

Vencimiento:

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C, en su envase original.

Mantener fuera de la vista y alcance de los niños.

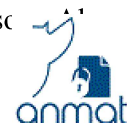
“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°xx.xxx

Titular: **AqVida GmbH**

Importado y distribuido en Argentina por: **Laboratorio Vent3 S.R.L**
Juan J. Jufre 4370 B° San Felipe, Córdoba
Pcia. de Córdoba, Argentina.
Director Técnico: Roberto C. Ghigo - Farmacéutico.

Elaborado y acondicionado en: AqVida GmbH. Werkstr.21, 23942 Dass



Dr.
BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

INFORMACION PARA EL PACIENTE**CABAZITAXEL AQVIDA
CABAZITAXEL 20 mg/ml
Solución concentrada para infusión****Venta Bajo Receta Archivada
Industria Alemana****Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, ya que contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si tiene algún efecto adverso, hable con su médico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto.

Que contiene este prospecto

1. Qué es **Cabazitaxel AqVida** y para que se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren **Cabazitaxel AqVida**
3. Modo de empleo de **Cabazitaxel AqVida**
4. Posibles reacciones adversas
5. Como conservar **Cabazitaxel AqVida**
6. Contenido del envase y otra información

1. Qué es Cabazitaxel AqVida y para que se utiliza

El nombre de su medicamento es Cabazitaxel AqVida. Su nombre común es cabazitaxel. Pertenecer a un grupo de medicamentos llamados "taxanos" utilizados para tratar el cáncer.

Cabazitaxel AqVida se utiliza para tratar el cáncer de próstata que ha progresado después de haber recibido otra quimioterapia. Funciona al impedir que las células crezcan y se multipliquen.

Como parte de su tratamiento, también tomará un medicamento corticosteroide (prednisona o prednisolona) por vía oral todos los días. Pídale a su médico que le dé información sobre este otro medicamento.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Cabazitaxel AqVida**No utilice Cabazitaxel AqVida si**

- es alérgico (hipersensible) al cabazitaxel, a otros taxanos, al polisorbato 80 o a cualquiera de los demás excipientes de este medicamento,
- el número de glóbulos blancos es demasiado bajo (recuento de neutrófilos menor o igual a 1500 /mm³),
- tiene una función hepática anormal grave,
- recientemente ha recibido o está a punto de recibir una vacuna contra la fiebre amarilla.

No se le debe administrar Cabazitaxel AqVida si se encuentra en alguna de las situaciones anteriores. Si no está seguro, consulte a su médico antes de empezar a utilizar Cabazitaxel AqVida.

Advertencias y precauciones

Antes de cada tratamiento con Cabazitaxel AqVida, se le realizarán análisis de sangre para comprobar que tiene suficientes células sanguíneas y función hepática y renal adecuadas para recibir Cabazitaxel AqVida.

Informe a su médico inmediatamente si:

- Tiene fiebre. Durante el tratamiento con Cabazitaxel AqVida, es más probable que su recuento de glóbulos blancos se vea reducido. Su médico controlará su sangre y su estado general para detectar signos de infecciones. Él / ella puede darle otros medicamentos para mantener el número de sus células sanguíneas. Las personas con recuentos sanguíneos bajos pueden desarrollar infecciones potencialmente mortales. El primer signo de infección puede ser fiebre, por lo que, si experimenta fiebre, informe a su médico de inmediato.
- Alguna vez ha tenido alguna alergia. Pueden producirse reacciones alérgicas graves durante el tratamiento con Cabazitaxel AqVida.
- tiene diarrea grave o de larga duración, se siente enfermo (náuseas) o está enfermo (vómitos). Cualquiera de estos eventos podría causar deshidratación severa. Es posible que su médico necesite tratarlo.
- Tiene sensación de entumecimiento, hormigueo, ardor o disminución de la sensibilidad en las manos o los pies.
- Tiene algún problema de sangrado del intestino o tiene cambios en el color de las heces o dolor de estómago. Si el sangrado o el dolor son intensos, su médico interrumpirá su tratamiento con Cabazitaxel AqVida. Esto se debe a que Cabazitaxel AqVida puede aumentar el riesgo de sangrado o desarrollo de agujeros en la pared intestinal.
- Tiene problemas renales.
- Tiene coloración amarillenta de la piel y los ojos, oscurecimiento de la orina, náuseas intensas (sensación de malestar) o vómitos, ya que podrían ser signos o síntomas de problemas hepáticos.
- Experimenta cualquier aumento o disminución significativa en el volumen urinario diario.
- Tiene sangre en la orina.

Si se encuentra en alguna de las situaciones anteriores, informe a su médico inmediatamente. Su médico puede reducir la dosis de Cabazitaxel AqVida o interrumpir el tratamiento.

Otros medicamentos y Cabazitaxel AqVida

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos adquiridos sin receta. Esto se debe a que algunos medicamentos pueden afectar la forma en que actúa Cabazitaxel AqVida o Cabazitaxel AqVida puede afectar a la forma en que actúan otros medicamentos. Estos medicamentos incluyen los siguientes:

- ketoconazol, rifampicina (para infecciones);
- carbamazepina, fenobarbital o fenitoína (para convulsiones);
- hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*) (Remedio herbal para la depresión y otras condiciones);
- estatinas (como simvastatina, lovastatina, atorvastatina, rosuvastatina, o pravastatina) (para reducir el colesterol en su sangre);
- valsartan (para hipertensión);
- repaglinida (para diabetes).

Consulte a su médico antes de vacunarse mientras esté recibiendo cabazitaxel AqVida

Embarazo, lactancia y fertilidad

Cabazitaxel AqVida no debe utilizarse en mujeres embarazadas o en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos

Cabazitaxel AqVida no debe utilizarse durante la lactancia.

Use un preservativo durante las relaciones sexuales si su pareja está o podría quedar embarazada. Cabazitaxel AqVida podría estar presente en su semen y afectar al feto. Se recomienda no engendrar un hijo durante y hasta 6 meses después del tratamiento y buscar asesoramiento sobre la conservación de los espermatozoides antes del tratamiento porque Cabazitaxel AqVida puede alterar la fertilidad masculina.

Conducción y uso de máquinas

Usted puede sentirse cansado o mareado al tomar este medicamento. Si esto sucede, no conduzca ni use herramientas o máquinas hasta que se sienta mejor.

Cabazitaxel AqVida contiene etanol (alcohol)

Este medicamento contiene 1185 mg de alcohol (etanol) en cada vial, lo que equivale a 395 mg/ml. La cantidad en cada vial de este medicamento es equivalente a 30 ml de cerveza o 12 ml de vino.

El alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos. Consulte a su médico si está tomando otros medicamentos.

Si está embarazada o amamantando, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Si es adicto al alcohol, consulte a su médico antes de recibir este medicamento.

3. Modo de empleo de Cabazitaxel AqVida

Instrucciones de uso

Se le administrarán medicamentos antialérgicos antes de recibir Cabazitaxel AqVida para reducir el riesgo de reacciones alérgicas.

- Cabazitaxel AqVida le será administrado por un médico o una enfermera.
- Cabazitaxel AqVida debe prepararse (diluirse) antes de administrarse. Este prospecto incluye información práctica para la manipulación y administración de Cabazitaxel AqVida para médicos.
- Cabazitaxel AqVida se administrará por goteo (infusión) en una de sus venas (uso intravenoso) en el hospital durante aproximadamente una hora.
- Como parte de su tratamiento, también tomará un medicamento corticosteroide (prednisona o prednisolona) por vía oral todos los días.

Cantidad y frecuencia

- La dosis habitual depende de su área de superficie corporal. Su médico calculará su superficie corporal en metros cuadrados (m²) y decidirá la dosis que debe administrarle.
- Por lo general, recibirá una infusión una vez cada 3 semanas.

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA:

- **HOSPITAL DE PEDIATRÍA R. GUTIÉRREZ: Tel.: (011) 4962-6666/2247.**
- **HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.**
- **CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160.**

4. Posibles reacciones adversas

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Su médico discutirá esto con usted y le explicará los posibles riesgos y beneficios de su tratamiento.

Consulte a un médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- fiebre (temperatura alta). Esto es frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).
- Esto es frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas). Esto puede ocurrir si tiene diarrea grave o de larga duración, o fiebre, o si está enfermo (vómitos).
- dolor de estómago intenso o dolor de estómago que no desaparece. Esto puede ocurrir si usted tiene una úlcera en el estómago, el tubo alimenticio, el intestino o el intestino (perforación gastrointestinal). Esto puede llevar a la muerte.

Si se encuentra en alguna de las situaciones anteriores, informe a su médico inmediatamente.

Otros efectos secundarios incluyen:

Muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- disminución en el número de glóbulos rojos (anemia) o blancos (que son importantes en la lucha contra la infección)
- disminución en el número de plaquetas (lo que resulta en un mayor riesgo de sangrado)
- pérdida de apetito (anorexia)
- malestares estomacales que incluyen náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento
- dolor de espalda
- sangre en la orina
- sensación de cansancio, debilidad o falta de energía.

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

- alteración del gusto
- dificultad para respirar
- tos
- dolor abdominal
- pérdida de cabello a corto plazo (en la mayoría de los casos el crecimiento normal del cabello debe regresar)
- dolor en las articulaciones
- infección del tracto urinario
- falta de glóbulos blancos asociada con fiebre e infección
- sensación de entumecimiento, hormigueo, ardor o disminución de las sensaciones en manos y pies
- mareos
- dolor de cabeza
- aumento o disminución de la presión arterial
- sensación incómoda en el estómago, ardor de estómago o eructos
- dolor de estómago
- hemorroides
- espasmo muscular
- micción dolorosa o frecuente
- incontinencia urinaria
- enfermedad o problemas renales
- llagas en la boca o en los labios
- infecciones o riesgo de infecciones
- alto nivel de azúcar en sangre

- insomnio
- confusión mental
- sensación de ansiedad
- sensación anormal o pérdida de sensibilidad o dolor en manos y pies
- problemas con el equilibrio
- latidos cardíacos rápidos o irregulares
- coágulos de sangre en la pierna o en el pulmón
- sensación de enrojecimiento de la piel
- dolor en la boca o en la garganta
- sangrado rectal
- molestias musculares, dolores, debilidad o dolor
- hinchazón de los pies o las piernas
- escalofríos
- trastorno de las uñas (cambio en el color de las uñas; Las uñas pueden desprenderse).

Poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- bajo nivel de potasio en sangre
- zumbido en el oído
- sensación de piel caliente
- enrojecimiento de la piel
- inflamación de la vejiga, que puede ocurrir cuando la vejiga ha estado expuesta previamente a radioterapia (cistitis debido al fenómeno de recuerdo de radiación).

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos, usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el producto o reporte de evento adverso, puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorios Vent3 3513737548 / 3513736148 o vía mail a atencionalcliente@vent3.com.ar y/o farmacovigilancia.vent3@gmail.com.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".

5. Como conservar Cabazitaxel AqVida

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja exterior y en la etiqueta de los viales después de EXP. La fecha de caducidad se refiere al último día de ese mes.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

La información sobre el almacenamiento y el tiempo de uso de Cabazitaxel AqVida se describe en la sección "Información práctica para profesionales médicos o sanitarios sobre la preparación, administración y manipulación de Cabazitaxel AqVida 20 mg/ml solución concentrada para infusión".

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales. Estas medidas contribuirán a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase y otra información

Que contiene Cabazitaxel AqVida

- La sustancia activa es cabazitaxel. Cada ml de solución concentrada para infusión contiene 20 mg cabazitaxel. Cada vial de solución concentrada para infusión contiene 60 mg cabazitaxel.
- Los otros ingredientes son polisorbato 80, etanol anhidro y ácido cítrico.

Aspecto de Cabazitaxel AqVida y contenido del envase

Cabazitaxel AqVida es una solución concentrada para infusión (concentrado estéril). El concentrado es una solución aceitosa de color amarillo claro a amarillo parduzco.

Un vial contiene 3 ml (volumen nominal) de solución concentrada. Está disponible en envases de 1 o 10 viales. Es posible que no todos los tamaños de envase se comercialicen.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación Certificado N°

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

Titular: **AqVida GmbH**

Elaborado y acondicionado en: AqVida GmbH. Werkstr.21, 23942 Dassow, Alemania

Importado y distribuido en Argentina por: **Laboratorio Vent 3 S.R.L**
Juan J. Jufré 4370 B° San Felipe, Córdoba, Pcia. de Córdoba, Argentina.
Teléfonos: 3513737548 / 3513736148
Director Técnico: Roberto C. Ghigo - Farmacéutico.

Fecha de última revisión: Enero 2024 (smpc-ex-en-Cabazitaxel-2022-11-10).



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE PROSPECTO

CABAZITAXEL AQVIDA CABAZITAXEL 20 mg/ml Solución concentrada para infusión

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Alemana

FÓRMULA

Cada ml de solución concentrada para infusión contiene: Cabazitaxel 20 mg, Polisorbato 80 540 mg, Etanol anhidro 395 mg, Ácido cítrico 0,5 mg.

Cada vial de 3 ml de solución concentrada contiene 60 mg de cabazitaxel.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene 1185 mg of alcohol (etanol) en cada vial, equivalente a 395 mg/ml.

Forma farmacéutica

Solución concentrada para infusión (concentrado estéril).

El concentrado es una solución aceitosa de color amarillo claro a amarillo parduzco.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, taxanos,

Código ATC: L01CD04

INDICACIONES

Cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración previamente tratados con un régimen que contiene docetaxel.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Cabazitaxel es un agente antineoplásico que actúa alterando la red microtubular en las células. El cabazitaxel se une a la tubulina y promueve el ensamblaje de la tubulina en microtúbulos al tiempo que inhibe su desmontaje. Esto conduce a la estabilización de los microtúbulos, lo que resulta en la inhibición de las funciones celulares mitóticas e interfase.

Efectos farmacodinámicos

Cabazitaxel demostró un amplio espectro de actividad antitumoral contra tumores humanos avanzados de xenoinjertos en ratones. El cabazitaxel es activo en tumores sensibles al docetaxel. Además, cabazitaxel demostró actividad en modelos tumorales insensibles a la quimioterapia, incluido el docetaxel.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona se evaluaron en un estudio aleatorizado, abierto, internacional, multicéntrico, de fase III (estudio EFC6193), en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración tratados previamente con un régimen que contiene docetaxel.

La supervivencia global (OS) fue la variable principal de eficacia del estudio. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la supervivencia libre de progresión [PFS (definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión tumoral, progresión del antígeno prostático específico (PSA), progresión del dolor o muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero)], tasa de respuesta tumoral basada en criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST), progresión del PSA (definida como un aumento del \geq del 25 % o $>$ 50 % en los que no respondieron al PSA o respondedores, respectivamente), Respuesta al PSA (disminución de los niveles séricos de PSA de al menos el 50 %), progresión del dolor [evaluado utilizando la escala de intensidad actual del dolor (PPI) del cuestionario McGill-Melzack y una puntuación analgésica (AS)] y respuesta al dolor (definida como una reducción 2 puntos mayor de la mediana inicial de PPI sin aumento concomitante de AS, o una reducción del \geq 50% en el uso de analgésicos desde la AS media basal sin aumento concomitante del dolor).

Un total de 755 pacientes fueron aleatorizados para recibir cabazitaxel 25 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas durante un máximo de 10 ciclos con prednisona o prednisolona 10 mg por vía oral al día (n = 378), o para recibir mitoxantrona 12 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas durante un máximo de 10 ciclos con prednisona o prednisolona 10 mg por vía oral al día (n = 377).

Este estudio incluyó pacientes mayores de 18 años de edad con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración medible según los criterios RECIST o enfermedad no mensurable con niveles crecientes de PSA o aparición de nuevas lesiones, y el estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 a 2. Los pacientes debían presentar neutrófilos $>$ 1500/mm³, plaquetas $>$ 100 000/mm³, hemoglobina $>$ 10 g/dl, creatinina $<$ 1,5 x ULN, bilirrubina total $<$ 1 x ULN, AST y ALT $<$ 1,5 x ULN.

Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva o infarto de miocardio en los últimos 6 meses, o pacientes con arritmias cardíacas no controladas, angina de pecho y / o hipertensión no se incluyeron en el estudio.

Los datos demográficos, incluida la edad, la raza y el estado funcional ECOG (0 a 2), se equilibraron entre los brazos de tratamiento. En el grupo de cabazitaxel, la edad media fue de 68 años, rango (46-92) y la distribución racial fue 83,9 % caucásico, 6,9 % asiático/oriental, 5,3 % negro y 4 % otros.

La mediana del número de ciclos fue de 6 en el grupo de cabazitaxel y de 4 en el grupo de mitoxantrona. El número de pacientes que completaron el tratamiento del estudio (10 ciclos) fue respectivamente del 29,4 % y el 13,5 % en el grupo de cabazitaxel y en el grupo de comparación.

La supervivencia global fue significativamente más prolongada con cabazitaxel en comparación con mitoxantrona (15,1 meses frente a 12,7 respectivamente), con una reducción del 30 % en el riesgo de muerte en comparación con la mitoxantrona (ver Tabla 3 y Figura 1).

Un subgrupo de 59 pacientes recibió dosis acumulativa previa de docetaxel < 225 mg/m² (29 pacientes en el brazo de cabazitaxel, 30 pacientes en el brazo de mitoxantrona). No hubo diferencias significativas en la supervivencia general en este grupo de pacientes (HR (CI 95 %) 0,96 (0,49–1,86)).

Tabla 1 – 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% CI)	15,1 (14,1–16,3)	12,7 (11,6–13,7)
Cociente de riesgo (HR) ¹ (95% CI)	0,70 (0,59–0,83)	
valor-p	< 0,0001	

¹HR estimado utilizando el modelo Cox; una tasa de riesgo menor a 1 favorece a cabazitaxel

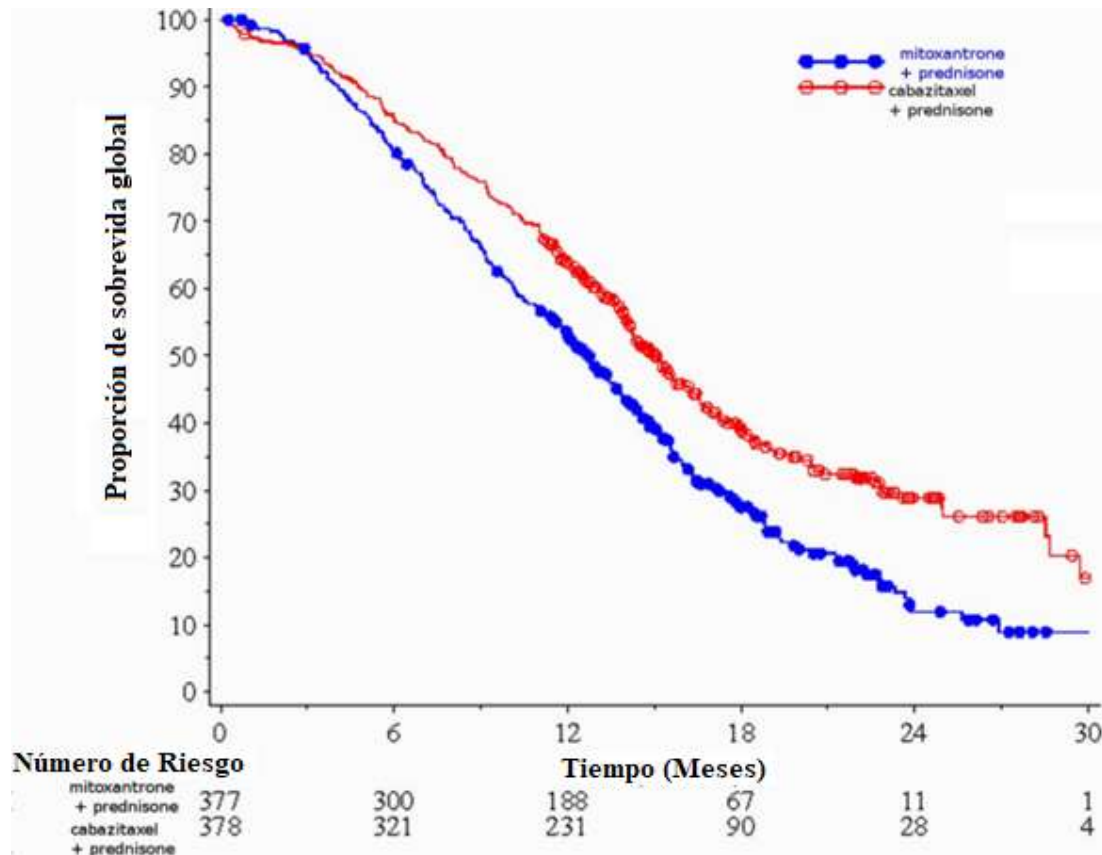


Figura 1 – Curva de supervivencia global de Kaplan Meier (EFC6193)

Hubo una mejoría en la PFS en el brazo de cabazitaxel en comparación con el brazo de mitoxantrona, 2,8 (2,4–3,0) meses versus 1,4 (1,4–1,7) respectivamente, HR (CI 95 %) 0,74 (0,64–0,86), $p < 0,0001$.

Hubo una tasa significativamente mayor de respuesta tumoral del 14,4 % (CI 95 %: 9,6–19,3) en los pacientes del brazo de cabazitaxel en comparación con el 4,4 % (CI 95 %: 1,6–7,2) para los pacientes del brazo de mitoxantrona, $p = 0,0005$.

Los criterios de valoración secundarios del PSA fueron positivos en el brazo de cabazitaxel. Hubo una mediana de progresión del PSA de 6,4 meses (CI 95 %: 5,1–7,3) para los pacientes en el brazo de cabazitaxel, en comparación con 3,1 meses (CI 95 %: 2,2–4,4) en el brazo de mitoxantrona, HR 0,75 meses (IC 95 %: 0,63–0,90), $p = 0,0010$. La respuesta al PSA fue del 39,2 % en los pacientes del brazo de cabazitaxel (CI del 95 %: 33,9–44,5) frente al 17,8 % de los pacientes tratados con mitoxantrona (CI del 95 %: 13,7–22,0), $p = 0,0002$.

No hubo diferencias estadísticas entre ambos brazos de tratamiento en la progresión del dolor y la respuesta al dolor.

En un estudio de fase III abierto, multicéntrico, multinacional, aleatorizado y de no inferioridad (estudio EFC11785), 1200 pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, previamente tratados con un régimen que contenía docetaxel, fueron aleatorizados para recibir una dosis de cabazitaxel 25 mg/m² (n = 602) o 20 mg/m² (n = 598). La supervivencia general (OS) fue la variable principal de eficacia.

El estudio cumplió su objetivo principal al demostrar la no inferioridad de cabazitaxel 20 mg/m² en comparación con 25 mg/m² (ver Tabla 4). Se observó un riesgo estadísticamente significativo mayor de progresión del PSA en pacientes con la dosis de 20 mg/m² con respecto a la dosis de 25 mg/m² (HR 1,195; CI 95 %: 1,025 a 1,393). No hubo diferencias estadísticas con respecto a los otros criterios de valoración secundarios (PFS, respuesta tumoral y dolorosa, progresión tumoral y del dolor, y cuatro subcategorías de FACT-P).

Tabla 2 - Supervivencia global en el estudio EFC11785 en el brazo de cabazitaxel 25 mg/m² versus cabazitaxel 20 mg/m² (análisis por intención de tratar) – criterio de valoración primario de eficacia

	CBZ20+PRED n = 598	CBZ25+PRED n = 602
Supervivencia global		
Número de muertes, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
aMedia de supervivencia (95 % CI) [meses]	13,4 (12,19 to 14,88)	14,5 (13,47 to 15,28)
Cociente de riesgo ^a		
versus CBZ25+PRED	1,024	–
1-grupo 98.89% UCI	1,184	–
1-grupo 95% LCI	0,922	–

CBZ20: Cabazitaxel 20 mg/m², CBZ25: Cabazitaxel 25 mg/m², PRED:

Prednisona/Prednisolona, CI: Intervalo de confianza, LCI: Límite inferior del intervalo de confianza, UCI: Límite superior del intervalo de confianza

^a Cociente de riesgo estimado utilizando el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Un cociente de riesgo < 1 indica un menor riesgo de cabazitaxel 20 mg/m² con respecto a 25 mg/m².

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

Tabla 3 – Resumen de datos de seguridad para el brazo de cabazitaxel 25 mg/m² versus el brazo de cabazitaxel 20 mg/m² en el estudio EFC11785

	CBZ20+PRED n = 580	CBZ25+PRED n = 595
Número promedio de ciclos/ duración promedio 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%)
Reacciones adversas de cualquier grado [%]		
Diarrea	30,7	39,8
Nausea	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
Constipación	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 [%]		
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 Reacciones adversas de cualquier grado con una incidencia superior al 10 %
- b Reacciones adversas de grado ≥ 3 con una incidencia superior al 5 %
- c Basado en valores de laboratorio

En un estudio prospectivo, multinacional, aleatorizado, controlado con control activo y abierto de fase IV (estudio LPS14201/CARD) 255 pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC), tratados previamente en cualquier orden con un régimen que contenía docetaxel y con un agente dirigido a la AR (abiraterona o enzalutamida, con progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses posteriores al inicio del tratamiento), se asignaron al azar para recibir cabazitaxel 25 mg/m² cada 3 semanas más prednisona/prednisolona 10 mg diarios (n = 129) o agentes dirigidos a la AR (abiraterona 1000 mg una vez al día más prednisona/prednisolona 5 mg dos veces al día o enzalutamida 160 mg una vez al día) (n = 126). La supervivencia libre de progresión radiográfica (rPFS) según lo definido por el Grupo de Trabajo 2 del Cáncer de Próstata (PCWG2) fue el criterio de valoración primario.

Los criterios de valoración secundarios incluyeron la supervivencia general, la supervivencia libre de progresión, la respuesta al PSA y la respuesta tumoral.

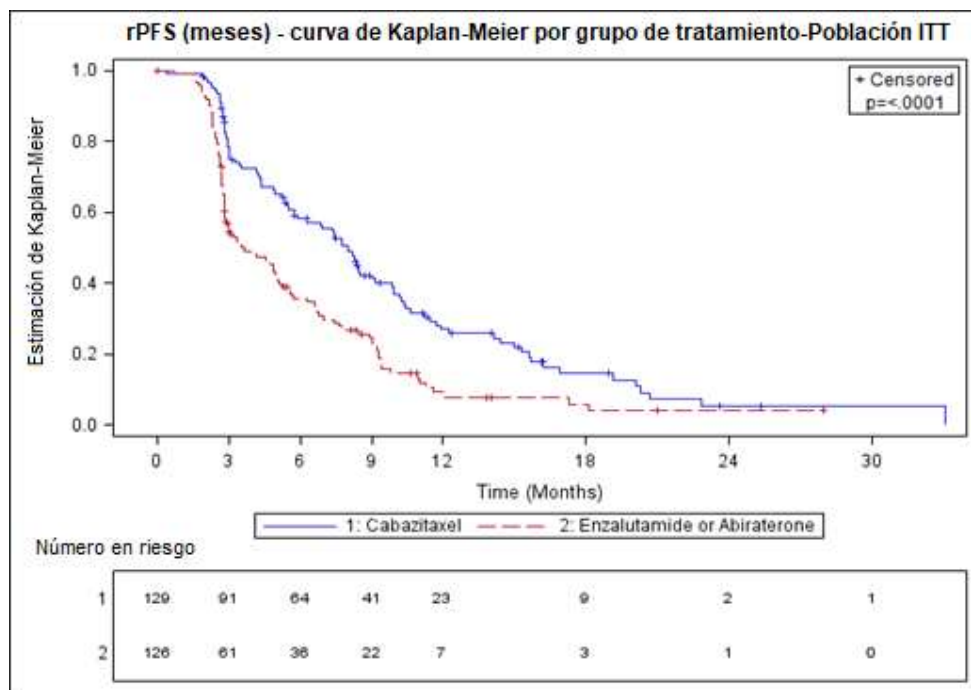
La demografía y las características de la enfermedad se equilibraron entre los brazos de tratamiento. Al inicio del estudio, la mediana de edad general fue de 70 años, el 95 % de los pacientes tenían una PS ECOG de 0 a 1 y la mediana de la puntuación de Gleason fue del 8,61 % de los pacientes que recibieron su tratamiento previo con un agente dirigido a la AR después de docetaxel previo.

El estudio alcanzó su objetivo principal: la FPSr fue significativamente más prolongada con cabazitaxel en comparación con el agente dirigido a la AR (8,0 meses frente a 3,7 respectivamente), con una reducción del 46 % en el riesgo de progresión radiográfica en comparación con el agente dirigido a la AR (ver Tabla 6 y Figura 2).

Tabla 4: Eficacia del cabazitaxel en el estudio CARD en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (análisis por intención de tratar) – Progresión radiográfica de supervivencia libre (rPFS)

	Cabazitaxel + prednisona/prednisolona + G-CSF n = 129	Agente dirigido a la AR: Abiraterona + prednisona/prednisolona o Enzalutamida n = 126
Número de eventos a la fecha de corte (%)	95 (73,6 %)	101 (80,2 %)
Mediana rPFS (meses) (95 % CI)	8,0 (5,7 to 9,2)	3,7 (2,8 to 5,1)
Cociente de riesgo (HR) (95 % CI)		0,54 (0,40 to 0,73)
valor de p ¹		< 0,0001

¹ Prueba de rango logarítmico estratificado, umbral de significancia = 0,05



Las marcas de verificación indican datos censurados.

Figura 2: Criterio de valoración primario: diagrama de Kaplan-Meier de PFS radiográfica (Población ITT)

Los análisis de subgrupos planificados para la rPFS basados en los factores de estratificación en la asignación al azar produjeron un cociente de riesgos instantáneos de 0,61 (CI del 95%: 0,39 a 0,96) en los pacientes que recibieron un agente dirigido a la AR previo antes de docetaxel y un cociente de riesgos instantáneo de 0,48 (CI del 95%: 0,32 a 0,70) en los pacientes que recibieron un agente dirigido a la AR previo después del docetaxel.

El cabazitaxel fue estadísticamente superior a los comparadores dirigidos a la AR para cada uno de los criterios de valoración secundarios clave protegidos alfa, incluida la supervivencia general (13,6 meses para el brazo de cabazitaxel versus 11,0 meses para el brazo de agente dirigido a AR, HR 0,64; IC del 95%: 0,46 a 0,89; $p = 0,008$), supervivencia libre de progresión (4,4 meses para el brazo de cabazitaxel versus 2,7 meses para el brazo de agente dirigido a AR, HR 0,52; CI del 95 %: 0,40 a 0,68), respuesta confirmada al PSA (36,3 % para el brazo de cabazitaxel versus 14,3 % para el brazo de agente dirigido a AR, $p = 0,0003$) y mejor respuesta tumoral (36,5 % para el brazo de cabazitaxel versus 11,5 % para el brazo de agente dirigido a AR, $p = 0,004$).

El perfil de seguridad de cabazitaxel 25 mg/m² observado en el estudio CARD fue globalmente consistente con el observado en los estudios TROPIC y PROSELICA. La incidencia de eventos adversos de grado ≥ 3 fue del 53,2 % en el brazo de cabazitaxel versus el 46,0 % en el brazo de agente dirigido a AR.

La incidencia de eventos adversos graves de grado ≥ 3 fue del 31,7 % en el brazo de cabazitaxel versus del 37,1 % en el brazo de agente dirigido a AR. La incidencia de pacientes que interrumpieron permanentemente el tratamiento del estudio debido a eventos adversos fue del 19,8 % en el brazo de cabazitaxel frente al 8,1 % en el brazo de agente dirigido a AR. La

incidencia de pacientes que presentaron un evento adverso que condujo a la muerte fue del 5,6 % en el brazo de cabazitaxel frente al 10,5 % en el brazo de agente dirigido a AR.

Propiedades farmacocinéticas

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional en 170 pacientes, incluidos pacientes con tumores sólidos avanzados (n = 69), cáncer de mama metastásico (n = 34) 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 la administración intravenosa de 1 hora a 25 mg/m² de cabazitaxel en pacientes con cáncer de próstata metastásico (n = 67), la C_{max} fue de 226 ng/ml (coeficiente de variación (CV): 107 %) y se alcanzó al final de la perfusión de 1 hora (T_{max}). El AUC medio fue de 991 ng·h/ml (CV: 34 %).

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

Distribución

El volumen de distribución (V_{ss}) fue 4870 l (2640 l/m² para un paciente con una BSA mediana de 1,84 m²) en estado estacionario.

In vitro, la unión de cabazitaxel a proteínas plasmáticas humanas fue del 89-92 % y no fue saturable hasta 50 000 ng/ml, lo que cubre la concentración máxima observada en estudios clínicos. El cabazitaxel se une principalmente a la albúmina sérica humana (82,0 %) y a las lipoproteínas (87,9 % para HDL, 69,8 % para LDL y 55,8 % para VLDL). Las proporciones de concentración *in vitro* sangre-plasma en sangre humana variaron de 0,90 a 0,99, lo que indica que cabazitaxel se distribuyó por igual entre la sangre y el plasma.

Biotransformación

El cabazitaxel se metaboliza ampliamente en el hígado (> 95 %), principalmente por la isoenzima CYP3A (80 % a 90 %). El cabazitaxel es el principal compuesto circulante en el plasma humano. Se detectaron siete metabolitos en plasma (incluidos 3 metabolitos activos emitidos por O-desmetilaciones), y el principal representó el 5 % de la exposición de los padres. Alrededor de 20 metabolitos de cabazitaxel se excretan en la orina y las heces humanas.

Sobre la base de estudios *in vitro*, el riesgo potencial de inhibición por cabazitaxel a concentraciones clínicamente relevantes es posible para medicamentos que son principalmente sustrato de CYP3A. Sin embargo, un estudio clínico ha demostrado que cabazitaxel (25 mg/m² administrados como una sola infusión de 1 hora) no modificó los niveles plasmáticos de midazolam, un sustrato conocido del CYP3A. Por lo tanto, a dosis terapéuticas, no se espera que la administración concomitante de sustratos de CYP3A con cabazitaxel a pacientes tenga ningún impacto clínico.

No existe riesgo potencial de inhibición de medicamentos que son sustratos de otras enzimas CYP (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 y 2D6), así como ningún riesgo potencial de inducción por cabazitaxel en medicamentos que son sustratos de CYP1A, CYP2C9 y CYP3A. El cabazitaxel no inhibió *in vitro* la principal vía de biotransformación de la warfarina en 7-hidroxiwarfarina, que está mediada por el CYP2C9. Por lo tanto, no se espera interacción farmacocinética de cabazitaxel sobre warfarina *in vivo*.

El cabazitaxel *in vitro* no inhibió las proteínas multirresistentes (MRP): MRP1 y MRP2 o transportador de cationes orgánicos (OCT1). El cabazitaxel inhibió el transporte de glicoproteína P (PgP) (digoxina, vinblastina), proteínas resistentes al cáncer de mama (BCRP)

(metotrexato) y polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1B3 (CCK8) a concentraciones al menos 15 veces mayores que las observadas en el entorno clínico, mientras que inhibió el transporte de OATP1B1 (estradiol-17(-glucurónido) a concentraciones solo 5 veces mayores de lo que se observa en el entorno clínico.

Por lo tanto, el riesgo de interacción con sustratos de MRP, OCT1, PgP, BCRP y OATP1B3 es poco probable *in vivo* a la dosis de 25 mg/m². El riesgo de interacción con el transportador OATP1B1 es posible, especialmente durante la duración de la perfusión (1 hora) y hasta 20 minutos después del final de la perfusión.

Eliminación

Después de una infusión intravenosa de 1 hora de [¹⁴C]-cabazitaxel a 25 mg/m² en pacientes, aproximadamente el 80 % de la dosis administrada se eliminó en 2 semanas. El cabazitaxel se excreta principalmente en las heces como numerosos metabolitos (76 % de la dosis); mientras que la excreción renal de cabazitaxel y sus metabolitos representa menos del 4 % de la dosis (2,3 % como medicamento inalterado en orina).

El cabazitaxel tuvo un aclaramiento plasmático alto de 48,5 l/h (26,4 l/h/m² para un paciente con una mediana de BSA de 1,84 m²) y una vida media terminal larga de 95 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos

En el análisis farmacocinético poblacional en 70 pacientes de 65 años o más (57 de 65 a 75 y 13 pacientes mayores 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 eficacia de cabazitaxel en niños y adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia hepática

Cabazitaxel se elimina principalmente a través del metabolismo hepático.

En un estudio específico en 43 pacientes con cáncer con insuficiencia hepática, no se observó ninguna influencia de insuficiencia hepática leve (bilirrubina total > de 1 a ≤ 1,5 x ULN o AST > 1,5 x ULN) o moderada (bilirrubina total > 1,5 a ≤ 3,0 x ULN) en la farmacocinética de cabazitaxel. La dosis máxima tolerada (MTD) de cabazitaxel fue de 20 y 15 mg/m², respectivamente. En 3 pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 ULN), se observó una disminución del 39 % en el aclaramiento en comparación con los pacientes con insuficiencia hepática leve, lo que indica algún efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de cabazitaxel.

No se estableció la MTD de cabazitaxel en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En base a los datos de seguridad y tolerabilidad, se debe reducir la dosis de cabazitaxel en pacientes con insuficiencia hepática leve. Cabazitaxel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

El cabazitaxel se excreta mínimamente por vía renal (2,3 % de la dosis). Un análisis farmacocinético poblacional realizado en 170 pacientes que incluyó 14 pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina en el rango de 30 a 50 ml/min) y 59 pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina en el rango de 50 a 80 ml/min)

mostró que la insuficiencia renal leve a moderada no tuvo efectos significativos sobre la farmacocinética de cabazitaxel.

Esto fue confirmado por un estudio farmacocinético comparativo específico en pacientes con cáncer sólido con insuficiencia renal normal (8 pacientes), moderada (8 pacientes) y grave (9 pacientes), que recibieron varios ciclos de cabazitaxel en infusión intravenosa única de hasta 25 mg/m².

Datos de seguridad preclínicos

Las reacciones adversas no observadas en los ensayos clínicos, pero observadas en perros después de una dosis única, administración de 5 días y semanal a niveles de exposición inferiores a los niveles de exposición clínica y con posible relevancia para el uso clínico, fueron necrosis arteriolar/periarterolar en el hígado, hiperplasia del conducto biliar y/o necrosis hepatocelular.

Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos, pero observadas en ratas durante estudios de toxicidad a dosis repetidas a niveles de exposición superiores a los niveles de exposición clínica y con posible relevancia para el uso clínico fueron trastornos oculares caracterizados por hinchazón/degeneración de la fibra subcapsular del cristalino. Estos efectos fueron parcialmente reversibles después de 8 semanas

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con cabazitaxel.

Cabazitaxel no indujo mutaciones en la prueba de mutación bacteriana inversa (Ames). No fue clastogénico en una prueba *in vitro* en linfocitos humanos (sin inducción de aberración cromosómica estructural, pero aumentó el número de células poliploides) e indujo un aumento de micronúcleos en la prueba *in vivo* en ratas. Sin embargo, estos hallazgos de genotoxicidad son inherentes a la actividad farmacológica del compuesto (inhibición de la despolimerización de la tubulina) y se han observado con medicamentos que presentan la misma actividad farmacológica.

El cabazitaxel no afectó el rendimiento de apareamiento ni la fertilidad de las ratas macho tratadas. Sin embargo, en estudios de toxicidad a dosis repetidas, se observó degeneración de vesículas seminales y atrofia del túbulo seminífero en el testículo en ratas, y degeneración testicular (necrosis epitelial mínima de células individuales en el epidídimo) en perros. Las exposiciones en animales fueron similares o inferiores a las observadas en humanos que recibieron dosis clínicamente relevantes de cabazitaxel.

La toxicidad embriofetal inducida por cabazitaxel en ratas hembra tratadas por vía intravenosa una vez al día desde los días gestacionales 6 a 17 se relacionó con toxicidad materna y consistió en muertes fetales y disminución del peso fetal medio asociado con retraso en la osificación esquelética. Las exposiciones en animales fueron menores que las observadas en humanos que recibieron dosis clínicamente relevantes de cabazitaxel. El cabazitaxel cruzó la barrera placentaria en ratas.

En ratas, cabazitaxel y sus metabolitos se excretan en la leche materna en una cantidad de hasta el 1,5 % de la dosis administrada durante 24 horas.

Evaluación del riesgo ambiental (ERA)

Los resultados de los estudios de evaluación del riesgo ambiental indicaron que el uso de cabazitaxel no causará un riesgo significativo para el medio ambiente acuático.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El uso de cabazitaxel debe limitarse a unidades especializadas en la administración de citotóxicos y sólo debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de quimioterapia contra el cáncer. Deben estar disponibles instalaciones y equipos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad graves como hipotensión y broncoespasmo.

Premedicación

El régimen de premedicación recomendado debe realizarse al menos 30 minutos antes de cada administración de cabazitaxel con los siguientes medicamentos intravenoso para mitigar el riesgo y la gravedad de la hipersensibilidad:

- antihistamínicos (dexclorfeniramina 5 mg o difenhidramina 25 mg o equivalente),
- corticoesteroides (dexametasona 8 mg o equivalente), y
- antagonistas H2 (ranitidina o equivalente).

Se recomienda la profilaxis antiemética y se puede administrar por vía oral o intravenosa según sea necesario.

A lo largo del tratamiento, se debe asegurar una hidratación adecuada del paciente, con el fin de prevenir complicaciones como la insuficiencia renal.

Posología

La dosis recomendada de Cabazitaxel es 25 mg/m² administrada como una infusión intravenosa de 1 hora cada 3 semanas en combinación con prednisona o prednisolona oral 10 mg, administrados diariamente durante todo el tratamiento.

Ajuste de dosis

Se deben realizar modificaciones de dosis si los pacientes experimentan las siguientes reacciones adversas [La clasificación en grados se refiere a los criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE 4.0)]:

Tabla 5 – Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas en pacientes tratados con cabazitaxel

Reacciones adversas	Modificación de la dosis
Neutropenia prolongada de grado ≥ 3 (más de 1 semana) a pesar del tratamiento adecuado, incluido el G-CSF	Retrasar el tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea > 1500 células/mm ³ , luego 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 > 1500 células/mm ³ , luego reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m ² a 20 mg/m ² .
Diarrea de grado ≥ 3 o diarrea persistente a pesar del tratamiento adecuado, incluida la sustitución de líquidos y electrolitos	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución, luego reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m ² a 20 mg/m ² .
Neuropatía periférica de Grado ≥ 2	Retrasar el tratamiento hasta mejoría, luego reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m ² a 20 mg/m ² .

Si los pacientes continúan experimentando cualquiera de estas reacciones a 20 mg/m², se puede considerar una reducción adicional de la dosis a 15 mg/m² o la interrupción del tratamiento con cabazitaxel. Los datos en pacientes con dosis por debajo de 20 mg/m² son limitados.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Cabazitaxel se metaboliza ampliamente en el hígado. Los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total > 1 a ≤ 1.5 x Límite superior normal (ULN) o Aspartato Aminotransferasa (AST) > 1.5 x ULN), deben reducir la dosis de cabazitaxel a 20 mg/m². La administración de cabazitaxel a pacientes con insuficiencia hepática leve debe realizarse con precaución y estrecha vigilancia de la seguridad.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $> 1,5$ a $\leq 3,0$ x ULN), la dosis máxima tolerada (MTD) fue de 15 mg/m². Si se prevé el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis de cabazitaxel no debe exceder de 15 mg/m². Sin embargo, se dispone de datos de eficacia limitados para esta dosis.

No se debe administrar cabazitaxel a pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 x ULN).

Pacientes con insuficiencia renal

Cabazitaxel se excreta mínimamente a través del riñón. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal que no requieran hemodiálisis. Los pacientes que presenten enfermedad renal terminal (aclaramiento de creatinina (CL_{CR} < 15 ml/min/1,73 m²), por su estado y por la limitada cantidad de datos disponibles, deben tratarse con precaución y monitorizarse cuidadosamente durante el tratamiento.

Ancianos

No se recomienda un ajuste específico de la dosis para el uso de cabazitaxel en pacientes de edad avanzada.

Uso concomitante de medicamentos

Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos que sean inductores potentes o inhibidores potentes del 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 del 25 %.

Población pediátrica

No existe un uso relevante de cabazitaxel en la población pediátrica. No se ha establecido la seguridad y eficacia de cabazitaxel en niños y adolescentes menores de 18 años.

Modo de administración:

Cabazitaxel es para uso intravenoso.

No se deben utilizar sets de infusión de PVC ni equipos de infusión de poliuretano. Cabazitaxel no debe mezclarse con ningún otro medicamento distinto de los mencionados en este prospecto.

Preparación de la solución para infusión lista para usar

NO utilice otros medicamentos con cabazitaxel consistentes en 2 viales (concentrado y disolvente) con Cabazitaxel AqVida 20 mg/ml solución concentrada para infusión, que contiene sólo 1 vial con 3 ml (60 mg/3 ml).

Cabazitaxel AqVida 20 mg/ml solución concentrada para infusión NO requiere dilución previa con un solvente y está lista para agregar a la solución para infusión.

Paso 1

Si los viales se conservan refrigerados, deje reposar el número necesario de viales de cabazitaxel solución concentrada para infusión a 20-25 °C durante 5 minutos antes de su uso.

Puede que se necesite más de un vial de cabazitaxel 20 mg/ml solución concentrada para infusión para obtener la dosis requerida para el paciente. Extraer asépticamente la cantidad necesaria de cabazitaxel solución concentrada para infusión utilizando una jeringa calibrada equipada con una aguja de 21G. Por ejemplo, una dosis de 45 mg de cabazitaxel requeriría 2,25 ml de cabazitaxel AqVida.

No utilice todo el contenido del vial completamente sin control del volumen porque podría haber un sobrellenado relevante.

Cada ml de este medicamento contiene 20 mg de cabazitaxel.

Paso 2

El volumen necesario de concentrado de cabazitaxel solución concentrada para infusión debe inyectarse en un recipiente estéril sin PVC de solución de glucosa al 5 % o de solución para infusión de cloruro sódico al 9 mg/ml (0,9 %). La concentración de la solución para perfusión debe estar comprendida entre 0,10 mg/ml y 0,26 mg/ml.

Paso 3

Retire la jeringa y mezcle el contenido de la bolsa o frasco de perfusión manualmente con un movimiento de balanceo.

Paso 4

Al igual que con todos los productos parenterales, la solución para infusión resultante debe inspeccionarse visualmente antes de su uso. Como la solución para perfusión está sobresaturada, puede cristalizar con el tiempo. En este caso, la solución no debe usarse y debe desecharse.

La solución para perfusión debe utilizarse inmediatamente. Sin embargo, el tiempo de almacenamiento durante el uso puede ser más largo en las condiciones específicas.

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

No utilice recipientes para infusión de PVC ni equipos de infusión de poliuretano para la preparación y administración de cabazitaxel.

Cabazitaxel no debe mezclarse con ningún otro medicamento distinto de los mencionados en este prospecto.

La eliminación del medicamento no utilizado y de los materiales que hayan estado en contacto con él debe realizarse de acuerdo con la normativa local.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a cabazitaxel, a otros taxanos, a polisorbato 80 o a cualquiera de los excipientes.
- Recuento de Neutrófilos menor a 1500/mm³.
- Insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 x ULN).
- Vacunación concomitante con la vacuna contra la fiebre amarilla.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

ADVERTENCIAS

Reacciones de hipersensibilidad

Todos los pacientes deben estar premedicados antes de iniciar la perfusión de cabazitaxel.

Los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera y segunda infusión. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir dentro de unos pocos minutos después del inicio de la infusión de cabazitaxel, por lo que se debe disponer de instalaciones y equipos para el tratamiento de la hipotensión y el broncoespasmo.

Pueden producirse reacciones graves que pueden incluir erupción/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Las reacciones de hipersensibilidad graves requieren la interrupción inmediata de cabazitaxel y el tratamiento adecuado. Los pacientes con reacción de hipersensibilidad deben interrumpir el tratamiento con cabazitaxel.

Supresión de la médula ósea

Puede producirse supresión de la médula ósea que se manifiesta como neutropenia, anemia, trombocitopenia o pancitopenia.

Riesgo de Neutropenia

Los pacientes tratados con cabazitaxel pueden recibir G-CSF profiláctico, según las pautas de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y/o las pautas institucionales actuales, para reducir el riesgo o controlar las complicaciones de neutropenia (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Se debe considerar la profilaxis primaria con G-CSF en pacientes con características clínicas de alto riesgo (edad > 65 años, estado funcional deficiente, episodios previos de neutropenia febril, puertos de radiación previos extensos, estado nutricional deficiente u otras comorbilidades graves) que los predisponen a mayores complicaciones por neutropenia prolongada. Se ha demostrado que el uso de G-CSF limita la incidencia y la gravedad de la neutropenia.

La neutropenia es la reacción adversa más frecuente de cabazitaxel. La monitorización de los recuentos sanguíneos completos es esencial semanalmente durante el ciclo 1 y antes de cada ciclo de tratamiento a partir de entonces para que la dosis pueda ajustarse, si es necesario. La dosis debe reducirse en caso de neutropenia febril o neutropenia prolongada a pesar del tratamiento adecuado. Los pacientes deben ser tratados de nuevo sólo cuando los neutrófilos se recuperen a un nivel $\geq 1500/\text{mm}^3$.

Trastornos gastrointestinales

Los síntomas como dolor y sensibilidad abdominal, fiebre, estreñimiento persistente, diarrea, con o sin neutropenia, pueden ser manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave y deben evaluarse y tratarse con prontitud. Puede ser necesario retrasar o interrumpir el tratamiento con cabazitaxel.

Riesgo de náusea, vómitos, diarrea y deshidratación

Si los pacientes experimentan diarrea tras la administración de cabazitaxel, pueden ser tratados con medicamentos antidiarreicos de uso común. Se deben tomar las medidas adecuadas para rehidratar a los pacientes. La diarrea puede ocurrir con mayor frecuencia en pacientes que han recibido radiación abdominopélvica previa

La deshidratación es más común en pacientes de 65 años o más. Se deben tomar las medidas apropiadas para rehidratar a los pacientes y para controlar y corregir los niveles séricos de electrolitos, particularmente potasio. Puede ser necesario retrasar el tratamiento o reducir la dosis para la diarrea de grado ≥ 3 . Si los pacientes experimentan náuseas o vómitos, pueden ser tratados con antieméticos de uso común.

Riesgo de reacciones gastrointestinales graves

Se han notificado hemorragias gastrointestinales (GI) y perforación, íleo, colitis, incluyendo desenlace mortal, en pacientes tratados con cabazitaxel. Se recomienda precaución con el tratamiento de pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales: aquellos con neutropenia, ancianos, uso concomitante de AINE, terapia antiplaquetaria o anticoagulantes, y pacientes con antecedentes de radioterapia pélvica o enfermedad gastrointestinal, como ulceración y hemorragia gastrointestinal.

Neuropatía periférica

Se han observado casos de neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica (p. ej., parestesias, disestesias) y neuropatía motora periférica en pacientes que reciben cabazitaxel. Se debe advertir a los pacientes bajo tratamiento con cabazitaxel que informen a su médico antes de continuar el tratamiento si se presentan síntomas de neuropatía como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento o debilidad. Los médicos deben evaluar la presencia o el empeoramiento de la neuropatía antes de cada tratamiento. El tratamiento debe retrasarse hasta que mejoren los síntomas. La dosis de cabazitaxel debe reducirse de 25 mg/m² a 20 mg/m² para la neuropatía periférica persistente de grado ≥ 2 .

Anemia

Se ha observado anemia en pacientes tratados con cabazitaxel. La hemoglobina y el hematocrito deben controlarse 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 hemoglobina < 10 g/dl y se deben tomar las medidas adecuadas según esté clínicamente indicado.

Riesgo de insuficiencia renal

Se han notificado trastornos renales en asociación con sepsis, deshidratación grave debido a diarrea, vómitos y uropatía obstructiva. Se ha observado insuficiencia renal, incluyendo casos con desenlace fatal. Se deben tomar las medidas apropiadas para identificar la causa y tratar intensamente a los pacientes si esto ocurre.

Se debe asegurar una hidratación adecuada durante todo el tratamiento con cabazitaxel. Se debe advertir al paciente que informe inmediatamente cualquier cambio significativo en el volumen urinario diario. La creatinina sérica debe medirse al inicio del estudio, con cada recuento sanguíneo y siempre que el paciente informe un cambio en el gasto urinario. El tratamiento con cabazitaxel debe interrumpirse en caso de degradación de la función renal a insuficiencia renal \geq CTCAE 4.0 Grado 3.

Trastornos respiratorios

Se han notificado casos de neumonía/neumonitis intersticial y enfermedad pulmonar intersticial que pueden estar asociadas con desenlace mortal. Si se desarrollan síntomas pulmonares nuevos

o que empeoran, los pacientes deben ser monitoreados de cerca, investigados rápidamente y tratados adecuadamente. Se recomienda la interrupción del tratamiento con cabazitaxel hasta que se disponga del diagnóstico. El uso temprano de medidas de atención de apoyo puede ayudar a mejorar la afección. Se debe evaluar cuidadosamente el beneficio de reanudar el tratamiento con cabazitaxel.

Riesgo de arritmias cardíacas

Se han notificado arritmias cardíacas, con mayor frecuencia taquicardia y fibrilación auricular.

PRECAUCIONES

Ancianos

Las personas de edad avanzada (≥ 65 años de edad) pueden ser más propensas a experimentar ciertas reacciones adversas incluyendo neutropenia y neutropenia febril.

Pacientes con insuficiencia hepática

El tratamiento con cabazitaxel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 x ULN).

Se debe reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total > 1 a $\leq 1,5$ x ULN o AST $> 1,5$ x ULN).

Interacciones

Se debe evitar la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A, ya que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel. Si no se puede evitar la administración concomitante con un inhibidor potente del CYP3A, se debe considerar una estrecha monitorización de la toxicidad y una reducción de la dosis de cabazitaxel. Se debe evitar la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A, ya que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel.

Excipientes

Este medicamento contiene 1185 mg alcohol (etanol) por cada vial, equivalentes a 395 mg/ml. La cantidad por vial de medicamento es equivalente a 30 ml de cerveza o 12 ml de vino.

Una dosis de 2,66 ml de este medicamento a un adulto con un peso de 70 kg resultaría en la exposición a 15 mg/kg de etanol, que puede causar un incremento en la concentración de etanol en sangre (BAC) de aproximadamente 2,5 mg/100 ml.

A modo de comparación, para un adulto que bebe un vaso de vino o 500 ml de cerveza, es probable que el BAC sea de aproximadamente 50 mg / 100 ml.

La administración concomitante con medicamentos que contengan, por ejemplo, propilenglicol o etanol puede dar lugar a la acumulación de etanol e inducir efectos adversos, en particular en niños pequeños con capacidad metabólica baja o inmadura

Se debe tener en cuenta una precaución especial en mujeres embarazadas o en período de lactancia y personas adictas al alcohol.

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 % a 90 %).

Inhibidores del CYP3A

La administración repetida de ketoconazol (400 mg una vez al día), un potente inhibidor del CYP3A, dio lugar a una disminución del 20 % en el aclaramiento de cabazitaxel correspondiente a un aumento del 25 % en el AUC. Por lo tanto, la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) debe evitarse ya que puede producirse un aumento de las concentraciones plasmática de cabazitaxel.

La administración concomitante de aprepitant, un inhibidor moderado del CYP3A, no tuvo efecto sobre el aclaramiento de cabazitaxel.

Inductores del CYP3A

La administración repetida de rifampicina (600 mg una vez al día), un potente inductor del CYP3A, dio lugar a un aumento del aclaramiento de cabazitaxel del 21 %, lo que corresponde a una disminución del AUC del 17 %. Por lo tanto, debe evitarse la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A (p. ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) ya que puede producirse una disminución de las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel. Además, los pacientes también deben abstenerse de tomar hierba de San Juan.

OATP1B1

In vitro, cabazitaxel también ha demostrado inhibir las proteínas de transporte de los polipéptidos de transporte de aniones orgánicos OATP1B1. El riesgo de interacción con sustratos de OATP1B1 (p. ej., estatinas, valsartán, repaglinida) es posible, especialmente durante la duración de la perfusión (1 hora) y hasta 20 minutos después del final de la perfusión. Se recomienda un intervalo de tiempo de 12 horas antes de la perfusión y al menos 3 horas después del final de la perfusión antes de administrar los sustratos OATP1B1.

Vacunas

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos puede provocar infecciones graves o mortales. Se debe evitar la vacunación con una vacuna viva atenuada en pacientes que reciben cabazitaxel. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas; sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede verse disminuida.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No hay datos sobre el uso de cabazitaxel en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción a dosis maternotóxicas y que cabazitaxel atraviesa la barrera placentaria. Al igual que con otros medicamentos citotóxicos, cabazitaxel puede causar daño fetal en mujeres embarazadas expuestas. No se recomienda el uso de cabazitaxel durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han mostrado la excreción de cabazitaxel y sus metabolitos en la leche. No se puede excluir un riesgo para el niño que amamanta. Cabazitaxel no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales mostraron que cabazitaxel afectaba al sistema reproductor en ratas y perros machos sin ningún efecto funcional sobre la fertilidad. Sin embargo, teniendo en cuenta la actividad farmacológica de los taxanos, su potencial genotóxico y el efecto de varios compuestos de esta clase sobre la fertilidad en estudios con animales, el efecto sobre la fertilidad masculina no puede excluirse en humanos.

Debido a los efectos potenciales sobre los gametos masculinos y a la posible exposición a través del líquido seminal, los hombres tratados con cabazitaxel deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento y se recomienda continuar con esto hasta 6 meses después de la última dosis de cabazitaxel. Debido a la posible exposición a través del líquido seminal, los hombres tratados con cabazitaxel deben evitar el contacto con la eyaculación de otra persona durante todo el tratamiento. Se aconseja a los hombres tratados con cabazitaxel que consulten sobre la conservación de espermatozoides antes del tratamiento.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La influencia de cabazitaxel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada, ya que puede causar fatiga y mareos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si experimentan estas reacciones adversas durante el tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona se evaluó en 3 estudios aleatorizados, abiertos, controlados (TROPIC, PROSELICA y CARD), con un total de 1092 pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que fueron tratados con 25 mg/m² de cabazitaxel una vez cada 3 semanas. Los pacientes recibieron un promedio de 6 a 7 ciclos de cabazitaxel.

Las incidencias del análisis agrupado de estos 3 ensayos se presentan a continuación y en la lista tabulada.

Las reacciones adversas más frecuentes en todos los grados fueron anemia (99,0 %), leucopenia (93,0 %), neutropenia (87,9 %), trombocitopenia (41,1 %), diarrea (42,1 %), fatiga (25,0 %) y astenia (15,4 %). Las reacciones adversas de grado ≥ 3 más frecuentes que se produjeron en al menos el 5 % de los pacientes fueron neutropenia (73,1 %), leucopenia (59,5 %), anemia (12,0 %), neutropenia febril (8,0 %) y diarrea (4,7 %).

La interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas se produjo con frecuencias similares en los 3 estudios (18,3 % en TROPIC, 19,5 % en PROSELICA y 19,8 % en CARD) en pacientes que recibieron cabazitaxel. Las reacciones adversas más frecuentes (> 1,0 %) que condujeron a la interrupción del cabazitaxel fueron hematuria, fatiga y neutropenia.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en la Tabla 2 según las categorías de clasificación y frecuencia del sistema 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 de acuerdo con 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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $<$

1/1000); muy raras (<1/10 000); no conocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 6 - Reacciones adversas notificadas y anomalías hematológicas con cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona a partir del análisis agrupado (n = 1092)

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Todos los grados n (%)			Grado ≥ 3 n (%)
		Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	
Infecciones e infestaciones	Infección neutropénica/sepsis*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Shock séptico			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Celulitis			8 (0,7)	3 (0,3)
	Infección del tracto urinario		103 (9,4)		19 (1,7)
	Influenza		22 (2,0)		0
	Cistitis		22 (2,0)		2 (0,2)
	Infección del tracto respiratorio superior		23 (2,1)		0
	Herpes zoster		14 (1,3)		0
	Candidiasis		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia ^{a*}	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anemia ^a	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leucopenia ^a	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombocitopenia ^a	478 (44,1)			44 (4,1)
	Neutropenia febril		87 (8,0)		87 (8,0)
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad			7 (0,6)	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	192 (17,6)			11 (1,0)
	Deshidratación		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hiper glucemia		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hipocalcemia			8 (0,7)	2 (0,2)
Trastornos psiquiátricos	Insomnio		45 (4,1)		0
	Ansiedad		13 (1,2)		0
	Estado de confusión		12 (1,1)		2 (0,2)

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Todos los grados n (%)			Grado ≥ 3 n (%)
		Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia		64 (5,9)		0
	Trastorno del gusto		56 (5,1)		0
	Neuropatía periférica		40 (3,7)		2 (0,2)
	Neuropatía sensorial periférica		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polineuropatía			9 (0,8)	2 (0,2)
	Parestesia		46 (4,2)		0
	Hipoestesia		18 (1,6)		1 (< 0,1)
	Mareos		63 (5,8)		0
	Jaqueca		56 (5,1)		1 (< 0,1)
	Letargo		15 (1,4)		1 (< 0,1)
	Ciática			9 (0,8)	1 (< 0,1)
Trastornos oculares	Conjuntivitis		11 (1,0)		0
	Aumento del lagrimeo		22 (2,0)		0
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus			7 (0,6)	0
	Vértigo		15 (1,4)		1 (< 0,1)
Trastornos cardíacos*	Fibrilación auricular		14 (1,3)		5 (0,5)
	Taquicardia		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Trastornos vasculares	Hipotensión		38 (3,5)		5 (0,5)
	Trombosis venosa profunda		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hipertensión		29 (2,7)		12 (1,1)
	Hipotensión ortostática			6 (0,5)	1 (< 0,1)
	Sofocos		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Enrojecimiento			9 (0,8)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea		97 (8,9)		9 (0,8)
	Tos		79 (7,2)		0
	Dolor orofaríngeo		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Neumonía		26 (2,4)		16 (1,5)
	Embolia pulmonar		30 (2,7)		23 (2,1)

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Todos los grados n (%)			Grado ≥ 3 n (%)
		Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	460 (42,1)			51 (4,7)
	Náusea	347 (31,8)			14 (1,3)
	Vómitos	207 (19,0)			14 (1,3)
	Constipación	202 (18,5)			8 (0,7)
	Dolor abdominal		105 (9,6)		15 (1,4)
	Dispepsia		53 (4,9)		0
	Dolor abdominal superior		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Hemorroides		22 (2,0)		0
	Enfermedad por reflujo gastroesofágico		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Hemorragia rectal		14 (1,3)		4 (0,4)
	Sequedad bucal		19 (1,7)		2 (0,2)
	Distensión abdominal		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	Estomatitis		46 (4,2)		2 (0,2)
	Íleo*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Gastritis			10 (0,9)	0
	Colitis*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Perforación gastrointestinal			3 (0,3)	1 (< 0,1)
Hemorragia gastrointestinal			2 (0,2)	1 (< 0,1)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia		80 (7,3)		0
	Piel seca		23 (2,1)		0
	Eritema			8 (0,7)	0
	Trastorno de las uñas		18 (1,6)		0

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Todos los grados n (%)			Grado ≥ 3 n (%)
		Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	166 (15,2)			24 (2,2)
	Artralgia		88 (8,1)		9 (0,8)
	Dolor en las extremidades		76 (7,0)		9 (0,8)
	Espasmos musculares		51 (4,7)		0
	Mialgia		40 (3,7)		2 (0,2)
	Dolor torácico musculoesquelético		34 (3,1)		3 (0,3)
	Debilidad muscular		31 (2,8)		1 (0,2)
	Dolor en los flancos		17 (1,6)		5 (0,5)
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda		21 (1,9)		14 (1,3)
	Insuficiencia renal			8 (0,7)	6 (0,5)
	Disuria		52 (4,8)		0
	Cólico renal		14 (1,3)		2 (0,2)
	Hematuria	205 (18,8)			33 (3,0)
	Polaquiuria		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hidronefrosis		25 (2,3)		13 (1,2)
	Retención urinaria		36 (3,3)		4 (0,4)
	Incontinencia urinaria		22 (2,0)		0
	Obstrucción uretral			8 (0,7)	6 (0,5)
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Dolor pélvico		20 (1,8)		5 (0,5)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga	333 (30,5)			42 (3,8)
	Astenia	227 (20,8)			32 (2,9)
	Pirexia		90 (8,2)		5 (0,5)
	Edema periférico		96 (8,8)		2 (0,2)
	Inflamación de la mucosa		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Dolor		36 (3,3)		7 (0,6)
	Dolor torácico		11 (1,0)		2 (0,2)
	Edema			8 (0,7)	1 (< 0,1)
	Escalofríos		12 (1,1)		0
	Malestar		21 (1,9)		0

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Todos los grados n (%)			Grado ≥ 3 n (%)
		Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	
Investigaciones	Pérdida de peso		81 (7,4)		0
	Aumento de Aspartato aminotransferasa		13 (1,2)		1 (< 0,1)
	Aumento de las Transaminasas			7 (0,6)	1 (< 0,1)

^a Basado en valores de laboratorio

* Consulte la sección detallada a continuación

Descripción de Reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia, y eventos clínicos asociados

Se ha demostrado que el uso de G-CSF limita la incidencia y la gravedad de la neutropenia. La incidencia de neutropenia de grado ≥ 3 basada en datos de laboratorio varió según el uso de G-CSF de 44,7 % a 76,7 %, con la incidencia más baja notificada cuando se utilizó profilaxis con G-CSF. Del mismo modo, la incidencia de neutropenia febril de grado ≥ 3 varió de 3,2 % a 8,6 %.

Las complicaciones neutropénicas (incluyendo neutropenia febril, infección neutropénica/sepsis y colitis neutropénica) que en algunos casos dieron lugar a un desenlace fatal, se notificaron en el 4,0 % de los pacientes cuando se utilizó la profilaxis primaria del G-CSF, y en el 12,8 % de los pacientes contrarios.

Trastornos cardíacos y arritmias

En el análisis agrupado, se notificaron eventos cardíacos en el 5,5 % de los pacientes, de los cuales el 1,1 % tenía arritmias cardíacas de grado ≥ 3 . La incidencia de taquicardia con cabazitaxel fue del 1,0 %, de los cuales menos del 0,1 % fueron de grado ≥ 3 . La incidencia de fibrilación auricular fue del 1,3 %. Se notificaron eventos de insuficiencia cardíaca en 2 pacientes (0,2 %), uno de los cuales resultó en un desenlace fatal. Se notificó fibrilación ventricular mortal en 1 paciente (0,3 %) y paro cardíaco en 3 pacientes (0,5 %). Ninguno fue considerado relacionado por el investigador.

Hematuria

En el análisis agrupado, la frecuencia de hematuria en todos los grados fue del 18,8 % a 25 mg/m². En casi la mitad de los casos se identificaron causas de confusión cuando se documentaron, como progresión de la enfermedad, instrumentación, infección o tratamiento con anticoagulación/AINE/ácido acetilsalicílico.

Otras anomalías de laboratorio

En el análisis agrupado, la incidencia de anemia de grado ≥ 3 , aumento de AST, ALT y bilirrubina basada en anomalías de laboratorio fue de 12,0 %, 1,3 %, 1,0 % y 0,5 %, respectivamente.

Trastornos gastrointestinales

Se han observado colitis (incluyendo enterocolitis y enterocolitis neutropénica) y gastritis. También se han notificado hemorragias gastrointestinales, perforación gastrointestinal e íleo (obstrucción intestinal).

Trastornos respiratorios

Se han notificado casos de neumonía/neumonitis intersticial y enfermedad pulmonar intersticial, a veces mortales, con una frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos renales y urinarios

La cistitis debida al fenómeno de retiro de la radiación, incluida la cistitis hemorrágica, se notificó con poca frecuencia

Población pediátrica

No existe un uso relevante de cabazitaxel en la población pediátrica. No se ha establecido la seguridad y eficacia de cabazitaxel en niños y adolescentes menores de 18 años.

Otras poblaciones especiales

Población anciana

De los 1092 pacientes tratados con cabazitaxel 25 mg/m² en los estudios de cáncer de próstata, 755 pacientes tenían 65 años o más, incluidos 238 pacientes mayores de 75 años.

Se notificaron las siguientes reacciones adversas no hematológicas a tasas ≥ 5 % más altas en pacientes de 65 años o más en comparación con pacientes más jóvenes: fatiga (33,5 % frente a 23,7 %), astenia (23,7 % frente a 14,2 %), estreñimiento (20,4 % frente a 14,2 %) y disnea (10,3 % frente a 5,6 %), respectivamente. La neutropenia (90,9 % frente a 81,2 %) y la trombocitopenia (48,8 % frente a 36,1 %) también fueron un 5 % más altas en pacientes de 65 años o más en comparación con pacientes más jóvenes. Se notificaron neutropenia de grado ≥ 3 y neutropenia febril con las tasas de diferencia más altas entre ambos grupos de edad (respectivamente 14 % y 4 % más altas en pacientes ≥ 65 años en comparación con pacientes < 65 años).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el producto o reporte de evento adverso, puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorios Vent3 3513737548 / 3513736148 o vía mail a atencionalcliente@vent3.com.ar y/o farmacovigilancia.vent3@gmail.com.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe un antídoto conocido para cabazitaxel. Las complicaciones anticipadas de la sobredosis consistirían en la exacerbación de reacciones adversas como supresión de la médula ósea y trastornos gastrointestinales. En caso de sobredosis, el paciente debe permanecer en una unidad especializada y vigilado estrechamente. Los pacientes deben recibir G-CSF terapéutico

tan pronto como sea posible después del descubrimiento de una sobredosis. Se deben tomar otras medidas sintomáticas apropiadas.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION. CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA:

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA R. GUTIÉRREZ: Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160.

PRESENTACIÓN:

CABAZITAXEL AQVIDA 20 mg/ml, solución concentrada para infusión: Envases conteniendo 1 o 10 viales.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C, en su envase original.

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Polisorbato 80
Etanol anhidro
Ácido cítrico

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otras especialidades medicinales con excepción de las mencionadas en este prospecto.

No deben utilizarse sets para infusión de PVC ni equipos de infusión de poliuretano para la preparación y administración de la solución para perfusión.

Precauciones especiales de conservación

Cada vial es para un solo uso, y debe utilizarse inmediatamente después de abrirse. Si no se usa inmediatamente, si no se usa adecuadamente se puede alterar el tiempo y las condiciones de conservación.

Después de la dilución final en la bolsa/botella de perfusión: la estabilidad química y física de la solución de perfusión es de 48 horas a temperatura ambiente (25 °C) incluyendo el tiempo de perfusión de 1 hora, y durante 14 días en condiciones refrigeradas (incluyendo el tiempo de perfusión de 1 hora).

Después de la apertura del vial

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 4 semanas a 2 a 8 °C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso previo al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serían superiores a 24 horas a 2 a 8 °C.

Una vez añadido al envase de infusión

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso en recipientes para infusión sin PVC durante 14 días a 2 a 8 °C y durante 48 horas a 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso previo al uso son

responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a 2 a 8 °C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I transparente, con tapón de clorobutilo con recubrimiento Flurotec-3, precinto de aluminio y tapa flip-off plástica conteniendo 3 ml de solución concentrada. Disponible en envases de 1 y 10 viales. Es posible que no todos los tamaños de envase se comercialicen.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cabazitaxel sólo debe ser preparado y administrado por personal capacitado en el manejo de agentes citotóxicos. El personal embarazado no debe manipular el medicamento. Al igual que para cualquier otro agente antineoplásico, se debe tener precaución al manipular y preparar soluciones de cabazitaxel, teniendo en cuenta el uso de dispositivos de contención, equipos de protección individual (por ejemplo, guantes) y procedimientos de preparación. Si cabazitaxel, en cualquier paso de su manipulación, entra en contacto con la piel, lávese inmediata y minuciosamente con agua y jabón. Si entra en contacto con las membranas mucosas, lávese inmediatamente y a fondo con agua.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación Certificado N°

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

Titular: **AqVida GmbH**

Elaborado y acondicionado en: AqVida GmbH. Werkstr.21, 23942 Dassow, Alemania

Importado y distribuido en Argentina por: **Laboratorio Vent 3 S.R.L**
Juan J. Jufre 4370 B° San Felipe, Córdoba, Pcia. de Córdoba, Argentina.
Teléfonos: 3513737548 / 3513736148
Director Técnico: Roberto C. Ghigo - Farmacéutico.

Fecha de última revisión: Enero 2024 (smpc-ex-en-Cabazitaxel-2022-11-10)



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

**CABAZITAXEL AQVIDA
CABAZITAXEL 20 MG/ML
Solución concentrada para infusión
Intravenoso**

Contenido: 60 mg/3 mL. Excipientes c.s

Cert: N° xx.xxx

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C, en su envase original.

Titular: **AqVida GmbH**

Importado y distribuido en Argentina por: **Laboratorio Vent 3 S.R.L**

Lote:

Vto.:

26 de abril de 2024

DISPOSICIÓN N° 3449

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

CERTIFICADO N° 60110

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000495-23-5**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

CABAZITAXEL 20 mg/ml - SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION

677497



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685

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
6101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1

Buenos Aires, 26 DE ABRIL DE 2024.-

DISPOSICIÓN N° 3449

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 60110**

La Administradora 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

Titular de especialidad medicinal: AQVIDA GMBH

Representante en el país: LABORATORIOS VENT 3 SRL

N° de Legajo de la empresa: 6898

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: CABAZITAXEL AQVIDA

Nombre Genérico (IFA/s): CABAZITAXEL

Concentración: 20 mg/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 665/671
(C1087AAI), CABA**Sede Central**
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
CABAZITAXEL 20 mg/ml

Excipiente (s)
ACIDO CITRICO 0,5 mg/ml
ETANOL ANHIDRO 395 mg/ml
POLISORBATO 80 540 mg/ml

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

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) TRANSPARENTE TAPON CLBUT REVEST ETFE+SELLO DE AL Y TAPA PP FLIP OFF

Contenido por envase primario: CADA FRASCO AMPOLLA CONTIENE 3 ML DE SOLUCIÓN CONCENTRADA (60 MG DE CABAZITAXEL).

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 1 O 10 FRASCOS AMPOLLA (SEGÚN PRESENTACIÓN), ACOMPAÑADO DE PROSPECTO E INFORMACIÓN PARA PACIENTES.

Presentaciones: 1, 10

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CADA VIAL ES PARA UN SOLO USO, Y DEBE UTILIZARSE INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE ABRIRSE. SI NO SE USA INMEDIATAMENTE, SI NO SE USA ADECUADAMENTE SE PUEDE ALTERAR EL TIEMPO Y LAS CONDICIONES DE CONSERVACIÓN.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: DESPUÉS DE LA DILUCIÓN FINAL EN LA BOLSA/BOTELLA DE PERFUSIÓN: LA ESTABILIDAD QUÍMICA Y FÍSICA DE LA SOLUCIÓN DE PERFUSIÓN ES DE 48 HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE (25 °C)

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
(C1087AAI), CABA

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

INCLUYENDO EL TIEMPO DE PERFUSIÓN DE 1 HORA, Y DURANTE 14 DÍAS EN CONDICIONES REFRIGERADAS (INCLUYENDO EL TIEMPO DE PERFUSIÓN DE 1 HORA).

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01CD04

Acción terapéutica: Agente antineoplásico. Antimitótico.

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / INFUSION ENDOVENOSA

Indicaciones: Cabazitaxel en combinación con Prednisona o Prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración previamente tratados con un régimen que contiene 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	Domicilio de la planta	Localidad	País
AQVIDA GMBH	WERKSTR 21, 23942 DASSOW		ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
AQVIDA GMBH	WERKSTR 21, 23942 DASSOW		ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
AQVIDA GMBH	WERKSTR 21, 23942 DASSOW		ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

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
(C1087AAI), CABA

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

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS VENT3 S.R.L.	8640/16	JUAN JUFRE N° 4820 - B° JOSE IGNACIO DIAZ 3° SECCION	CORDOBA - CORDOBA	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de origen: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de procedencia del producto: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

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

Expediente Nº: 1-0047-2001-000495-23-5



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090