

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

J EVTANA SOLUCION CONCENTRADA PARA PERFUSION 60 mg/1,5 mL, CON SOLVENTE

J EVTANA®
CABAZITAXEL 60 mg/1,5 ml
Solución concentrada – REQUIERE 2 DILUCIONES
PERFUSION/INFUSION I.V. SÓLO DESPUÉS DE LA SEGUNDA
DILUCIÓN

FÓRMULA

Cada frasco ampolla con 1,5 ml de solución concentrada contiene:
Cabazitaxel (como solvato acetónico) 60 mg
Excipientes: Polisorbato 80 DF RPR-2; etanol anhidro

Cada frasco ampolla con diluyente para la primera dilución contiene:

Etanol 573,3 mg y Agua para inyectable c.s.p. 4,5 ml
No utilizar si los frascos no están intactos.

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

Contenido del envase, un envase de J EVTANA contiene 2 frascos ampolla:

- Cada frasco ampolla con Jevtana contiene 60 mg de Cabazitaxel en 1,5ml de volumen nominal (volumen de llenado: 1,83 ml con 73,2mg de Cabazitaxel). Este volumen de llenado ha sido establecido para compensar la pérdida de líquido durante la preparación de premezcla.

Este sobrellenado garantiza que después de la dilución con la totalidad del diluyente, contenido en el frasco ampolla acompañante, hay un volumen de premezcla mínimo extraíble de 6 mL, conteniendo 10 mg/ml de Jevtana, que corresponde al valor declarado de 60 mg/frasco ampolla.

- Cada frasco ampolla con diluyente contiene 4,5ml de volumen nominal (volumen de llenado: 5,67 ml).

Este volumen de llenado garantiza que luego del agregado del total del contenido de este frasco ampolla con diluyente, al contenido de frasco ampolla con Jevtana 60 mg solución concentrada, la concentración de la solución premezcla es de 10 mg/ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico (Taxano) Código ATC: L01CD04

INDICACIONES Y USO

J EVTANA® es un inhibidor de los microtúbulos indicado en combinación con prednisona o prednisolona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración, que hayan recibido previamente un régimen de tratamiento que contenga docetaxel.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Cabazitaxel es un inhibidor de los microtúbulos. Cabazitaxel se une a la tubulina y promueve su acoplamiento a los microtúbulos y simultáneamente inhibe su desacoplamiento. Esto conduce a la estabilización de los microtúbulos, la cual da como resultado la inhibición de las funciones celulares de la mitosis y la interfase.

Farmacodinamia

Cabazitaxel demostró actividad antitumoral de amplio espectro contra tumores humanos avanzados xenotransplantados en ratones. Cabazitaxel es activo en tumores sensibles a docetaxel. Además, cabazitaxel demostró actividad en los modelos de tumores insensibles a quimioterapia incluyendo a docetaxel.

Farmacocinética

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

Absorción

En un análisis farmacocinético poblacional, después de una dosis de administración endovenosa de una hora de cabazitaxel 25 mg/m², la C_{máx} promedio en pacientes con cáncer de próstata metastásico (n=67) fue de 226 ng/ml (Coeficiente de Variación [CV] 107%) y se alcanzó al finalizar la perfusión de una hora (T_{máx}). El Área Bajo la Curva (ABC) promedio en los pacientes con cáncer de próstata metastásico fue de

991 ng.h/ml (CV 34%).

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

Distribución

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

In vitro, la unión de cabazitaxel a las proteínas séricas humanas fue de 89 a 92% y no fue saturable hasta 50000 ng/ml, que cubren la concentración máxima observada en ensayos clínicos. Cabazitaxel se une principalmente a la albúmina sérica humana (82%) 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 y 0,99, indicando que cabazitaxel se distribuye por igual en sangre y plasma.

Metabolismo

Cabazitaxel se metaboliza extensamente a nivel del hígado (≥95%), principalmente por la isoenzima CYP3A (80% a 90%). Cabazitaxel es la principal fracción circulante en plasma humano. Fueron detectados siete metabolitos en plasma (incluyendo a los 3 metabolitos activos derivados de la O-desmetilación), donde el principal de ellos representa el 5% de la exposición a cabazitaxel.

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

Sobre la base de estudios *in vitro*, el riesgo potencial de inhibición por cabazitaxel, a concentraciones clínicamente relevantes, es posible respecto a los fármacos que son principalmente sustrato de CYP3A. Cabazitaxel no inhibe otras enzimas CYP. Además, cabazitaxel no indujo isoenzimas CYP (CYP1A, CYP2C, Y CYP3A) *in vitro*.

Estudios de interacción en humanos han demostrado que cabazitaxel (25 mg/m², administrado como una sola perfusión de 1 hora) no modificó los niveles plasmáticos de midazolam, un sustrato de prueba de CYP3A. Por lo tanto, no se espera ningún impacto clínico en pacientes en la administración conjunta con sustratos del CYP3A con cabazitaxel.

Cabazitaxel no inhibió *in vitro* las proteínas multifármaco-resistentes (MRP): MRP1 y MRP2 o los Transportadores de Cationes Orgánicos (OCT1). Cabazitaxel inhibió el transporte de P-glicoproteína (PgP)(digoxina, vinblastina), proteínas resistentes al cáncer de mama (BCRP)(metotrexato), o los Polipéptidos Transportadores de Aniones Orgánicos OATP1B3 (CCK8) en concentraciones al menos 15 veces a las observadas a nivel clínico mientras que inhibió el transporte del OATP1B1(estradiol-17β-glucuronida) en concentraciones de sólo 5 veces a las observadas a nivel clínico. Por tanto el interacción con transportadores de interacción con sustratos de MRP, OCT1,PgP,BCRP y OATP1B3 es improbable *in vivo*, con las dosis de 25 mg/m². Es posible el riesgo de interacción con transportadores OATP1B1, particularmente durante la duración de la perfusión (1 hora9 y hasta 20 minutos después de la finalización de la perfusión.

Eliminación

Después de una perfusión endovenosa de una hora de [¹⁴C]-cabazitaxel 25 mg/m², aproximadamente el 80% de la dosis administrada fue eliminada dentro de las dos semanas posteriores a la administración. Cabazitaxel se excreta principalmente a través de las heces en forma de numerosos metabolitos (76% de la dosis); mientras que la excreción renal de cabazitaxel y sus metabolitos representa el 3,7% de la dosis (2,3% como cabazitaxel no modificado en la orina). En un análisis farmacocinético poblacional, cabazitaxel tuvo una depuración plasmática de 48,5 L/h (CV 39%; 26,4 l/h/m² para un paciente con una mediana de ASC de 1,84 m²) en pacientes con cáncer de próstata metastásico. Luego de una infusión endovenosa de una hora, las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel pueden describirse mediante un modelo farmacocinético tricompartmental con vidas medias α, β y γ de 4 minutos, 2 horas y 95 horas, respectivamente.

Poblaciones especiales Ancianos

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

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y efectividad de Jevtana en niños y adolescentes menores de 18 años.

Los parámetros farmacocinéticos para cabazitaxel fueron determinados en un estudio de fase 1-2 en pacientes pediátricos con tumor sólido, utilizando un modelo de farmacocinética poblacional desarrollado en la población pediátrica.

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

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

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Cabazitaxel se elimina principalmente mediante el metabolismo hepático.

Un estudio realizado en 43 pacientes con cáncer e insuficiencia hepática no mostró influencia de la insuficiencia hepática leve (niveles plasmáticos de bilirrubina total > 1 a ≤ 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/m², respectivamente.

En 3 pacientes con insuficiencia hepática severa (niveles plasmáticos de bilirrubina total > 3 veces el LSN), se observó una reducción del 39% en el clearance en comparación con los pacientes con insuficiencia hepática leve, lo que indica algún efecto de la insuficiencia hepática severa sobre la farmacocinética de cabazitaxel. No se estableció la DMT de cabazitaxel en pacientes con insuficiencia hepática severa. De acuerdo a los datos de seguridad y tolerancia, la dosis de cabazitaxel debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver "Uso en Poblaciones Específicas"). Cabazitaxel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver "Contraindicaciones").

Interacciones medicamentosas

Cabazitaxel se metaboliza principalmente por el CYP3A.

La administración repetida de ketoconazol (400 mg/día), un potente inhibidor de CYP3A, resultó en un 20% de disminución en el clearance de cabazitaxel, que correspondió a un incremento del 25% del ABC (área bajo la curva). Por lo tanto, se debe evitar la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A (por ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) debido a que podría ocurrir un incremento de las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel. 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 el ABC. Por lo tanto, se debe evitar la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ej. fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) debido a que podría ocurrir una disminución de las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel. Prednisona o prednisolona administradas a 10 mg diarios no afectó la farmacocinética de cabazitaxel.

In-vitro, cabazitaxel no inhibió las proteínas 1 ó 2 de resistencia a múltiples fármacos (MRP1 y MRP2) ni el Transportador de Cation Orgánico (OCT1). *In-vitro*, cabazitaxel inhibió el transporte de la glicoproteína P (gp-P), la Proteína de Resistencia del Cáncer de Mama (BCRP, por su sigla en inglés) y los Polipéptidos de Transporte de Anión Orgánico (OATP1B3) (CCK8) a concentraciones de por lo menos 15 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/m².

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

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/m² cada 3 semanas. Evaluaciones durante el ciclo 1 el día 1 hasta las 24 horas no mostraron cambios >10 ms en el intervalo medio QTc desde el inicio. Sin embargo, un pequeño aumento en el intervalo medio QTc (por ejemplo, <10 ms), debido a cabazitaxel no puede ser excluido debido a limitaciones en el diseño del estudio.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Información general sobre la dosis

- La dosificación individual de JEVTANA® debe basarse en el cálculo del ASC y es de 25 mg/m², administrados como una perfusión endovenosa de una hora, cada tres semanas en combinación con prednisona o prednisolona oral 10 mg administrados diariamente durante el tratamiento con JEVTANA®.
- Se recomienda premedicación antes del tratamiento (Léase Posología/Dosificación - Modo de Administración).
- JEVTANA® 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 JEVTANA® requiere dos diluciones antes de ser administrada (Léase Posología/Dosificación - Modo de Administración).
- Jevtana contiene polisorbato 80 que se sabe aumenta la velocidad de extracción de di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP) del cloruro de polivinilo (PVC).
- No utilizar envases de perfusión de PVC ni equipos de perfusión de poliuretano para la preparación y administración de la solución de perfusión de JEVTANA® (léase Posología/Dosificación - Modo de Administración).
- Tanto el frasco ampolla para inyección de JEVTANA® como el frasco ampolla de diluyente contienen un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación.

Modificaciones de las dosis

La dosis de JEVTANA® debe reducirse si el paciente experimenta las siguientes reacciones adversas.

Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas en pacientes tratados con JEVTANA®

Reacciones Adversas	Modificación de las dosis
Neutropenia de grado ≥3 prolongada (más de una semana) a pesar de una medicación apropiada incluyendo G-CSF	Retrasar el tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea >1500 células/mm ³ , luego reducir la dosis de JEVTANA® desde 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 JEVTANA® desde 25 mg/m ² a 20 mg/m ² .
Diarrea de grado ≥3 o diarrea persistente a pesar de la medicación apropiada, reemplazo de líquidos y electrolitos.	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución, luego reducir la dosis de JEVTANA® desde 25 mg/m ² a 20 mg/m ² .
Neuropatía periférica de grado >2	Retrasar el tratamiento hasta mejoría, y luego considerar una reducción de dosis.
Neutropenia periférica de grado ≥3	Discontinuar Jevtana

Si los pacientes continúan experimentando cualquiera de estas cuatro reacciones con 20 mg/m² debería ser considerado reducir la dosis a

15mg/m² o interrumpir el uso de JEVTANA®.
Los datos en pacientes con dosis por debajo de 20mg/m² son limitados.

Poblaciones especiales

Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y la eficacia de JEVTANA® en pacientes pediátricos y adolescentes menores de 18 años.

Uso geriátrico

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

Pacientes con insuficiencia hepática

Cabazitaxel se metaboliza extensamente en el hígado.

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Uso concomitante de fármacos

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

Premedicación

Se recomienda la premedicación previa al tratamiento.

Premedicar por lo menos 30 minutos antes de cada dosis de JEVTANA® con los siguientes medicamentos por vía endovenosa para reducir el riesgo y la severidad de una reacción de hipersensibilidad:

- Antihistamínico (dexclorfeniramina 5 mg o difenhidramina 25 mg o antihistamínico equivalente)
- Corticosteroide (dexametasona 8 mg o esteroide equivalente)
- Antagonista de H₂ (ranitidina 50 mg o antagonista de H₂ equivalente) (Léase Precauciones)

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

A lo largo del tratamiento, debe asegurarse la adecuada hidratación del paciente, para prevenir complicaciones como la insuficiencia renal.

Precauciones de administración Requiere 2 diluciones

Administrar por perfusión I.V. sólo después de la segunda dilución

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

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

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

Diluir siempre el concentrado para solución para perfusión con el disolvente completo que se proporciona antes de añadirlo a las soluciones de perfusión.

Instrucciones para la preparación

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

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

Pasos para la preparación

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

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

Debe realizarse el siguiente proceso de dilución en dos pasos bajo condiciones asépticas para preparar la segunda (final) solución

para perfusión.

Paso 1 – Primera Dilución

Paso 1.1

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



Paso 1.2

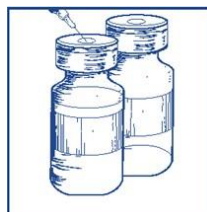
Utilizando una jeringa equipada con aguja, retirar asépticamente el contenido COMPLETO de diluyente provisto, invirtiendo parcialmente el vial.

Paso 1.3

Inyectar el contenido completo en el frasco ampolla de Jevtana® correspondiente.

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

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



Paso 1.4

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



Paso 1.5

Dejar la solución en reposo durante 5 minutos aproximadamente y verificar que la solución sea homogénea y clara.

Es normal que la espuma persista luego de este período de tiempo.



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

Puede ser necesario más de un vial de la solución diluida inicial para administrar la dosis prescrita.

Por ejemplo, una dosis de 45 mg de Jevtana®, requeriría 4,5 ml de la mezcla concentrado-diluyente preparada siguiendo el Paso 1.

Paso 2: SEGUNDA DILUCIÓN (FINAL) PARA INFUSIÓN

Paso 2.1

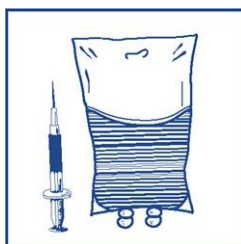
Retirar asépticamente la cantidad requerida de la solución inicial diluida de Jevtana® (10 mg/ml de Jevtana®), con una jeringa graduada y equipada con aguja.



Paso 2.2

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

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



Paso 2.3

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



Paso 2.4

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



Administración

La solución final de JEV TANA® para perfusión debe administrarse vía endovenosa como una perfusión de una hora a temperatura ambiente.

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

La solución final de JEV TANA® para perfusión debe utilizarse inmediatamente. Sin embargo, el tiempo de almacenamiento durante el uso puede ser mayor bajo condiciones específicas, es decir 8 horas bajo condición ambiente (incluyendo la perfusión de una hora).

Jevtana® no debe mezclarse con ningún otro medicamento.

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

CONTRAINDICACIONES

JEV TANA® no debe utilizarse en pacientes con:

- Recuento de neutrófilos $<1500/\text{mm}^3$
- Antecedentes de hipersensibilidad severa a cabazitaxel, polisorbato 80 o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Insuficiencia hepática severa (bilirrubina total >3 x Límite Superior Normal (LSN)).
- Vacunación concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla.
- Vacunación concomitante con vacunas vivas o vivas atenuadas (ver sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

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 JEV TANA®. No administrar JEV TANA® si los recuentos de neutrófilos son ≤ 1500 células/ mm^3 .**
- **Puede ocurrir hipersensibilidad severa que puede incluir erupciones cutáneas/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Discontinuar JEV TANA® inmediatamente si ocurren reacciones severas y administrar el tratamiento apropiado.**

PRECAUCIONES

Supresión de la médula ósea

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

Neutropenia

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

Se puede administrar G-CSF para reducir el riesgo de complicaciones por neutropenia asociadas con el uso de JEV TANA®. 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 JEV TANA® (léase Reacciones Adversas). El monitoreo semanal de recuento sanguíneo completo es esencial durante el ciclo 1 y antes de cada ciclo de tratamiento de allí en adelante para que la dosis pueda ajustarse, en caso de ser necesario (Léase Posología/Dosificación - Modo de administración).

No se debe usar JEV TANA® en pacientes con recuento de neutrófilos $\leq 1500/\text{mm}^3$ (léase *Contraindicaciones*).

Si un paciente experimenta neutropenia febril o neutropenia prolongada (más de una semana) a pesar de la medicación apropiada (por ejemplo G-CSF), la dosis de JEV TANA® debe reducirse (Léase Posología/Dosificación - Modo de Administración). Los pacientes pueden reiniciar el tratamiento con JEV TANA® solamente cuando los recuentos de neutrófilos se recuperen a un nivel $>1500/\text{mm}^3$ (Léase *Contraindicaciones*).

Reacciones de hipersensibilidad

Todos los pacientes deben ser premedicados antes del inicio de la perfusión de JEV TANA® (Léase Posología/Dosificación - Modo de Administración). Los pacientes deben ser observados atentamente para detectar si presentan reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera y segunda perfusión. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir unos pocos minutos después del inicio de la infusión de JEV TANA®, 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 perfusión de JEV TANA® y terapia apropiada. Los pacientes con antecedentes de reacciones severas de hipersensibilidad no deben ser medicados nuevamente con JEV TANA® (Léase *Contraindicaciones*).

Síntomas gastrointestinales

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

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

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

Anemia

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

Insuficiencia renal

La mayoría de los casos ocurrieron en asociación con sepsis, deshidratación severa debido a diarrea, vómitos o uropatía obstructiva (léase *Reacciones Adversas*). Algunas de las muertes debidas a insuficiencia renal no tuvieron una etiología clara. Deben adoptarse medidas apropiadas para identificar las causas de insuficiencia renal y tratarlas agresivamente. La función renal debe ser monitoreada.

Trastornos urinarios

Se ha reportado cistitis debida al fenómeno de hipersensibilidad a la radiación (Radiation recall phenomenon) en pacientes en tratamiento con cabazitaxel, que previamente recibieron radioterapia pélvica y un régimen conteniendo docetaxel (léase sección Reacciones Adversas). Debe medirse la creatinina sérica basal en cada recuento sanguíneo y siempre que el paciente notifique un cambio en la orina producida. Deben adoptarse las medidas apropiadas. Puede ser necesario interrumpir o suspender el tratamiento con cabazitaxel.

Trastornos respiratorios

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

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

Arritmias cardíacas

Se han reportado arritmias cardíacas, con mayor frecuencia taquicardia y fibrilación auricular (léase Reacciones adversas).

Pacientes de edad avanzada

Es más probable que los pacientes ≥ 65 años de edad experimenten ciertas reacciones adversas, incluyendo neutropenia y neutropenia febril (léase Reacciones Adversas y Uso en Poblaciones Específicas).

Insuficiencia hepática

Cabazitaxel se metaboliza extensamente en el hígado.

J EVTANA® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa (niveles plasmáticos de bilirrubina >3 veces por encima del límite superior normal (Léase "Contraindicaciones"). Para pacientes con insuficiencia hepática leve (niveles plasmáticos de bilirrubina > 1 a ≤ 1,5 veces por encima del límite superior normal o AST > 1,5 veces por encima del límite superior normal) la dosis debe ser reducida (léase Poblaciones especiales e Interacciones medicamentosas).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

Prednisona o prednisolona administradas a 10 mg diarios no afectaron la farmacocinética del cabazitaxel.

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

El uso de J EVTANA® no está recomendado en mujeres.

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 4 meses después de la última dosis de J EVTANA®.

J EVTANA® puede provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados de J EVTANA® en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que cabazitaxel es genotóxico por un mecanismo aneugénico.

Estudios no-clínicos en ratas y conejos también han demostrado que cabazitaxel es embriotóxico, fetotóxico y abortivo con exposiciones significativamente menores que aquellas recomendadas como dosis en humanos. El cabazitaxel cruza la barrera placentaria. J EVTANA® no está recomendado durante el embarazo.

En ratas embarazadas que recibieron una dosis única diaria de Cabazitaxel desde el día 6 hasta el día 17 de gestación, se observó toxicidad embriofetal a exposiciones menores a las vistas en humanos recibiendo dosis clínicamente relevantes de Cabazitaxel, consistiendo en muerte fetal y disminución del peso fetal promedio asociado a un retraso en la osificación. , en el día 17 de la gestación, cabazitaxel mostró atravesar la barrera placentaria dentro de las 24 horas de la administración endovenosa de una dosis única de 0,08 mg/kg (aproximadamente 0,02 veces la dosis máxima recomendada en humanos – DMRH).

Cabazitaxel, administrado una vez por día a ratas hembra durante la organogénesis a una dosis de 0,16 mg/kg/día (aproximadamente 0,02-0,06 veces la C_{max} de la dosis recomendada en humanos en pacientes con cáncer) ocasionó toxicidad materna y embriofetal consistente en aumento de la pérdida postimplantación, embrioletalidad y muertes fetales. Se observó una disminución de la media del peso de los fetos al nacer asociada con retrasos en la osificación esquelética a dosis >0,08 mg/kg (aproximadamente 0,02 veces la C_{m+ax} a la DMRH).

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

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

Embarazo: Categoría D.

Madres en período de lactancia

Cabazitaxel o los metabolitos de cabazitaxel se excretan a través de la leche materna de animales lactantes según los datos farmacocinéticos disponibles. Luego de una administración intravenosa única de [¹⁴C]-cabazitaxel a dosis de 0.08 mg/kg a ratas hembra en período de lactancia, menos del 1.5% de la dosis fue detectada en la leche materna luego de 24 horas. No se sabe si el fármaco se excreta en la leche humana. Dentro de las 2 horas siguientes a la administración endovenosa única de cabazitaxel a ratas lactantes a una dosis de 0,08 mg/kg (aproximadamente 0,02 veces la dosis máxima recomendada en humanos), se detectó radioactividad relacionada con cabazitaxel en los estómagos de las crías lactantes. Esto fue detectable hasta 24 horas después de la dosis. Se calculó que aproximadamente el 1,5% de la dosis administrada a la madre estaba presente en la leche materna. Dado que muchos fármacos son excretados en la leche humana y debido a las potenciales reacciones adversas serias en bebés lactantes, por J EVTANA®, debe adoptarse una decisión con respecto a discontinuar la lactancia o discontinuar el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre. J EVTANA® no debe ser usado durante la lactancia.

Fertilidad

Se desconoce el efecto de J EVTANA® en la fertilidad humana. Pudo observarse en estudios animales que J EVTANA® afectó el sistema reproductivo en ratas y perros macho. Considerando la actividad farmacológica de los taxanos, su potencial genotóxico y el efecto de muchos compuestos de esa clase sobre la fertilidad en estudios animales, no podrá excluirse el efecto sobre la fertilidad de los machos humanos.

Debido a los potenciales efectos sobre los gametos masculinos y a la potencial exposición vía líquido seminal, los hombres tratados con cabazitaxel deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento y se recomienda continuar utilizándolos hasta 6 meses después de la última dosis de cabazitaxel. Debido a la potencial exposición vía líquido seminal, durante todo el tratamiento los hombres

tratados con cabazitaxel deben evitar el contacto con otra persona a través del eyaculado. A los hombres que van a ser tratados con cabazitaxel se les recomienda que consulten sobre la conservación de espermatozoides antes del tratamiento. Se aconseja a los hombres tratados con cabazitaxel que busquen asesoramiento sobre la conservación del espermatozoides antes del tratamiento.

Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y la eficacia de JEV TANA® en pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico

Basado en análisis farmacocinéticos poblacionales, no se observó diferencia significativa en la farmacocinética de cabazitaxel entre pacientes <65 años (n=100) y mayores (n=70).

De los 371 pacientes con cáncer de próstata tratados con JEV TANA® cada tres semanas más prednisona o prednisolona, 240 pacientes (64,7%) tenían 65 y más años de edad, mientras que 70 pacientes (18,9%) tenían 75 años de edad y más. No se observaron diferencias globales en la efectividad entre los pacientes >65 años de edad y los pacientes más jóvenes. Los pacientes de edad avanzada (>65 de edad) pueden tener más probabilidades de experimentar ciertas reacciones adversas. La incidencia de neutropenia, cansancio, astenia, fiebre, mareos, infección del tracto urinario y deshidratación se presentó en porcentajes $\geq 5\%$ más elevadas en pacientes que tenían 65 años de edad o más, comparados con los pacientes más jóvenes (Léase *Reacciones Adversas*).

Insuficiencia renal

No se realizó ningún estudio con JEV TANA® en insuficiencia renal. En un análisis farmacocinético poblacional, no se observó diferencia significativa en la depuración en pacientes con compromiso leve de la depuración de creatinina (50 ml/min \leq CLcr <80 ml/min). Existe limitada información en pacientes con insuficiencia renal moderada (30 ml/min \leq CLcr <50 ml/min) y en pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr <30 ml/min) o enfermedad renal en estadio terminal [Léanse *Características farmacológicas/Propiedades*]. En consecuencia, se debe actuar con precaución en estos pacientes y los mismos deben ser cuidadosamente monitoreados durante el tratamiento. (Léase POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN / Poblaciones especiales).

Insuficiencia hepática

Dado que cabazitaxel se metaboliza extensamente a nivel del hígado, es probable que la insuficiencia hepática aumente las concentraciones de cabazitaxel. (Léase Precauciones). Los pacientes con compromiso de la función hepática (Léase Contraindicaciones).

Uso concomitante de fármacos

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

REACCIONES ADVERSAS

Se ha utilizado, cuando corresponda, la siguiente escala de frecuencias CIOMS: muy comunes $\geq 10\%$; comunes $\geq 1\%$ y < 10 %; infrecuentes $\geq 0,1$ y < 1%; raros $\geq 0,01\%$ y < 0,1 %; muy raros < 0,01%; frecuencia desconocida (no se puede estimar de la información disponible).

La seguridad de JEV TANA® en combinación con prednisona o prednisolona se evaluó en 371 pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración, que fueron tratados con 25 mg/m² de cabazitaxel, una vez cada 3 semanas, en un estudio aleatorizado abierto, controlado de fase III. Los pacientes recibieron una duración media de 6 ciclos de Jevtana o 4 de mitoxantrona.

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

Las reacciones adversas comunes ($\geq 5\%$) de grado 3-4 en pacientes que recibieron JEV TANA® fueron neutropenia, leucopenia, anemia, neutropenia febril, diarrea, cansancio y astenia.

Las discontinuaciones del tratamiento debidas a reacciones adversas al medicamento ocurrieron en 68 pacientes (18,3%) que recibieron JEV TANA® y en 31 pacientes (8,4%) que recibieron mitoxantrona. Las reacciones adversas más comunes que provocaron la discontinuación del tratamiento en el grupo de JEV TANA® fueron neutropenia e insuficiencia renal.

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 (4,9 %) tratados con JEV TANA® y en 3 pacientes (<1%) tratados con mitoxantrona. Las reacciones adversas fatales más frecuentes en pacientes tratados con JEV TANA® fueron infecciones (n=5). La mayoría (4 de 5 pacientes) de las reacciones adversas fatales relacionadas con infecciones en el estudio TROPIC ocurrieron luego de una dosis única de JEV TANA®.

Tabla 2 – Incidencia de reacciones adversas informadas* y valores hematológicos anormales en $\geq 5\%$ de los

pacientes que recibieron JEVTANA® en combinación con prednisona, y pacientes recibiendo mitoxantrona en combinación con prednisona (tasa de incidencia de al menos un 2% más alta en el grupo JEVTANA®, comparado con mitoxantrona).

	JEVTANA® 25 mg/m ² cada 3 semanas con prednisona 10 mg diarios n = 371		Mitoxantrona 12 mg/m ² cada 3 semanas con prednisona 10 mg diarios n = 371	
Sistema corporal	Todos los grados n (%)	Grado 3-4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3-4 n (%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Neutropenia [†]	347 (93,5%)	303 (81,7%)	325 (87,6%)	215 (58%)
Neutropenia febril	---	28 (7,5%)	---	5 (1,3%)
Anemia [†]	361 (97,3%)	39 (10,5%)	302 (81,4%)	18 (4,9%)
Leucopenia [†]	355 (95,7%)	253 (68,2%)	343 (92,5%)	157 (42,3%)
Trombocitopenia [†]	176 (47,4%)	15 (4%)	160 (43,1%)	6 (1,6%)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	173 (46,6%)	23 (6,2%)	39 (10,5%)	1 (0,3%)
Náuseas	127 (34,2%)	7 (1,9%)	85 (22,9%)	1 (0,3%)
Vómitos	84 (22,6%)	7 (1,9%)	38 (10,2%)	0
Estreñimiento	76 (20,5%)	4 (1,1%)	57 (15,4%)	2 (0,5%)
Dolor abdominal [§]	43 (11,6%)	7 (1,9%)	13 (3,5%)	0
Dispepsia [¶]	25 (6,7%)	0	6 (1,6%)	0
Dolor abdominal superior	20 (5,4%)	0	5 (1,3%)	0
Hemorroides	14 (3,8%)	0	3 (0,8%)	0
Reflujo gastroesofágico	12 (3,2%)	0	3 (0,8%)	0
Trastornos generales y reacciones en el sitio de la administración				
Cansancio	136 (36,7%)	18 (4,9%)	102 (27,5%)	11 (3,0%)
Astenia	76 (20,5%)	17 (4,6%)	46 (12,4%)	9 (2,4%)
Fiebre	45 (12,1%)	4 (1,1%)	23 (6,2%)	1 (0,3%)
Edema periférico	34 (9%)	2 (<1%)	34 (9%)	2 (<1%)
Inflamación de mucosas	22 (5,9%)	1 (0,3%)	10 (2,7%)	1 (0,3%)
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto urinario [¶]	27 (7,3%)	4 (1,1%)	11 (3%)	3 (0,8%)
Investigaciones				
Disminución de peso	32 (9%)	0	28 (8%)	1 (<1%)
Trastornos del metabolismo y trastornos nutricionales				
Anorexia	59 (15,2%)	3 (0,8%)	39 (10,5%)	3 (0,8%)
Deshidratación	18 (4,9%)	8 (2,2%)	10 (2,7%)	3 (0,8%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor de espalda	60 (16,2%)	14 (3,8%)	45 (12,1%)	11 (3,0%)
Artralgias	39 (10,5%)	4 (1,1%)	31 (8,4%)	4 (1,1%)
Espasmos musculares	27 (7,3%)	0	10 (2,7%)	0
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica [¶]	30 (8,1%)	2 (0,5%)	4 (1,1%)	1 (0,3%)
Disgeusia	41 (11,1%)	0	15 (4%)	0
Mareos	30 (8,1%)	0	21 (5,7%)	2 (0,5%)
Cefalea	28 (7,5%)	0	19 (5,1%)	0
Neuropatía sensorial periférica	20 (5,4%)	1 (0,3%)	5 (1,3%)	0
Trastornos renales y del tracto urinario				
Hematuria	62 (16,7%)	7 (1,9%)	14 (3,8%)	2 (0,5%)
Disuria	25 (6,7%)	0	5 (1,3%)	0
Incontinencia urinaria	9 (2,4%)	0	1 (0,3%)	0
Insuficiencia renal aguda	8 (2,2%)	6 (1,6%)	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Disnea	44 (11,9%)	5 (1,3%)	17 (4,6%)	3 (0,8%)
Tos	40 (10,8%)	0	22 (5,9%)	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	37 (10%)	0	18 (4,9%)	0
Trastornos vasculares				
Hipotensión	20 (5,4%)	2 (0,5%)	9 (2,4%)	1 (0,3%)
Duración media del tratamiento	6 ciclos		4 ciclos	

[†] Basado en valores de laboratorio

[§] Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal y dolor gastrointestinal

[¶] Incluye enfermedad por reflujo gastroesofágico y gastritis con reflujo

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

^φ Incluye neuropatía motora periférica y neuropatía sensorial periférica

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración:

Edema periférico, se observó con una incidencia de 9,2% en todos los grados, y una incidencia de 0,5% y 0,3% en grado ≥ 3 en el brazo con Jevtana y en el brazo con mitoxantrona, respectivamente.

Dolor; se observó con una incidencia de 5,4% y 4,9% en todos los grados y 1,1% y 1,9% en los grados ≥ 3 en el brazo con Jevtana y en el brazo con mitoxantrona, respectivamente.

Neutropenia y eventos clínicos asociados

La incidencia de neutropenia de grado ≥ 3 sobre la base de datos de laboratorio fue del 81,7%. La incidencia de grado ≥ 3 de neutropenia clínica y neutropenia febril, de reacciones adversas fue, respectivamente, 21,3% y 7,5%. La reacción adversa más común que provocó la discontinuación del tratamiento fue neutropenia (2,4%). Complicaciones neutropénicas incluyendo infecciones neutropénicas (0,5%), sepsis neutropénica (0,8%), y el shock séptico (1,1%), que en algunos casos resultó en un desenlace fatal.

Se ha demostrado que el uso de G-CSF limita la incidencia y gravedad de neutropenia (Léase *Precauciones*).

Trastornos cardíacos y arritmias

Todos los grados de eventos entre los trastornos cardíacos fueron más frecuentes en el grupo JEV TANA®, de los cuales 6 pacientes (1,6%) tenían grado ≥ 3 de arritmias cardíacas. La incidencia de taquicardia en el grupo JEV TANA® fue de 1,6%, ninguno de los cuales fueron de grado ≥ 3 . La incidencia de fibrilación auricular fue de 1,1% en el grupo JEV TANA®. Los acontecimientos de insuficiencia cardíaca fueron frecuentes con cabazitaxel, notificándose el acontecimiento a término para 2 pacientes (0,5%). Un paciente del grupo cabazitaxel falleció por insuficiencia cardíaca. Se notificó fibrilación ventricular fatal en 1 paciente (0,3%), y parada cardíaca en 2 pacientes (0,5%). Ninguno fue considerado por el investigador como relacionado.

Trastornos renales y del tracto urinario

Se observó insuficiencia renal en el 2,2% en todos los grados y 1,6% en los grados ≥ 3 en el grupo JEV TANA®

Hematuria

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

Trastornos gastrointestinales

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

Trastornos respiratorios

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

Investigaciones

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

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

Se observó disminución de peso en el 8,6% y 7,5% en todos los grados, y el 0% y el 0,3% en los grados ≥ 3 en los grupos JEV TANA® y mitoxantrona, respectivamente.

Población de pacientes de edad avanzada

De los 371 pacientes tratados con JEV TANA® en el estudio del cáncer de próstata, 240 pacientes tenían 65 años o más, incluyendo 70 pacientes mayores de 75 años.

Las siguientes reacciones adversas de grado 1-4 se reportaron con tasas más altas del $\geq 5\%$ en pacientes de 65 o más años de edad en comparación con pacientes más jóvenes: Cansancio (40,4% vs. 29,8%), neutropenia clínica (24,2% vs. 17,6%), astenia (23,8% vs. 14,5%), fiebre (14,6% vs. 7,6%), mareo (10,0% vs. 4,6%), infección del tracto urinario (9,6% vs. 3,1%) y deshidratación (6,7% vs. 1,5%), respectivamente.

La incidencia de las siguientes reacciones adversas de grado ≥ 3 fue más elevada en pacientes ≥ 65 años de edad en comparación con pacientes más jóvenes: neutropenia (86,3% vs. 73,3%), neutropenia clínica (23,8% vs. 16,8%) y neutropenia febril (8,3% vs. 6,1%) (Léase *Uso en Poblaciones Específicas*).

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

Trastornos renales y urinarios.

Se informó infrecuentemente, cistitis debido al fenómeno de hipersensibilización a la radiación (léase *Precauciones*).

SOBREDOSIFICACIÓN

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

INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

- Educar a los pacientes sobre el riesgo de una potencial hipersensibilidad asociada con JEV TANA®. Confirmar que los pacientes no tengan antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severa a cabazitaxel o a otros medicamentos con polisorbato 80 en su formulación. Instruir a los pacientes para que informen de manera inmediata los signos de una reacción de hipersensibilidad.

- Explicar la importancia de los recuentos de rutina de células sanguíneas. Instruir a los pacientes para que controlen su temperatura en forma frecuente y que informen de inmediato cualquier episodio de fiebre al oncólogo a cargo del tratamiento.
- Explicar que es importante tomar la prednisona o prednisolona oral tal como está prescrita. Instruir a los pacientes que informen si no cumplieron con el régimen oral de corticosteroides.
- Explicar a los pacientes que se han asociado con la exposición a cabazitaxel infecciones fatales, deshidratación e insuficiencia renal. Los pacientes deben informar de inmediato fiebre, vómitos o diarrea significativos, disminución de la producción de orina y hematuria al oncólogo a cargo del tratamiento.
- Informar a los pacientes sobre el riesgo de interacciones medicamentosas y sobre la importancia de suministrar una lista de medicamentos de venta bajo receta y de venta libre al oncólogo a cargo del tratamiento (Léase *Interacciones Medicamentosas*).
- Informar a los pacientes de edad avanzada que ciertos efectos colaterales pueden ser más frecuentes o severos.

PRESENTACION

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

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

- **Conservación de la Primera Solución diluida en el frasco ampolla:**

La primera solución diluida de JEV TANA® debe ser utilizada inmediatamente (dentro de 1 hora. Desechar cualquier fracción no utilizada (léase Posología/Dosificación - Modo de administración)

- **Conservación de la Segunda Solución (Final) de dilución en la Bolsa para perfusión:**

La solución para perfusión de JEV TANA® completamente preparada (ya sea en solución de cloruro de sodio al 0,9% o bien en solución de dextrosa al 5%) debe utilizarse dentro de las siguientes 8 horas a temperatura ambiente (incluyendo la perfusión de una hora); o bajo condiciones de refrigeración dentro de las siguientes 24 horas en total (incluyendo la perfusión de 1 hora).

Además, se demostró la estabilidad química y física de la solución para perfusión durante 24 horas bajo condiciones de refrigeración. Dado que tanto la primera solución diluida como la segunda solución para perfusión (final) son supersaturadas, las soluciones pueden cristalizarse con el tiempo. Si aparecen cristales y/o partículas, las soluciones no deben utilizarse y deben desecharse (léase Posología/Dosificación - Modo de administración).

Manipulación y Descarte

Deben seguirse procedimientos adecuados para manipulación y descarte de medicamentos antineoplásicos. Todo el producto no utilizado o el material deben descartarse de acuerdo con los requerimientos locales.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Importado por:

sanofi-aventis de Chile S.A.

Venta bajo receta simple.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON EL CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA 56 (2) 2 635 3800.

Mayor información disponible en el dpto. médico de sanofi-aventis de Chile , teléfono: 2 33408400

REFERENCIAS

Cabazitaxel_CCDS v12_03 Nov 2022

REVISIÓN LOCAL

10/01/2023