

GUIA MÉDICA

JEVTANA[®] (cabazitaxel)

Indicado en combinación con
prednisona/prednisolona
para el tratamiento de pacientes con
**cáncer de próstata metastásico
hormono-resistente (mHRPC)**
previamente tratados con un régimen
basado en docetaxel.¹

sanofi



JEVTANA[®]

(cabazitaxel)

1. Eficacia

2. Perfil de Seguridad

3. Manejo de reacciones adversas

4. Dosificación y administración

5. Preparación

6. Información de Seguridad

JEVTANA[®] (cabazitaxel)

1. Eficacia Resumen

Diseño de Ensayo Clínico TROPIC ^{2, a, Ω}

n = 755
Pacientes con mHRPC que progresaron durante o luego del tratamiento con docetaxel.
Estratificación:
ECOG** PS***: 0,1 vs 2
Enfermedad Medible vs No Medible.



Cabazitaxel 25 mg/m²
cada 3 semanas + prednisona oral 10 mg diarios
por 10 ciclos (n = 378).

Mitoxantrona 12 mg/m²
cada 3 semanas + prednisona oral 10 mg diarios
por 10 ciclos (n = 377).

Principales Criterios de Elegibilidad ^{1, 2}

- /// Pacientes con cáncer de próstata demostrado por patología con progresión de enfermedad documentada durante o después de la finalización del tratamiento con docetaxel.
- /// mHRPC mensurable a través de los criterios RECIST* o no mensurable con aumento documentado del antígeno prostático específico (PSA) o aparición de nuevas lesiones.
- /// Estado Funcional ECOG** (PS***) 0-2.
- /// Neutrófilos > 1.500 células/mm³, plaquetas > 100.000 células/mm³, hemoglobina > 10 g/dl, creatinina <1,5 x límite superior normal (LSN), bilirrubina total <1 x LSN, AST/SGOT <1,5 x LSN y ALT/SGPT <1,5 x LSN.
- /// No incluidos: Pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva o infarto de miocardio en los últimos 6 meses o pacientes con arritmias no controladas, angina de pecho y/o hipertensión.
- /// No incluidos: Pacientes <18 años de edad.
- /// No incluidos: Pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves a cabazitaxel, prednisona o a los fármacos formulados con polisorbato 80.

* RECIST = Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos.

** ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.

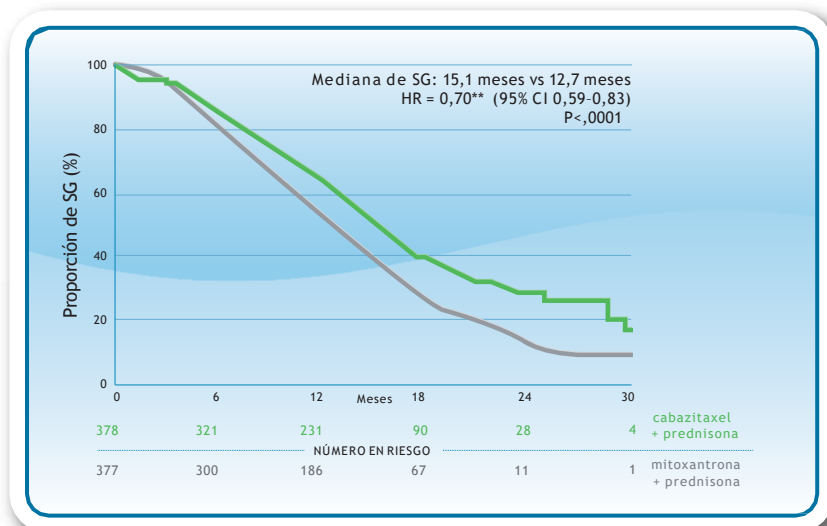
*** Performance Status.

a. Estudio abierto multicéntrico, fase III: hombres con carcinoma de próstata metastásico hormono refractario progresados o refractarios a docetaxel. Evaluación de sobrevida global y progresión libre de enfermedad.

Ω Modificado de: de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al; for the TROPIC Investigators. Prednisone plus Jevtana[®] or mitoxantrone for metastatic castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. Lancet. 2010; 376: 1147-1154.

ΩΩ Randomización.

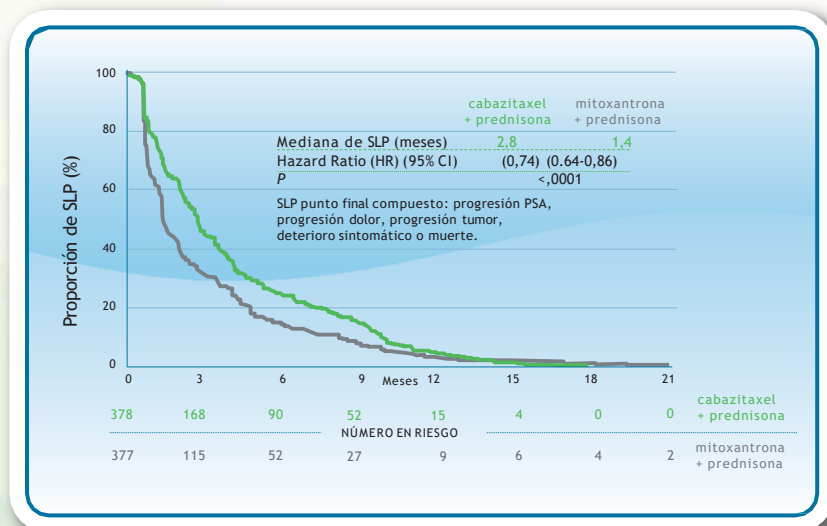
Criterio de Evaluación Primario: Sobrevida Global (SG) ^{2*}



** HR estimado utilizando el modelo Cox; un HR <1 que favorece a JEVTANA® (cabazitaxel).

- SG media 15,1 meses vs 12.7 meses con mitoxantrona, P<,0001.
- 30% de reducción en el riesgo de muerte vs mitoxantrona, HR = 0,70.

Criterio de Evaluación Secundario: Curva de supervivencia libre de progresión (SLP) ^{2*}



* Modificado de: de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al; for the TROPIC Investigators. Prednisone plus Jevtana® or mitoxantrone for metastatic castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. Lancet. 2010; 376: 1147-1154.

Criterios de Evaluación Secundarios: Respuesta del Tumor, respuesta del PSA*, respuesta al dolor y tiempo hasta la progresión TPP²**

	cabazitaxel + prednisona	mitoxantrona + prednisona	Hazard ratio (95% CI)	Valor de P
Evaluación del tumor				
Tasa de respuesta, ^a %	14,4	4,4	—	,0005
Mediana de TPP, meses	8,8	5,4	0,61 (0,49-0,76)	<,0001
Evaluación del PSA				
Tasa de respuesta, ^b %	39,2	17,8	—	,0002
Mediana de TPP, meses	6,4	3,1	0,75 (0,63-0,90)	,001
Evaluación del dolor				
Tasa de respuesta, ^{c, d} %	9,2	7,7	—	,63

(NR): No se alcanzó; TPP: tiempo hasta la progresión.

- La respuesta al tumor fue evaluada sólo en los pacientes con enfermedad mensurable de acuerdo con RECIST.
- La respuesta del PSA fue definida como una reducción del 50% o más en la concentración sérica de PSA, establecido sólo para los pacientes con una concentración sérica de PSA de 20 mg/l o más al inicio del estudio, confirmado por una repetición del PSA luego de 3 semanas o más.
- La respuesta al dolor se estableció sólo para los pacientes con una puntuación media de intensidad de dolor actual (PPI) de dos puntos o más o una puntuación analgésica media (AS) de 10 puntos o más al inicio del estudio, o ambos, y se definió como una reducción de 2 puntos o más de la puntuación basal promedio PPI, sin un aumento de la AS o una disminución del 50% o más en la AS, sin un aumento en la puntuación de PPI, y que se hubiera mantenido por lo menos durante 3 semanas.
- La información de 265 pacientes en el grupo cabazitaxel y 279 pacientes en el grupo de mitoxantrona fue censurada, como resultado de que se hubieran perdido durante la misma semana más de 2 evaluaciones de PPI o AS, o ambos (a menos que una evaluación completa de 5 valores mostrara progresión del dolor).

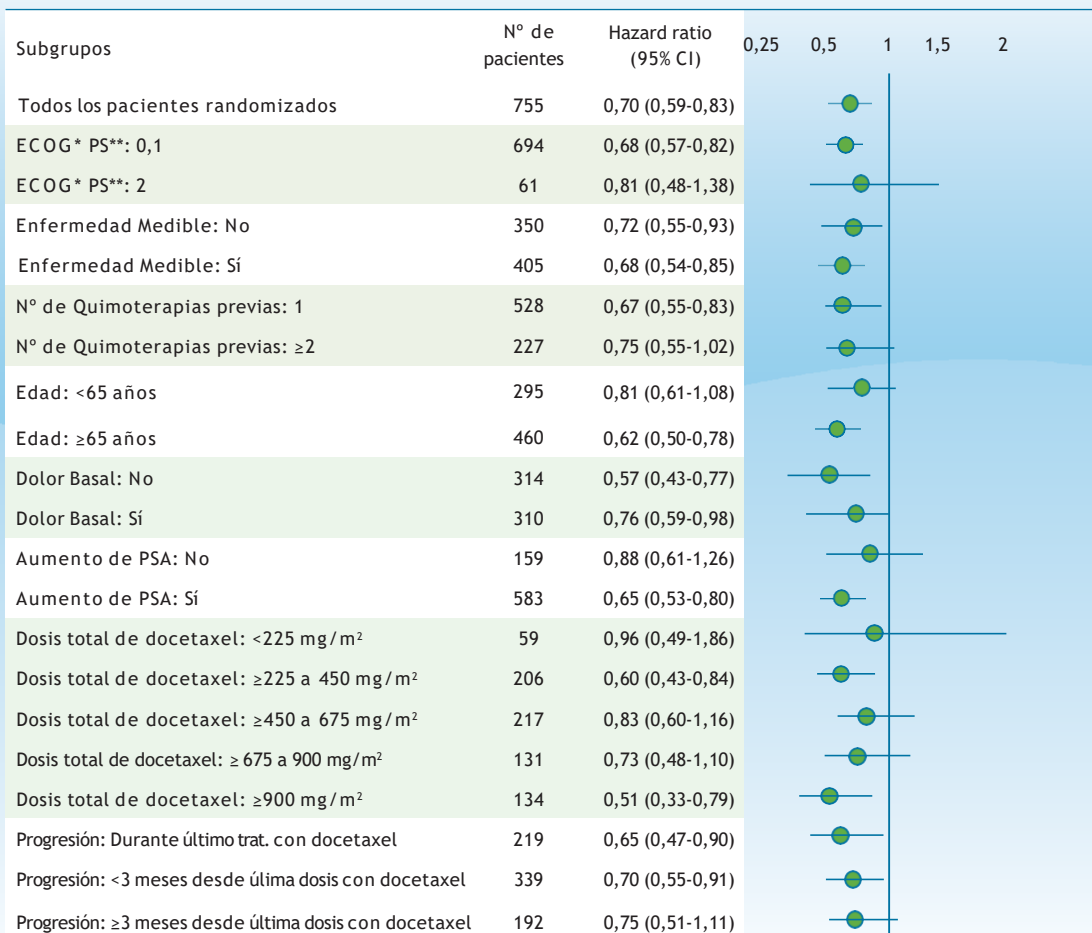
* PSA: Antígeno prostático específico.

** Modificado de: de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al; for the TROPIC Investigators. Prednisone plus Jevtana® or mitoxantrone for metastatic castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. Lancet. 2010; 376: 1147-1154.

Subgrupo de análisis de Sobrevida Global (SG) de acuerdo con las características basales ^{2 ***}

TROPIC: Probabilidad de SG por subgrupo
en todos los pacientes randomizados

Favorece a cabazitaxel | Favorece a mitoxantrona



*** Modificado de: de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al; for the TROPIC Investigators. Prednisone plus Jevtana® or mitoxantrone for metastatic castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. Lancet. 2010; 376: 1147-1154.





Resumen de eventos adversos (EAs) hematológicos²

EAs Hematológicos $\geq 5\%$ ^b	cabazitaxel + prednisona (n=371)		mitoxantrona + prednisona (n=371)	
	Grados 1-4 n (%)	Grados 3-4 n (%)	Grados 1-4 n (%)	Grados 3-4 n (%)
Neutropenia	347 (94)	303 (82)	325 (88)	215 (58)
Neutropenia febril	—	28 (8)	—	5 (1)
Anemia	361 (97)	39 (11)	302 (81)	18 (5)
Leucopenia	355 (96)	253 (68)	343 (92)	157 (42)
Trombocitopenia	176 (47)	15 (4)	160 (43)	6 (2)

a. Según los Criterios Comunes de Terminología de Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer, versión 3.0. Eventos de grado 3 en 1% de los pacientes en ambos grupos de tratamiento. Los eventos de grado 3 incluyen aquellos que llevaron a la muerte (grado 5).

b. Basado en evaluaciones de laboratorio.

Información de Seguridad Importante sobre JEVTANA® (cabazitaxel)

- 
 Las interrupciones del tratamiento debido a reacciones adversas se produjeron en 67 (18%) pacientes que recibieron Cabazitaxel frente a 32 (8%) con mitoxantrona.
- 
 Las reacciones adversas más comunes que provocaron la interrupción del tratamiento en el grupo cabazitaxel fueron la neutropenia y la insuficiencia renal.
- 
 Las muertes debidas a otras causas aparte de la progresión de la enfermedad dentro de los 30 días desde la última dosis del fármaco en estudio se registraron en 18 (5%) pacientes tratados con cabazitaxel, y en 3 (<1%) pacientes tratados con mitoxantrona.
- 
 La mayoría (4 de 5 pacientes) de las reacciones adversas fatales relacionadas con infección se produjeron después de una única dosis de cabazitaxel. Otras reacciones adversas fatales en los pacientes tratados con cabazitaxel incluyeron fibrilación ventricular, hemorragia cerebral y disnea.

* Modificado de: de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al; for the TROPIC Investigators. Prednisone plus Jevtana® or mitoxantrone for metastatic castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. Lancet. 2010; 376: 1147-1154.

Manejo proactivo de la neutropenia^{1,3}

- ■ ■ ■ ■ Cinco pacientes experimentaron eventos adversos fatales infecciosos (sepsis o shock séptico). Todos tenían neutropenia de grado 4 y uno presentó neutropenia febril. La muerte de un paciente adicional se atribuyó a neutropenia sin infección documentada.
- ■ ■ ■ ■ Se puede administrar factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) para reducir el riesgo de complicaciones neutropénicas asociadas con el uso de cabazitaxel.
- ■ ■ ■ ■ La profilaxis primaria con G-CSF se debe considerar en aquellos pacientes con características clínicas de alto riesgo (edad >65 años, mal estado general, episodios previos de neutropenia febril, portales amplios de radiación previa, mal estado nutricional u otras enfermedades concomitantes graves) que los predisponen al aumento de las complicaciones debido a neutropenia prolongada.
- ■ ■ ■ ■ El uso terapéutico de G-CSF y la profilaxis secundaria se deben considerar en todos los pacientes con mayor riesgo de complicaciones por neutropenia.
- ■ ■ ■ ■ Se sugiere seguir las modificaciones de la dosis y el tratamiento para la neutropenia recomendadas por la guía actualizada ASCO* 2006.




* ASCO: American Society of Clinical Oncology.

Resumen de EAs no hematológicos²

EAs No Hematológicos ^a	cabazitaxel + prednisona (n=371)		mitoxantrona + prednisona (n=371)	
	Grados 1-4 n (%)	Grados 3-4 n (%)	Grados 1-4 n (%)	Grados 3-4 n (%)
Diarrea	173 (47)	23 (6)	39 (11)	1 (<1)
Fatiga	136 (37)	18 (5)	102 (27)	11 (3)
Astenia	76 (20)	17 (5)	46 (12)	9 (2)
Dolor de espalda	60 (16)	14 (4)	45 (12)	11 (3)
Náuseas	127 (34)	7 (2)	85 (23)	1 (<1)
Vómitos	84 (23)	7 (2)	38 (10)	0
Hematuria	62 (17)	7 (2)	14 (4)	2 (1)
Dolor Abdominal	43 (12)	7 (2)	13 (4)	0
Dolor en las extremidades	30 (8)	6 (2)	27 (7)	4 (1)
Disnea	44 (12)	5 (1)	17 (5)	3 (1)
Constipación	76 (20)	4 (1)	57 (15)	2 (1)
Fiebre	45 (12)	4 (1)	23 (6)	1 (<1)
Artralgia	39 (11)	4 (1)	31 (8)	4 (1)
Infección del tracto urinario	27 (7)	4 (1)	11 (3)	3 (1)
Dolor	20 (5)	4 (1)	18 (5)	7 (2)
Dolor óseo	19 (5)	3 (1)	19 (5)	9 (2)

a. Según los Criterios Comunes de Terminología de Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer, versión 3.0. Eventos de grado 3 en 1% de los pacientes en ambos grupos de tratamiento. Los eventos de grado 3 incluyen aquellos que llevaron a la muerte (grado 5).





Manejo proactivo de los síntomas gastrointestinales¹

-  Es posible administrar profilaxis antiemética por vía oral o intravenosa, según sea necesario.
-  Tratar con medicamentos de rehidratación y anti-diarreicos según sea necesario.
-  Durante el ensayo clínico aleatorizado ocurrieron muertes relacionadas con diarrea y el desequilibrio electrolítico.

* Modificado de: de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al; for the TROPIC Investigators. Prednisone plus Jevtana[®] or mitoxantrone for metastatic castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. Lancet. 2010; 376: 1147-1154.

3. Manejo de Reacciones adversas¹

Toxicidad	Modificación de la dosis
Neutropenia grado ≥ 3 por tiempo prolongado (>1 semana) a pesar de recibir la medicación apropiada incluyendo G-CSF	Retrasar el tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea >1.500 células/mm ³ , luego reducir la dosis de cabazitaxel a 20 mg/m ² . Utilizar G-CSF como profilaxis secundaria.
Neutropenia febril	Retrasar el tratamiento hasta la mejoría o resolución o hasta que el conteo de neutrófilos sea >1.500 células/mm ³ , luego reducir la dosis de cabazitaxel a 20 mg/m ² . Utilizar G-CSF como profilaxis secundaria.
Diarrea de grado ≥ 3 o Diarrea persistente a pesar de recibir la medicación apropiada, reposición de fluidos y electrolitos	Retrasar el tratamiento hasta la mejoría o resolución, luego reducir la dosis de cabazitaxel a 20 mg/m ² .
Náuseas/vómitos	De ser necesario se puede administrar profilaxis antiemética por vía oral o intravenosa. De ser necesario tratar con medicación de rehidratación y antiemética.

-  Interrumpir el tratamiento si el paciente continúa experimentando cualquiera de estas reacciones con una dosis de 20 mg/m².
-  Es esencial realizar un seguimiento del recuento sanguíneo completo una vez por semana durante el ciclo 1 y antes de cada ciclo de tratamiento para que, de ser necesario, la dosis se pueda ajustar.
-  Se reportaron reducciones en la dosis en el 12% de los pacientes tratados con cabazitaxel y en el 4% de los pacientes tratados con mitoxantrona.
-  Se registró retraso de la dosis en el 28% de los pacientes tratados con cabazitaxel y en el 15% de los pacientes tratados con mitoxantrona.

Reacciones de hipersensibilidad¹

- ▀▀▀ Premedicar con los siguientes fármacos al menos 30 minutos antes de cada ciclo de tratamiento para reducir el riesgo y el grado de posibles reacciones de hipersensibilidad:
 - Antihistamínicos (dexclorfeniramina 5 mg, difenhidramina 25 mg o equivalente).
 - Corticosteroides (dexametasona 8 mg o equivalente).
 - Antagonistas H₂ (ranitidina 50 mg o equivalente).

- ▀▀▀ Los pacientes deben ser vigilados muy de cerca para detectar reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera y segunda infusión.


- ▀▀▀ Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir unos pocos minutos después del inicio de la infusión IV, por lo que las instalaciones y equipos para el tratamiento de la hipotensión y broncoespasmo deben estar disponibles.

- ▀▀▀ Las reacciones de hipersensibilidad grave requieren una discontinuación inmediata del tratamiento y una terapia adecuada (Ej.: difenhidramina y/o dexametasona por vía intravenosa).

- ▀▀▀ Los pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad no deben volver a ser tratados.

4. Dosificación y Administración

Premedicación ¹





- 
- Administrar los siguientes medicamentos por vía intravenosa por lo menos 30 minutos antes de cada dosis de cabazitaxel:
- Antihistamínicos (dexclorfeniramina 5 mg, difenhidramina 25 mg o equivalente).
 - Corticosteroides (dexametasona 8 mg o equivalente).
 - Antagonistas H₂ (ranitidina 50 mg o equivalente).

Esquema de dosificación ¹

Para pacientes con mHRPC previamente tratados con un régimen con docetaxel:

JEVTANA[®] 25 mg/m² como infusión intravenosa durante una hora cada tres semanas + prednisona 10 mg por vía oral todos los días durante el tratamiento.

Duración del tratamiento ^{1, 2}

- 
- En el ensayo clínico TROPIC, a los pacientes se les administró un máximo de 10 ciclos.
- 
- El número promedio de ciclo recibidos para cabazitaxel fue 6 vs 4 con mitoxantrona.
- 
- La intensidad media relativa de la dosis fue del 96,1% con cabazitaxel vs 97,3% con mitoxantrona.
- 
- Las interrupciones del tratamiento debido a reacciones adversas se produjeron en 67 (18%) pacientes que recibieron cabazitaxel vs 32 (8%) que recibieron mitoxantrona.

Forma de dosificación y graduación ¹

JEVTANA[®] (cabazitaxel) inyección 60 mg/1,5 ml se presenta en un envase conteniendo:

- cabazitaxel 60 mg/1,5 ml concentrado: Contiene 60 mg cabazitaxel en 1,5 g de polisorbato 80
- Disolvente para cabazitaxel 60 mg/1,5 ml: Contiene aproximadamente 5,7 ml de 13% (v/v) de etanol en agua para inyección.

Cómo se presenta ¹

JEVTANA® (cabazitaxel) se presenta en un envase que contiene una ampolla cabazitaxel inyección monodosis (ampolla de vidrio transparente con tapón de goma gris, sellada con una cápsula de aluminio y una tapa de plástico verde claro) y 1 ampolla de vidrio transparente cerrada con tapón de goma gris, sellada con una cápsula de aluminio dorada y tapa plástica incolora de diluyente de cabazitaxel (13% [v/v] etanol en agua para inyección). Ambos artículos se presentan en un blíster dentro de una caja de cartón.

Fórmula ¹

JEVTANA® (cabazitaxel) 60 mg/1,5 ml inyección es una solución estéril, apirógena, viscosa, de color amarillo claro a amarronado y está disponible en ampollas monodosis que contienen 60 mg de cabazitaxel (anhidro y libre de solventes) y 1,56 g de polisorbato 80.

Cada ml de concentrado contiene 40 mg de cabazitaxel (anhidro) y 1,04 g de polisorbato 80. El diluyente es una solución transparente, incolora, estéril y apirógena que contiene un 13% (v/v) de etanol en agua para inyección. JEVANA® (cabazitaxel) requiere de 2 (dos) diluciones antes de la infusión intravenosa. cabazitaxel inyección debe diluirse sólo con el diluyente suministrado para JEVANA® (cabazitaxel), seguido de otra dilución, ya sea en solución de cloruro de sodio al 0,9% o solución de dextrosa al 5%.

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

Precauciones ¹

- Pueden presentarse reacciones graves de hipersensibilidad que pueden incluir erupción/eritema generalizada, hipotensión y broncoespasmo. Suspender el tratamiento con cabazitaxel de inmediato si aparecen reacciones graves y administrar el tratamiento adecuado.
- JEVANA® (cabazitaxel) está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a cabazitaxel u otros fármacos formuladas con polisorbato 80.

5. Preparación

Proceso de dilución de dos pasos¹

Para la preparación y administración de la solución para infusión cabazitaxel **no utilice envases para infusión de PVC o equipos para infusión que contengan poliuretano.**

Use un filtro en línea de 0,22 micrómetros de tamaño de poro nominal durante la administración.¹

PASO 1: Primera dilución

- 1. Cada ampolla de cabazitaxel 60 mg/1,5 ml debe ser mezclada con todo el contenido del diluyente suministrado.** Una vez reconstituida, la solución resultante contiene 10 mg/ml de cabazitaxel.
- Al transferir el diluyente, dirigir la aguja a la pared interior de la ampolla de cabazitaxel e inyecte lentamente para limitar la formación de espuma. Retire la jeringa y la aguja, y mezcle suavemente la solución diluida inicial invirtiéndola repetidas veces por lo menos durante 45 segundos para asegurar la mezcla completa de la droga y el disolvente. **No agite.**
- Dejar reposar la solución durante unos minutos para permitir que la espuma se disipe y comprobar que la solución sea homogénea y no contenga ninguna partícula visible en suspensión. No es necesario que toda la espuma se disipe antes de la continuar con el proceso de preparación.
- La solución inicial diluida resultante de cabazitaxel (10 mg/ml) requiere otra dilución antes de su administración. La segunda dilución debe realizarse de inmediato (en 30 minutos) para obtener la infusión final tal como se detalla en el paso 2.



Por favor, siga las instrucciones indicadas en el prospecto donde se especifica la preparación de las bolsas de solución para infusión de acuerdo al volumen.

Por favor tenga en cuenta el sobrellenado “intencional/específico” de las ampollas de cabazitaxel concentrado y disolvente con el fin de garantizar la concentración correcta de cabazitaxel en la solución para infusión.





PASO 2: Segunda dilución (final)

1. Retirar la dosis recomendada de la solución de cabazitaxel que contiene 10 mg/ml, preparada en el paso 1, utilizando una jeringa graduada y realizar otra dilución en un contenedor estéril de 250 ml libre de PVC o poliuretanos con una solución para infusión de cloruro de sodio al 0,9% o de dextrosa al 5%. Si necesita una dosis de cabazitaxel > 65 mg, utilice un vehículo para infusión de mayor volumen para que la concentración de cabazitaxel no supere los 0,26 mg/ml. La concentración de la solución final para infusión de cabazitaxel debe estar entre 0,10 mg/ml y 0,26 mg/ml. Cabazitaxel no debe mezclarse con otros medicamentos.
2. Retire la jeringa y mezcle bien la solución final para infusión invirtiendo suavemente la bolsa o botella.
3. La solución final para infusión de cabazitaxel (ya sea en solución de cloruro de sodio al 0,9% o de dextrosa al 5%) se debe utilizar dentro de las 8 horas a temperatura ambiente (incluyendo la infusión de 1 hora) o dentro de un total de 24 horas si se refrigera (incluyendo la infusión de 1 hora).
4. Debido a que la solución final para infusión está sobresaturada, se puede cristalizar con el tiempo. **Si esto ocurre no la utilice; deséchela.** Inspecciónela para buscar partículas, cristales y decoloración antes de su administración. Si la primera o segunda (final) solución para infusión de cabazitaxel no es clara o parece tener precipitaciones, debe ser desechada. **Deseche cualquier porción no utilizada.**

Contraindicaciones

-  Cabazitaxel no debe utilizarse en pacientes con recuento de neutrófilos ≤ 1.500 células/mm³.
-  Cabazitaxel está contraindicado en pacientes que tienen antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a cabazitaxel o a otros medicamentos que contienen polisorbato 80.

Advertencias y Precauciones

-  Se reportaron muertes por neutropenia.
 - Es necesario controlar los recuentos sanguíneos con frecuencia para determinar el inicio de G-CSF y/o modificación de la dosis.
 - La profilaxis primaria con G-CSF debe ser considerada en pacientes con características clínicas de alto riesgo.
-  Pueden ocurrir reacciones graves de hipersensibilidad que pueden ser erupción/eritema generalizada, hipotensión y broncoespasmo.
 - Premedicar con corticoides y antagonistas H₂.
 - Interrumpir la infusión inmediatamente si se observa hipersensibilidad y tratar como se indica (es decir, con difenhidramina y/o dexametasona por vía intravenosa).
 - Las reacciones graves de hipersensibilidad requieren la interrupción inmediata de la infusión con cabazitaxel y la administración de un tratamiento adecuado.
-  Se informó mortalidad asociada con diarrea.
 - Rehidratar y tratar con antidiarreicos y antieméticos, según sea necesario.
 - Si experimenta diarrea grado 3, la dosis debe ser modificada.
-  Se han reportado casos de insuficiencia renal, algunos con desenlace fatal. Identificar la causa y actuar en consecuencia.

Los pacientes ≥ 65 años de edad fueron más propensos a experimentar resultados fatales no relacionados con la progresión de la enfermedad y ciertas reacciones adversas, incluyendo neutropenia y neutropenia febril. Se recomienda un cuidadoso seguimiento.

Los pacientes con insuficiencia hepática fueron excluidos del ensayo clínico aleatorizado.

- Es probable que la insuficiencia hepática aumente la concentración de cabazitaxel.
- Cabazitaxel no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática.

Cabazitaxel puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas

- No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas bajo tratamiento con cabazitaxel.

Reacciones adversas

Las muertes debido a otras causas aparte de progresión de la enfermedad dentro de los 30 días de la última dosis del fármaco se registraron en 18 (5%) pacientes tratados con cabazitaxel. La mayoría de las reacciones adversas fatales en pacientes tratados con cabazitaxel, fueron infecciones (n = 5) e insuficiencia renal (n = 4)

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

Las reacciones adversas ($\geq 5\%$) de grado 3-4 más comunes en los pacientes que recibieron cabazitaxel fueron neutropenia, leucopenia, anemia, neutropenia febril, diarrea, fatiga y astenia.



JEVTANA® (cabazitaxel)

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

En Argentina: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla con 1,5 ml de solución concentrada contiene: Cabazitaxel (como solvato acetónico) 60 mg
Excipientes: Polisorbato 80 DF RPR-2: 1,56 g; etanol anhidro (<1,5% P/V)
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 JEVTANA® como el frasco ampolla de diluyente contienen un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico (Taxano) Código ATC: L01CD04

INDICACIONES Y USO

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

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 infusión 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).
- No utilizar envases de infusión de PVC ni equipos de infusión de poliuretano para la preparación y administración de la solución de infusión 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 a 20 mg/m² 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® a 20 mg/m ² . Usar G-CSF para profilaxis secundaria.
Neutropenia febril o infección neutropénica	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución y hasta que el recuento de neutrófilos sea >1500 células/mm ³ , luego reducir la dosis de JEVTANA® a 20 mg/m ² . Usar G-CSF para profilaxis secundaria.
Diarrea de grado ≥ 3 o diarrea persistente a pesar de la medicación apropiada, reemplazo de líquidos y electrolitos	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución, luego reducir la dosis de JEVTANA® a 20 mg/m ² .
Neuropatía periférica de grado >2	Retrasar el tratamiento hasta mejoría, y luego considerar una reducción de dosis

Discontinuar el tratamiento con JEVTANA® si un paciente continúa experimentando cualquiera de estas cuatro reacciones con 20 mg/m².

Premedicación

Se recomienda la premedicación previa al tratamiento (Léase Posología/Dosificación - Modo de administración).

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

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

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

Precauciones de administración

Requiere 2 diluciones

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

JEVTANA® es un medicamento citotóxico anticancerígeno y deben tomarse precauciones 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 agua y jabón. En caso de que la inyección de JEVTANA® con la primera dilución o con la segunda dilución (final) para infusión entrara en contacto con las mucosas, lavar inmediatamente y por completo con agua.

Instrucciones para la preparación

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

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® como el de diluyente, 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 infusión.

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

Paso 1 - Primera Dilución

Cada frasco ampolla de JEVTANA® (cabazitaxel) 60 mg/1,5 ml debe mezclarse primero con todo el contenido del diluyente provisto. Una vez reconstituida, la solución resultante contiene 10 mg/ml de cabazitaxel.

Al transferir el diluyente, dirigir la aguja hacia la pared interior del frasco ampolla de JEVTANA® e inyectar lentamente para limitar la aparición de espuma. Retirar la jeringa y la aguja y mezclar suavemente la solución diluida inicial con inversiones repetidas durante al menos 45 segundos para asegurar una mezcla completa del fármaco y el diluyente. No agitar.

Dejar la solución en reposo durante unos minutos para permitir que se disipe cualquier espuma y verificar que la solución sea homogénea y no contenga material particulado visible. No es necesario que desaparezca toda la espuma antes de continuar con el proceso de preparación.

La solución inicial diluida de JEVTANA® resultante (cabazitaxel 10 mg/ml) requiere mayor dilución antes de administrarse. La segunda dilución debe realizarse inmediatamente (dentro de los 30 minutos posteriores a la primera dilución) para obtener la solución final para infusión como se detalla en el Paso 2.

.Paso 2 – Segunda Dilución (final)

Retirar la dosis recomendada de la solución de JEVTANA® que contiene 10 mg/ml que se preparó en el Paso 1, utilizando una jeringa calibrada y diluir aún más en un recipiente estéril de 250 ml libre de PVC, con, ya sea, solución de cloruro de sodio al 0,9%, o bien, solución de dextrosa al 5% para infusión. Si se requiere una dosis mayor de 65 mg de JEVTANA®, utilizar un volumen mayor del vehículo de infusión para no exceder una concentración de 0,26 mg/ml de JEVTANA®. La concentración de la solución final de JEVTANA® para infusión debería estar entre 0,10 mg/ml y 0,26 mg/ml.

No se debe mezclar JEVTANA® con ningún otro medicamento. Retirar la jeringa y mezclar completamente la solución final para infusión invirtiendo suavemente la bolsa o el frasco. La solución final de JEVTANA® para infusión (ya sea en solución de cloruro de sodio al 0,9% o bien en solución de dextrosa 5%) debe usarse dentro de las 8 horas posteriores a la preparación a temperatura ambiente (incluyendo la infusión de una hora) o dentro de un total de 24 horas si se refrigera (incluyendo la infusión de una hora).

Dado que la solución final para infusión está sobresaturada, puede cristalizarse con el paso del tiempo. Si esto ocurre, no usar y descartar. Inspeccionar visualmente para detectar material particulado, cualquier cristal o decoloración antes de la administración. Si la primera o la segunda solución (final), no están claras o parecen tener precipitados, deben descartarse.

Descartar cualquier porción no utilizada.

Administración

La solución final de JEVTANA® para infusión debe administrarse vía endovenosa como una infusión 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 JEVTANA® para infusión debe utilizarse inmediatamente. Sin embargo, el tiempo de almacenamiento durante el uso puede ser mayor bajo condiciones específicas, es decir 8 horas bajo condición ambiente (incluyendo la infusión de una hora) o por un total de 24 si se refrigera (incluyendo la infusión de una hora) (Léase Posología/Dosificación - Modo de administración).

CONTRAINDICACIONES

JEVTANA® no debe utilizarse en pacientes con:

- Recuento de neutrófilos $\leq 1500/\text{mm}^3$
- Antecedentes de hipersensibilidad severa a cabazitaxel, polisorbato 80 o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- JEVTANA® no debe administrarse a pacientes con compromiso hepático (bilirrubina $\geq 1 \times$ Limite Superior de lo Normal (LSN), o AST y/o ALT $\geq 1,5 \times$ LSN).

ADVERTENCIAS

-Se han informado muertes por neutropenia. Se deben realizar recuentos sanguíneos frecuentes para monitorear la existencia de neutropenia en todos los pacientes que reciban JEVTANA®. No administrar JEVTANA® si los recuentos de neutrófilos son ≤ 1500 células/mm³.

-Puede ocurrir hipersensibilidad severa que puede incluir erupciones cutáneas/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Discontinuar JEVTANA® inmediatamente si ocurren reacciones severas y administrar el tratamiento apropiado.

PRECAUCIONES

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 JEVTANA®. 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 JEVTANA®. El monitoreo semanal de recuento sanguíneo completo es esencial durante el ciclo 1 y antes de cada ciclo de tratamiento de allí en adelante para que la dosis pueda ajustarse, en caso de ser necesario (Léase Posología/Dosificación - Modo de administración).

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

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

Reacciones de hipersensibilidad

Todos los pacientes deben ser premedicados antes del inicio de la infusión de JEVTANA® (Léase Posología/Dosificación - Modo de Administración). Los pacientes deben ser observados atentamente para detectar si presentan reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera y segunda infusión. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir unos pocos minutos después del inicio de la infusión de JEVTANA®, por lo tanto, deben estar disponibles instalaciones y equipos para el manejo de la hipotensión y el broncoespasmo. Pueden ocurrir reacciones severas de hipersensibilidad que incluyen erupciones cutáneas/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Las reacciones severas de hipersensibilidad requieren la discontinuación inmediata de la infusión de JEVTANA® y terapia apropiada. Los pacientes con antecedentes de reacciones severas de hipersensibilidad no deben ser medicados nuevamente con JEVTANA® (Léase Contraindicaciones).

Síntomas gastrointestinales

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

En pacientes tratados con cabazitaxel han sido reportados: hemorragia gastrointestinal (GI) y perforación, ileo, colitis, inclusive con resultado fatal. Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales: aquellos con neutropenia, los ancianos, uso concomitante de AINEs, terapia antiplaquetaria o anticoagulantes, y pacientes con historia previa de radioterapia pélvica, trastorno gastrointestinal, tales como ulceración y sangrado gastrointestinal. Síntomas tales como dolor y sensibilidad abdominal, fiebre, constipación persistente, diarrea, con o sin neutropenia, pueden ser claras manifestaciones de toxicidad gastrointestinal seria, y deben ser evaluados y tratados rápidamente. Puede ser necesario retrasar o discontinuar el tratamiento con cabazitaxel.

Insuficiencia renal

En el estudio clínico aleatorizado se reportó insuficiencia renal, incluyendo cuatro casos con desenlace fatal. La mayoría de los casos ocurrieron en asociación con sepsis, deshidratación severa debido a diarrea, vómitos o uropatía obstructiva (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.

Arritmias cardíacas

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

Pacientes de edad avanzada

En el estudio clínico aleatorizado, 3 de 131 pacientes <65 años de edad (2%) y 15 de 240 ≥ 65 años de edad (6%) murieron por causas diferentes a la progresión de la enfermedad dentro de los 30 días de la última dosis de cabazitaxel. Es más probable que los pacientes ≥ 65 años de edad experimenten ciertas reacciones adversas, incluyendo neutropenia y neutropenia febril (léase Reacciones Adversas y Uso en Poblaciones Específicas).

Insuficiencia hepática

JEVTANA® está contraindicado en pacientes con afección hepática (niveles plasmáticos de bilirrubina > 1 vez por encima del límite superior normal o AST/SGOT y /o ALT/SGT $> 1,5$ veces por encima del límite superior normal).

Cabazitaxel se metaboliza extensamente en el hígado, y es probable que el deterioro hepático aumente las concentraciones de cabazitaxel.

La insuficiencia hepática incrementa el riesgo de complicaciones severas y de las que ponen en riesgo la vida en pacientes que reciben otros medicamentos que pertenecen a la misma clase de JEVTANA®.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El metabolismo de cabazitaxel puede ser modificado por la administración concomitante de compuestos los cuales se sabe que son potentes inhibidores (por ejemplo, ketoconazol) o inductores (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) de CYP3A.

Por lo tanto, se debe evitar la coadministración con potentes inductores o inhibidores de CYP3A.

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

aumento de la exposición de sustratos de OATP1B1. Prednisona o prednisolona administradas a 10 mg diarios no afectaron la farmacocinética del cabazitaxel.

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Debido a la potencial exposición vía líquido seminal, los hombres con parejas en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo confiable durante todo el tratamiento y se recomienda continuar con éste hasta 6 meses después de la última dosis de JEVTANA®. JEVTANA® puede provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados de JEVTANA® en mujeres embarazadas. Estudios no-clínicos en ratas y conejos han mostrado que cabazitaxel es embriotóxico, fetotóxico y abortivo con exposiciones significativamente menores que aquellas recomendadas como dosis en humanos. El cabazitaxel cruza la barrera placentaria. JEVTANA® no está recomendado durante el embarazo. En ratas embarazadas, en el día 17 de la gestación, cabazitaxel mostró atravesar la barrera placentaria dentro de las 24 horas de la administración endovenosa de una dosis única de 0,08 mg/kg (aproximadamente 0,02 veces la dosis máxima recomendada en humanos - DMRH). Cabazitaxel, administrado una vez por día a ratas 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, embriofetalidad y muertes fetales. Se observó una disminución de la media del peso de los fetos al nacer asociada con retrasos en la osificación esquelética a dosis >0,08 mg/kg (aproximadamente 0,02 veces la C_{max} 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 JEVTANA®.

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. 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 JEVTANA®, debe adoptarse una decisión con respecto a discontinuar la lactancia o discontinuar el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre. JEVTANA® no debe ser usado durante la lactancia.

Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y la eficacia de JEVTANA® 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 JEVTANA® 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 ≥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 JEVTANA® 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 ≤CLCr <80 ml/min). Existe limitada información en pacientes con insuficiencia renal moderada (30 ml/min ≤CLCr <50 ml/min) y en pacientes con insuficiencia renal severa (CLCr <30 ml/min) o enfermedad renal en estadio terminal [Léase Características farmacológicas/Propiedades]. En consecuencia se debe actuar con precaución en estos pacientes y los mismos deben ser cuidadosamente monitoreados durante el tratamiento.

Insuficiencia hepática

No se realizó ningún estudio con JEVTANA® en insuficiencia hepática. La seguridad de JEVTANA® no fue evaluada en pacientes con insuficiencia hepática (léase Precauciones y Advertencias). Dado que cabazitaxel se metaboliza extensamente a nivel del hígado, es probable que la insuficiencia hepática aumente las concentraciones de cabazitaxel. Los pacientes con compromiso de la función hepática (bilirrubina total ≥1 x LSN, o AST y/o ALT ≥1,5 x LSN) fueron excluidos del estudio clínico aleatorizado. Estos pacientes no deben recibir JEVTANA®.

Uso concomitante de fármacos

Debe evitarse el uso concomitante con fármacos que son inductores de CYP3A o potentes inhibidores de CYP3A (Léase Interacciones medicamentosas).

REACCIONES ADVERSAS

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

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

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, los índices de reacciones adversas observados no se pueden comparar directamente con los índices de otros estudios y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

La seguridad de JEVTANA® en combinación con prednisona o prednisolona se evaluó en 371 pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas en un estudio único aleatorizado, comparado con mitoxantrona más prednisona o prednisolona. Se informaron muertes debidas a causas diferentes a progresión de la enfermedad dentro de los 30 días posteriores a la última dosis del medicamento en estudio en 18 pacientes (5%) tratados con JEVTANA® y en 3 pacientes (<1%) tratados con mitoxantrona. Las reacciones adversas fatales más frecuentes en pacientes tratados con JEVTANA® fueron infecciones (n=5) e insuficiencia renal (n=4). La mayoría (4 ó 5 pacientes) de las reacciones adversas fatales relacionadas con infecciones ocurrieron luego de una dosis única de JEVTANA®. Otras reacciones adversas fatales en los pacientes tratados con JEVTANA® incluyeron fibrilación ventricular, hemorragia cerebral y disnea.

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

Las reacciones adversas más comunes (≥5%) de grado 3-4 en pacientes que recibieron JEVTANA® fueron neutropenia, leucopenia, anemia, neutropenia febril, diarrea, cansancio y astenia.

Las discontinuaciones del tratamiento debidas a reacciones adversas al medicamento ocurrieron en el 18% de los pacientes que recibieron JEVTANA® y en el 8% de los pacientes que recibieron mitoxantrona. Las reacciones adversas más comunes que provocaron la discontinuación del tratamiento en el grupo de JEVTANA® fueron neutropenia e insuficiencia renal. Se informaron reducciones de dosis en el 12% de los pacientes tratados con JEVTANA® y en el 4% de los pacientes tratados con mitoxantrona. Se informaron retrasos en las dosis en el 28% de los pacientes tratados con JEVTANA® y en el 15% de los pacientes tratados con mitoxantrona.

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 JEVTANA®, de los cuales 6 pacientes (1,6%) tenían grado ≥3 de arritmias cardíacas. La incidencia de taquicardia en el grupo JEVTANA® fue de 1,6%, ninguno de los cuales fueron de grado ≥3. La incidencia de fibrilación auricular fue de 1,1% en el grupo JEVTANA®.

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

*Clasificado utilizando NCI CTCAE versión 3

† Basado en valores de laboratorio, cabazitaxel: n = 369, mitoxantrona: n = 370.

‡ Incluye fibrilación auricular, flúter auricular, taquicardia auricular, bloqueo auriculoventricular completo, bradicardia, palpitaciones, taquicardia supraventricular, taquiarritmia y taquicardia.

§ Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal y dolor gastrointestinal.

¶ Incluye enfermedad por reflujo gastroesofágico y gastritis con reflujo.

Incluye infección enterocócica del tracto urinario e infección fúngica del tracto urinario

Incluye neuropatía motora periférica y neuropatía sensorial periférica

Trastornos renales y del tracto urinario:

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

Trastornos gastrointestinales

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

Hematuria:

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

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 JEVTANA® y mitoxantrona, respectivamente.

Población de pacientes de edad avanzada:

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

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

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

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

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

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

hipersensibilidad.

• Explicar la importancia de los recuentos de rutina de células sanguíneas. Instruir a los pacientes para que controlen su temperatura en forma frecuente y que informen de inmediato cualquier episodio de fiebre al oncólogo a cargo del tratamiento.

• Explicar que es importante tomar la prednisona o prednisolona oral tal como está prescrita. Instruir a los pacientes que informen si no cumplieron con el régimen oral de corticosteroides.

• Explicar a los pacientes que se han asociado con la exposición a cabazitaxel infecciones fatales, deshidratación e insuficiencia renal. Los pacientes deben informar de inmediato fiebre, vómitos o diarrea significativos, disminución de la producción de orina y hematuria al oncólogo a cargo del tratamiento.

• Informar a los pacientes sobre el riesgo de interacciones medicamentosas y sobre la importancia de suministrar una lista de medicamentos de venta bajo receta y de venta libre al oncólogo a cargo del tratamiento (Léase Interacciones Medicamentosas).

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

PRESENTACIONES

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

No colocar en heladera/nevera/refrigerador.

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 JEVTANA® debe ser utilizada inmediatamente (dentro de los 30 minutos). Desechar cualquier fracción no utilizada (léase Posología/Dosificación - Modo de administración)

• Conservación de la Segunda Solución (Final) de dilución en la Bolsa para Infusión:

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

Además, se demostró la estabilidad química y física de la solución para infusión durante 24 horas bajo condiciones de refrigeración. Dado que tanto la primera solución diluida como la segunda solución para infusión (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.

sanofi-aventis Argentina S.A.

Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires

Tel: 011 - 4732 5000

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56295

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

Última Revisión: api005/Nov16 - Según prospecto aprobado por Disposición N° 2205 (04mar16)

INFORMACION COMPLETA PARA SU PRESCRIPCIÓN DISPONIBLE A SU SOLICITUD.

Referencias:

1. Información para la prescripción JEVTANA® (cabazitaxel). Aprobado por disp. ANMAT 7188 (05/12/2012).
2. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al; for the TROPIC Investigators. Prednisona plus Jevtana® or mitoxantrona for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010;376(9747):1147-1154.
3. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2006;24(19):3187-3205.

**INFORMACIÓN DESTINADA A LOS PROFESIONALES FACULTADOS
PARA PRESCRIBIR O DISPENSAR MEDICAMENTOS.**

Mayor información disponible a petición: Sanofi- Aventis Argentina S.A.
Tucumán 1, piso 4°, C1049AAA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Tel.: (011) 4732- 5000 – www.sanofi.com.ar

MAT-AR-2301882

sanofi