

**Cabazred Solución Concentrada Para Perfusión 60 mg/1,5 mL, con Solvente**

**Cabazitaxel**

**Ficha Técnica**

**NOMBRE COMERCIAL DEL MEDICAMENTO**

**Cabazred solución concentrada para perfusión 60 mg/1,5 mL, con solvente**

**GRUPO FARMACOTERAPEUTICO**

Agente antineoplásico, Taxano, Antineoplásicos.

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada frasco ampolla contiene:

Cabazitaxel 60 mg

Excipientes: c.s.: Ácido cítrico, alcohol etílico, polisorbato 80, nitrógeno.

Cada frasco ampolla con solvente contiene: c.s.: Alcohol etílico, nitrógeno y agua para inyectables

**FORMA FARMACÉUTICA**

Concentrado y disolvente para solución para perfusión

**INFORMACIÓN CLINICA**

**Indicaciones**

Cabazitaxel es un inhibidor de microtúbulos, indicado en combinación con prednisona y prednisolona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, que hayan recibido previamente con un régimen de tratamiento que contenga docetaxel.

**Posología y método de administración**

El uso de Cabazitaxel debe limitarse a unidades especializadas en la administración de citotóxicos y debe ser administrado solo bajo supervisión de un médico con experiencia en el uso de la quimioterapia anticancerosa. Deben estar disponibles las instalaciones y equipos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad graves como hipotensión y broncoespasmo.

Pre medicación

El régimen de premedicación recomendado debe realizarse antes de cada administración de Cabazitaxel con los siguientes medicamentos intravenosos para mitigar el riesgo y la gravedad de la hipersensibilidad:

- Antihistamínicos (dexclorfenamina 5 mg o difenhidramina 25 mg o equivalente)
- Corticosteroides (dexametasona 8 mg o equivalente), y
- Antagonista H<sub>2</sub> (ranitidina o equivalente)

La profilaxis antiemética es recomendada y puede ser administrada por vía oral o de forma intravenosa según necesidad.

Durante todo el tratamiento, debe garantizarse una hidratación adecuada del paciente para evitar complicaciones como insuficiencia renal.

### Posología

La dosis recomendada de Cabazitaxel debe basarse en el cálculo del ASC y es 25 mg /m<sup>2</sup> administrada como una infusión intravenosa durante aproximadamente una hora con intervalos de 3 semanas, en combinación con prednisona o prednisolona 10 mg administradas por vía oral cada día durante el tiempo en que se lleve a cabo el tratamiento.

### Ajuste de dosis

Se deben realizar modificaciones de dosis si los pacientes experimentan las siguientes reacciones adversas:

Reacción adversa	Modificación de dosis
Neutropenia de grado $\geq 3$ prolongado (más de 1 semana) a pesar de tratamiento apropiado que incluye G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos)	Retrasar el tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea $>1.500$ células/mm <sup>3</sup> , luego reduzca la dosis de Cabazitaxel de 25 mg/ m <sup>2</sup> a 20 mg/ m <sup>2</sup>
Neutropenia febril o infección neutropénica	Retrasar el tratamiento hasta la mejoría o resolución, y hasta que el recuento de neutrófilos sea $>1.500$ células/mm <sup>3</sup> , luego reduzca la dosis de Cabazitaxel de 25 mg/ m <sup>2</sup> a 20 mg/ m <sup>2</sup>
Diarrea grado $\geq 3$ o diarrea persistente a pesar del tratamiento adecuado, incluido el reemplazo de líquidos y electrolitos	Retrase el tratamiento hasta mejoría o resolución, luego reduzca la dosis de Cabazitaxel de 25 mg/ m <sup>2</sup> a 20 mg/ m <sup>2</sup>
Neuropatía periférica grado $\geq 2$	Retrase el inicio del tratamiento hasta la mejoría, luego reduzca la dosis de 25 mg/ m <sup>2</sup> a 20 mg/ m <sup>2</sup>

Si los pacientes continúan experimentando algunas de estas reacciones a 20 mg/ m<sup>2</sup>, deberá realizar una reducción adicional a 15 mg/ m<sup>2</sup> o podría ser considerado el discontinuar el uso de Cabazitaxel. Información en pacientes con dosis debajo de 20 mg/ m<sup>2</sup> es reducida.

#### *Poblaciones espaciales*

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Cabazitaxel es ampliamente metabolizado por el hígado. Los pacientes con insuficiencia hepática leve (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/ m<sup>2</sup>. la administración de Cabazitaxel a pacientes con insuficiencia hepática leve se debe realizar con precaución y con una estrecha vigilancia de la seguridad. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total > 1,5 a ≤ 3,0 veces el LSN) la dosis máxima tolerada fue de 15 mg/ m<sup>2</sup>. Si el tratamiento está previsto en pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis de Cabazitaxel no debe ser superior a 15 mg/ m<sup>2</sup>. Sin embargo, los datos de eficacia disponible son limitados a esta dosis de Cabazitaxel, en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 veces el xLSN) no se debe administrar dosis de Cabazitaxel.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

Cabazitaxel se excreta mínimamente a través del riñón. No es necesario realizar ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal que no requieran hemodiálisis. Los pacientes que presentan la enfermedad renal en etapa terminal (depuración de creatinina (CLCR < 15 mL /min /1,73 m<sup>2</sup>), por su condición y la cantidad limitada de datos disponibles, deben tratarse con precaución y controlarse cuidadosamente durante el tratamiento.

#### *Tercera edad*

No se recomienda un ajuste de dosis específico de Cabazitaxel en pacientes de edad avanzada, se debe evitar el uso concomitante de productos medicinales que sean inductores o inhibidores potentes del CYP3A

#### *Pacientes pediátricos*

No existe un relevante de Cabazitaxel en pacientes pediátricos. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cabazitaxel en niños y adolescentes menores de 18 años.

#### Método de administración

Cabazitaxel solo debe ser preparado y administrado por personal capacitado en el manejo de agentes citotóxicos. El personal embarazado no debe manejar el producto. Al igual que con cualquier otro agente

antineoplásico, se debe tener precaución al manipular y preparar soluciones de Cabazitaxel, teniendo en cuenta el uso de dispositivos de contención, equipos de protección personal (ej.: guantes) y procedimiento de preparación. Si Cabazitaxel, en cualquier paso de su manipulación, entra en contacto con la piel, lávese de forma inmediata y minuciosamente con agua y jabón. Si entrara en contacto con las membranas mucosas, lávese inmediatamente y minuciosamente con agua.

Siempre diluya el concentrado para solución para infusión con todo el solvente suministrado antes de agregarlo a la solución de infusión.

Los contenedores de infusión de PVC y los equipos de infusión de poliuretano no deben usarse.

Lea COMPLETAMENTE esta sección antes de mezclar y diluir. Cabazitaxel requiere DOS diluciones antes de la administración. Siga las instrucciones de preparación proporcionadas a continuación.

Nota: tanto el frasco ampolla de concentrado de Cabazitaxel 60 mg/1,5 mL (volumen de llenado: 73,2 mg de Cabazitaxel /1,83 mL) como el frasco ampolla de disolvente (volumen de llenado 5,67 mL) contienen sobrellenado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación. Este sobrellenado asegura que después de la dilución con el contenido completamente del disolvente acompañante, hay una solución que contenga 10 mg /mL de Cabazitaxel.

El proceso de dilución en dos etapas debe llevarse de manera aséptica para preparar la solución para infusión.

#### Paso 1: dilución inicial del concentrado para solución de difusión con el solvente suministrado.

Inspeccione el frasco ampolla de concentrado y el solvente suministrado.

Usando una jeringa equipada con una aguja, retire asépticamente todo el contenido del solvente suministrado invirtiendo parcialmente el frasco ampolla .

inyecte todo el contenido en el frasco ampolla de concentrado correspondiente.

Para limitar la formación de espuma tanto como sea posible, al inyectar el disolvente, dirija la aguja hacia la pared interior del frasco ampolla y eyecte lentamente.

Una vez reconstituida la solución resultante contiene 10 mg/ mL de Cabazitaxel.

Retire la jeringa y la aguja y mezcle manualmente y suavemente mediante inversiones repetidas hasta obtener una solución clara y homogénea. Podría tomar aproximadamente 45 segundos,

Deje reposar esta solución durante aproximadamente 5 minutos y luego verifique que la solución sea homogénea y clara. Es normal que la espuma persista después de este periodo de tiempo.

Esta mezcla resultante de concentrado-disolvente contiene 10 mg/mL de Cabazitaxel (al menos 6 mL de volumen suministrado). La segunda dilución se debe hacer inmediatamente (en una hora) como se detalla en el Paso 2. Es posible que se necesite más de un de la mezcla de concentrado y disolvente para administrar la dosis prescrita.

**Paso 2: segunda dilución (final) para infusión.**

Retirar asépticamente la cantidad requerida de la mezcla de concentrado y disolvente (10 mg/ mL de Cabazitaxel), con una jeringa graduada equipada con una aguja. Como por ejemplo una dosis de 45 mg de Cabazitaxel requeriría 4,5 mL de mezcla de concentrado y disolvente preparada siguiendo el paso 1. 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 cuando se extrae.

inyecte en un recipiente estéril sin PVC con solución de glucosa al 5% o solución de cloruro de sodio 9mg/mL (0,9%) para infusión. La concentración de la solución de infusión debe estar entre 0,10 mg /mL y 0,26 mg /mL.

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

Al igual que con todos los productos parenterales, la solución de infusión resultante debe inspeccionarse visualmente antes de su uso. Como la solución de infusión esta sobresaturada puede cristalizar en el tiempo. En este caso, la solución no debe usarse y debe descartarse. Cabazitaxel se administra en una infusión de 1 hora a temperatura ambiente. La solución de infusión se debe usar de inmediato.

Se recomienda un filtro con un tamaño de poro de 0,22 micras durante la administración.

No use contenedores de infusión de PVC o conjuntos de infusión de poliuretano para la preparación y administración de Cabazitaxel.

Cabazitaxel no debe mezclarse con ningún otro medicamento distinto a los mencionados.

Todo medicamento o material de desecho no utilizado se debe eliminar de acuerdo con los requisitos locales.

**Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a Cabazitaxel, u otros taxanos, o algún excipiente de la formulación
- Conteo de neutrófilos menor a 1.500/mm<sup>3</sup>.
- Pacientes con reducción de la función del hígado (bilirrubina  $\geq 1$  xLSN), o la enzima
- AST/TGO y/o la enzima ALT/TGP  $\geq 1,5$  xLSN).
- Vacunación concomitante contra la fiebre amarilla.

**Reacciones de hipersensibilidad**

Todos los pacientes deben ser pre medicados antes del inicio de la infusión de Cabazitaxel.

Los pacientes deben ser observados de cerca por reacciones de hipersensibilidad, específicamente durante la primera y segunda perfusión Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir dentro de unos minutos después del inicio de la infusión de Cabazitaxel, por lo que las instalaciones y el equipo para el tratamiento de hipotensión y el broncoespasmo deben estar disponibles. Pueden ocurrir reacciones severas que pueden incluir rash / eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Las

reacciones de hipersensibilidad grave requieren la interrupción inmediata de Cabazitaxel y la terapia apropiada. Los pacientes con una reacción de hipersensibilidad deben interrumpir el tratamiento con Cabazitaxel.

### Supresión de la medula ósea

La supresión de la medula ósea se manifiesta como neutropenia, anemia, trombocitopenia, o pancitopenia.

### Riesgo de neutropenia.

Se han informado muertes por neutropenia. Se deben realizar recuentos sanguíneos frecuentes para monitorear la existencia de neutropenia en todos los pacientes que reciben cabazitaxel. No administrar Cabazitaxel si los recuentos de neutrófilos son  $\leq 1500$  células/mm<sup>3</sup>.

Los pacientes tratados con Cabazitaxel pueden recibir un tratamiento profiláctico con factor estimulante de colonias, para reducir o manejar el riesgo de sufrir neutropenia (neutropenia prolongada o neutropenia infecciosa) La profilaxis primaria con G-CSF debe considerarse en pacientes con características clínicas de alto riesgo (edad > 65 años, estado funcional deficiente, episodios previos de neutropenia febril, exposición previa a la radiación, riesgo nutricional u otras comorbilidades graves) que lo predispongan a mayores complicaciones de una neutropenia prolongada. Se ha demostrado que el uso de G-CSF limita la incidencia y la gravedad de la neutropenia.

La neutropenia es la reacción adversa más común de Cabazitaxel. El control de los recuentos sanguíneos completos es esencial que se realice de forma semanal durante el primer ciclo y antes de cada ciclo de tratamiento para que la dosis pueda ser ajustada, si es necesario.

La dosis debe reducirse en caso de neutropenia febril o neutropenia prolongada a pesar del tratamiento apropiado.

Los pacientes deben volver a tratarse solo cuando los niveles de neutrófilos se recuperen a un nivel  $\geq 1,500/\text{mm}^3$ .

### Desordenes gastrointestinales

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

### *Riesgo de náuseas, vómitos, diarrea y deshidratación*

Si los pacientes experimentan diarrea después de la administración de Cabazitaxel, puede tratarse con medicamentos antidiarreicos comúnmente utilizados. Se deben tomar las medidas necesarias para rehidratar a los pacientes. La diarrea puede ocurrir con mayor frecuencia en pacientes que han recibidos

radiación abdomino-pélvica previa. La deshidratación es más común en pacientes de 65 años o más. Se deben tomar las medidas apropiadas para rehidratar a los pacientes y para controlar y corregir los niveles séricos de electrolitos, particularmente el potasio. Puede ser necesario retrasar el tratamiento o reducir la dosis para la diarrea de grado  $\geq 3$ . Si los pacientes experimentan náuseas o vómitos, pueden tratarse con antieméticos comunes.

#### *Riesgo de reacciones gastrointestinales graves*

Hemorragia gastrointestinal y perforación gastrointestinal, íleo, colitis incluido desenlace fatal, se han notificado en pacientes tratados con Cabazitaxel. Se recomienda precaución con el tratamiento con pacientes de mayor riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales; aquellos con neutropenia, ancianos, pacientes que utilicen medicamentos AINES, antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y pacientes con antecedentes recientes de radiación pélvica o enfermedad gastrointestinal, tales como ulceración y hemorragia digestiva.

#### Neuropatía periférica

Se han observado casos de neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica (ej.: parestesias, disestesias) y neuropatías periféricas motoras en pacientes que recibieron Cabazitaxel). Debe advertirse a los pacientes bajo tratamiento con Cabazitaxel que informen a su médico antes de continuar con el tratamiento si se desarrollan síntomas de neuropatía como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento o debilidad. Los médicos deben evaluar la presencia o el empeoramiento de la neuropatía antes de continuar con el tratamiento. El tratamiento debe retrasarse hasta la mejoría de los síntomas. La dosis de Cabazitaxel debe reducirse de  $25 \text{ mg/m}^2$  a  $20 \text{ mg/m}^2$  para la neuropatía periférica persistente grado  $\geq 2$ .

#### Anemia

Se ha observado anemia en pacientes que reciben Cabazitaxel. La hemorragia y el hematocrito deben revisarse antes del inicio con Cabazitaxel y si los pacientes presentan signos o síntomas de anemia o pérdida de sangre. Se recomienda precaución en pacientes con hemoglobina  $< 10 \text{ g/dl}$  y se deben tomar las medidas apropiadas según lo indicado clínicamente.

#### Riesgo de insuficiencia renal

Se han reportado trastornos renales en asociación con sepsis, deshidratación severa debido a diarrea, vómitos y uropatías obstructivas. Se ha observado insuficiencia renal, incluidos casos con desenlace

fatal. Se deben tomar las medidas apropiadas para identificar la causa y tratar de forma intensiva a los pacientes si esto ocurre.

Se debe garantizar una hidratación adecuada durante todo el tratamiento con Cabazitaxel. Se debe advertir al paciente que informe inmediatamente cualquier cambio significativo en el volumen urinario diario.

La creatinina sérica debe medirse al inicio del tratamiento. Con cada hemograma y siempre que el paciente informe un cambio el volumen urinario diario. El tratamiento con Cabazitaxel debe suspenderse en caso de cualquier degradación de la función renal a insuficiencia renal grado 3.

#### Desordenes respiratorio

Se ha informado neumonía intersticial / neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial y puede estar asociada con un desenlace fatal.

Si se desarrollan síntomas pulmonares nuevos o que empeoran, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados, investigados con prontitud y tratados adecuadamente. Se recomienda interrumpir el tratamiento con Cabazitaxel hasta que esté disponible el diagnóstico. El uso temprano de medidas de cuidado de apoyo puede ayudar a mejorar la condición. El beneficio de reanudar el tratamiento con Cabazitaxel debe evaluarse cuidadosamente.

#### Riesgo de arritmias cardíacas

Se han reportado arritmias cardíacas, más comúnmente taquicardia y fibrilación auricular.

#### Tercera edad

Personas mayores ( $\geq 65$  años) pueden estar vinculados con mayor frecuencia a reacciones adversas incluidas neutropenia y neutropenia febril. No se recomienda el ajuste específico de la dosis de cabazitaxel en pacientes ancianos.

#### Pacientes con insuficiencia hepática

Cabazitaxel se metaboliza extensamente en el hígado y es probable que la reducción de la función del hígado aumente las concentraciones de cabazitaxel.

No se han realizado estudios formales en pacientes con reducción de la función del hígado. Como medida de precaución, cabazitaxel no debe ser administrado a pacientes con reducción de la función del hígado cuyos límites de enzimas estén por encima del límite normal.

La reducción de la función del hígado aumenta el riesgo de complicaciones severas y potencialmente fatales en pacientes que reciben otros medicamentos pertenecientes a la misma clase de cabazitaxel.

El tratamiento con Cabazitaxel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa (bilirrubina total  $>3$  x LSN).

La dosis puede ser reducida para pacientes con insuficiencia hepáticas temprana (bilirrubina total  $>1$  a  $\square 1,5$  x LSN o AST  $> 1,5$  x LSN).

#### Pacientes con reducción de la función renal

Cabazitaxel es mínimamente excretado a través de los riñones. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (Clearance de creatinina: 50 a 80 mL/min). Datos en pacientes con insuficiencia renal moderada (Clearance de creatinina: 30 a 50 ml/min) y severa (Clearance de creatinina < 30 mL/min) o con enfermedad renal en estado final, son limitados; por lo tanto, esos pacientes deben ser tratados con cautela y monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento.

#### Interacciones

El uso concomitante de inhibidores fuertes del CYP3A debe evitarse ya que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Cabazitaxel. Si no se puede evitar la administración concomitante de un inhibidor fuerte del CYP3A, se debe considerar una estrecha monitorización de la toxicidad y una reducción de la dosis de Cabazitaxel. La administración concomitante con inductores potentes de CYP3A debe evitarse ya que puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Cabazitaxel.

#### Excipientes

El disolvente contiene 573,3 mg de etanol 96% (15 p/p), equivalente a 14 mL de cerveza o 6 mL de vino.

Nocivo para aquellos que sufren alcoholismo.

Para tener en cuenta en grupos con alto riesgo como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.

#### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.**

Los estudios in vitro han demostrado que Cabazitaxel se metaboliza principalmente a través de CYP3A (80 a 90%).

#### Inhibidores CYP3A

La administración repetida de ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente de CYP3A, dio como resultado una disminución del 20% del aclaramiento de Cabazitaxel, correspondiente a un aumento del 25 de la AUC. Por lo tanto, debe evitarse la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A (ej.: ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinovir, telitromicina, voriconazol) ya que puede producirse un aumento de las concentraciones plasmáticas de Cabazitaxel.

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

### Inductores CYP3A

La administración repetida de rifampicina (600 mg una vez al día) un inductor potente de CYP3A) dio como resultado un aumento en el aclaramiento de Cabazitaxel del 21 %, que se tradujo a una disminución del 17% del AUC.

Por lo tanto, debe evitarse la administración concomitante de inductores potentes de CYP3A (ej.: fenitoina, carbamazepina, rifampicina, rifampina, rifapentina, fenobarbital) ya que puede producirse una disminución de las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel.

### OATP1B1

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

### Vacunas

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

## **Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No hay datos del uso de Cabazitaxel en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva a dosis materno-tóxicas y el Cabazitaxel cruza la barrera de la placenta. Al igual que con otros medicamentos citotóxicos, Cabazitaxel puede causar daño fetal en mujeres embarazadas expuestas.

Cabazitaxel no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén usando anticoncepción.

### Amamantamiento

Los datos de farmacocinética disponibles en animales han demostrado la excreción de Cabazitaxel y sus metabolitos en la leche. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante. Cabazitaxel no debe usarse durante la lactancia.

### Fertilidad

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

Debido a los potenciales efectos en los gametos masculinos y a la exposición potencial a través del líquido seminal, los hombres tratados con Cabazitaxel deben usar un método anticonceptivo eficaz durante todo el tratamiento y se recomienda continuarlo durante hasta 6 meses después de la última dosis de Cabazitaxel. Debido a la posible exposición a través del líquido seminal, los hombres tratados con Cabazitaxel deben evitar el contacto con la eyaculación por parte de otra persona durante el tratamiento. Se aconseja a los hombres tratados con Cabazitaxel que soliciten asesoramiento sobre la conservación de los espermatozoides antes del tratamiento.

### **Efectos sobre la habilidad de manejar y el uso de maquinaria**

Cabazitaxel puede influenciar en la habilidad para conducir y usar máquinas, como causa de la fatiga y debilidad. Los pacientes deben ser advertidos para que no conduzcan y no utilicen maquinaria si experimentan estas reacciones adversas durante el tratamiento.

### **Efectos indeseados**

#### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona se evaluó en 371 pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas que fueron tratados con 25 mg /m<sup>2</sup> de Cabazitaxel una vez cada tres semanas en un estudio aleatorio de fase abierta, controlado y en fase III. Los pacientes recibieron una duración media de 6 ciclos de Cabazitaxel.

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 10\%$ ) en todos los grados fueron anemia (97,3%), leucocitopenia (47,4%) y diarrea (46,6). Las reacciones adversas de grado  $\geq 3$  más frecuentes ( $\geq 5\%$ ) en el grupo de Cabazitaxel fueron neutropenia (81,7%), leucocitopenia (68,2%) anemia (10,5%) neutropenia febril (7,5%) diarrea (6,2%).

La interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas ocurrió en 68 pacientes (18,3) que recibieron Cabazitaxel. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la suspensión de Cabazitaxel fueron neutropenia.

#### Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeraron en la tabla 2 según clase de órganos y las categorías de frecuencia. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente. La intensidad de las reacciones adversas se presenta en orden de gravedad decreciente. La intensidad de las reacciones adversas se clasifica de acuerdo con CTCAE 4,0 (grado  $\geq 3$  =  $G \geq 3$ ). Las frecuencias se basan en todos los grados y se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1 / 10$ ), comunes ( $\geq 1 / 100$  a  $< 1 / 10$ ); poco común ( $\geq 1 / 1,000$  a  $< 1 / 100$ ); raro ( $\geq 1 / 10,000$  a  $< 1 / 1,000$ ); muy raro ( $< 1 / 10,000$ ); no conocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: reacciones adversas notificadas y anomalías hematológicas con Cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona en el estudio TROPIC (n = 371).

Clase de órgano del sistema	Reacción adversa	Todos los grados n (%)		Grado $\geq 3$ n (%)
		Muy común	Común	
Infecciones e infestaciones	Shock séptico		4 (1.1)	4 (1.1)
	Sepsis		4 (1.1)	4 (1.1)
	Celulitis		6 (1.6)	2 (0.5)
	Infecciones tracto urinario		27 (7.3)	4 (1.1)
	Influenza		11 (3)	0
	Cistitis		10 (2.7)	1 (0.3)
	Infecciones de tracto respiratorio alto		10 (2.7)	0
	Herpes zoster		5 (1.3)	0
	Candidiasis		4 (1.1)	0
Desordenes en Sistema linfático y en sangre	Neutropenia <sup>a</sup>	347 (93.5)		303 (81.7)
	Anemia <sup>a</sup>	361 (97.3)		39 (10.5)

	Leucopenia	355 (95.7)		253 (68.2)
	Trombocitopenia	176 (47.4)		15 (4)
	Neutropenia febril		28 (7.5)	28 (7.5)
<b>Desordenes sistema inmune</b>	hipersensibilidad		5 (1.3)	0
Desordenes metabólicos y nutricionales	Anorexia	59 (15.9)		3 (0.8)
	Deshidratación		18 (4.9)	8 (2.2)
	Hiperglicemia		4 (1.1)	3 (0.8)
	Hipocalemia		4 (1.1)	2 (0.5)
Desordenes psiquiátricos	Ansiedad		11 (3)	0
	Estado de confusión		5 (1.3)	0
Desordenes sistema nervioso	Disgeusia	41 (11.1)		0
	Neuropatía periférica		30 (8.1)	2 (0.5)
	Neuropatía sensorial periférica		20 (5.4)	1 (0.3)
	Mareo		30 (8.1)	0
	Dolor de cabeza		28 (7.5)	0
	Parestesia		17 (4.6)	0
	Letargo		5 (1.3)	1 (0.3)
	Hipoestesia		5 (1.3)	0
	Ciática		4 (1.1)	1 (0.3)
Desordenes oculares	Conjuntivitis		5 (1.3)	0
	Incremento en lagrimación		5 (1.3)	0
Trastornos auditivos	Tinnitus		5 (1.3)	0
	Vértigo		5 (1.3)	0
Desordenes cardiacos	Fibrilación auricular		4 (1.1)	2 (0.5)

	Taquicardia		6 (1.6)	0
Desordenes vasculares	Hipotensión		20 (5.4)	2 (0.5)
	Trombosis venosa profunda		8 (2.2)	7 (1.9)
	Hipertensión		6 (1.6)	1 (0.3)
	Hipotensión ortostática		5 (1.3)	1 (0.3)
	Bochornos		5 (1.3)	0
	Enrojecimiento		4 (1.1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	44 (11.9)		5 (1.3)
	Tos	40 (10.8)		0
	Dolor oro faríngeo		13 (3.5)	0
	Neumonía		9 (2.4)	6 (1.6)
Desordenes gastrointestinales	Diarrea	173 (46.6)		23 (6.2)
	Nausea	127 (34.2)		7 (1.9)
	Vómitos	84 (22.6)		7 (1.9)
	Constipación	76 (20.5)		4 (1.1)
	Dolor abdominal	43 (11.6)		7 (1.9)
	Dispepsia		25 (6.7)	0
	Dolor abdominal superior		20 (5.4)	0
	Hemorroides		14 (3.8)	0
	Reflujo gastroesofágico		12 (3.2)	0
	Hemorroides rectales		8 (2.2)	2 (0.5)
	Boca seca		8 (2.2)	1 (0.3)
	Distensión abdominal		5 (1.3)	1 (0.3)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	37 (10)		0
	Piel seca		9 (2.4)	0

**Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**
**Cabazred Solución Concentrada Para Perfusión 60 mg/1,5 mL, con Solvente**

	Eritema		5 (1.3)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	60 (16.2)		14 (3.8)
	Artralgia	39 (10.5)		4 (1.1)
	Dolor en extremidades		30 (8.1)	6 (1.6)
	Espasmos musculares		27 (7.3)	0
	Mialgia		14 (3.8)	1 (0.3)
	Dolor en el pecho musculo esquelético		11 (3)	1 (0.3)
	Dolor de flancos (costado)		7 (1.9)	3 (0.8)
Trastornos renales y urinarios	Falla renal aguda		8 (2.2)	6 (1.6)
	Falla renal		7 (1.9)	6 (1.6)
	Disuria		25 (6.7)	0
	Cólico renal		5 (1.3)	1 (0.3)
	Hematuria	62 (16.7)		7 (1.9)
	Incremento volumen urinario		13 (3.5)	1 (0.3)
	Hidronefrosis		9 (2.4)	3 (0.8)
	Retención urinaria		9 (2.4)	3 (0.8)
	Incontinencia urinaria		9 (2.4)	0
	Obstrucción uretral		7 (1.9)	5 (1.3)
Sistema reproductivo y trastornos mamarios	Dolor pélvico		7 (1.9)	1 (0.3)
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio	Fatiga	136 (36.7)		18 (4.9)
	Astenia	76 (20.5)		17 (4.6)
	Pirexia	45 (12.1)		4 (1.1)
	Edema periférico		34 (9.2)	2 (0.5)

	Inflamación de la mucosa		22 (5.9)	1 (0.3)
	dolor		20 (5.4)	4 (1.1)
	Dolor de pecho		9 (2.4)	2 (0.5)
	Edema		7 (1.9)	1 (0.3)
	Resfriado		6 (1.6)	0
	Malestar		5 (1.3)	0
Investigaciones	Incremento de peso		32 (8.6)	0
	Aumento de la aspartato aminotransferasa		4 (1.1)	0
	Aumento de transaminasas		4 (1.1)	0

a basado en estudios de laboratorio

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Neutropenia y eventos clínicos asociados*

La incidencia de neutropenia de grado  $\geq 3$  según los datos de laboratorio fue del 81,7%. La incidencia de neutropenia clínica de grado  $\geq 3$  y neutropenia febril fue de 21,3% y 7,5% respectivamente. La neutropenia fue la reacción adversa más frecuente que condujo a la interrupción del medicamento (2,4%).

Las complicaciones neutropénicas incluyeron infecciones neutropénicas (0,5%), sepsis neutropénica (0,8) y shock séptico (1,1%), que en algunos casos resultaron en un desenlace fatal.

Se ha demostrado que el uso de G-CSF limita la incidencia y la gravedad de la neutropenia.

#### *Trastornos cardiacos y arritmias*

Todos los grados de eventos entre los trastornos cardiacos fueron más frecuentes en el Cabazitaxel, de los cuales 6 (1,6%) tuvieron arritmia cardiaca de grado  $\geq 3$ . La incidencia de taquicardia con Cabazitaxel fue del 1,6%, ninguno de los cuales fue de grado  $\geq 3$ . La incidencia de fibrilación auricular fue del 1,1% en el grupo de Cabazitaxel. Los eventos de insuficiencia cardiaca fueron más frecuentes en el Cabazitaxel, y el término del evento se informó para 2 pacientes (0,5%). Un paciente del grupo de Cabazitaxel murió por una falla cardiaca. La fibrilación ventricular fatal fue reportada en un paciente (0,3%), y paro cardiaco en dos pacientes (0,5%).

#### *Hematuria*

**Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA**  
**Cabazred Solución Concentrada Para Perfusión 60 mg/1,5 mL, con Solvente**

---

La frecuencia para todos los grados de hematuria fue 20,8% a 25 mg/m<sup>2</sup> en el estudio EFC11785. Se identificaron causas confusas como progresión de la enfermedad, instrumentación, enfermedad o anticoagulación /AINE/ Terapia con aspirina en casi dos tercios de los casos.

*Otras anormalidades de laboratorio*

La incidencia de anemia grado  $\geq 3$ , incremento de AST, ALT, y bilirrubina basado en anormalidades de laboratorio fue 10,6%, 0,7%, 0,9% y 0,6% respectivamente.

*Desordenes gastrointestinales*

Han sido observadas colitis, enterocolitis, gastritis, enterocolitis neutropénica. Han sido reportadas hemorragias gastrointestinales y perforación, íleo y obstrucción gastrointestinal.

*Desordenes respiratorios*

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

*Trastornos renales y urinarios*

La cistitis debido al fenómeno de recuerdo de la radiación, incluida la cistitis hemorrágica, se informó de forma poco común.

*Población pediátrica*

Ver sección DOSIFICACIÓN Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN.

Otras poblaciones especiales

*Tercera edad*

Entre los 371 pacientes tratados con Cabazitaxel en el estudio de cáncer de próstata, 240 pacientes tenían 65 años o más, incluidos 70 pacientes mayores de 75 años.

Las siguientes reacciones adversas informaron tasas mayores en pacientes de 65 años o más en comparación con pacientes más jóvenes: fatiga (40,4% versus 29,8%), neutropenia clínica (24,2% versus 17,6%), astenia (23,8% versus 14,5%), pirexia (14,6% versus 7,6%), mareos (10,0 versus 4,6%), infección del tracto urinario (9,6% versus 3,1%) y deshidratación (6,7% versus 1,5%), respectivamente.

La incidencia de las siguientes reacciones adversas de grado  $\geq 3$  fue mayor en pacientes de  $\geq 65$  años en comparación con pacientes más jóvenes; neutropenia basada en anomalías de laboratorio (86,3% versus 73,3%), neutropenia clínica (23,8% versus 16,8%) y neutropenia febril (8,3% versus 6,1%).

De los 595 pacientes tratados con Cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> en el estudio de cáncer de próstata EFC 11785, 420 pacientes tenían 65 años o más. Las reacciones adversas informadas a tasa de al menos 5% más altas en pacientes de 65 años o más en comparación con pacientes más jóvenes fueron diarrea (42,9% frente a 32,6%), fatiga (30,2% frente a 19,4%), astenia (22,4% frente a 13,1%), estreñimiento (20,2% versus 12,6%), neutropenia clínica (12,9% versus 6,3%), neutropenia febril (11,2% versus 4,6%) y disnea (9,5% versus 3,4%).

### **Sobredosis:**

No existe un antídoto conocido contra Cabazitaxel. Las complicaciones anticipadas de una sobredosificación consistirán en la exacerbación de reacciones adversas como la supresión de la médula ósea y los trastornos gastrointestinales.

En caso de sobredosis, el paciente debe mantenerse en una unidad especializada y monitorearlo de cerca. Los pacientes deben recibir G-CSF terapéutico tan pronto como sea posible después del descubrimiento de una sobredosis. Se deben tomar otras medidas síntomas apropiados.

### Acción y metabolismo

Cabazitaxel es un agente antineoplásico que actúa interrumpiendo la red microtubular en las células. Cabazitaxel se une a la tubulina y promueve el ensamblaje de la tubulina en los microtúbulos al mismo tiempo que inhibe su desensamblaje. Esto conduce a la estabilización de los microtúbulos, lo que da como resultado la inhibición de las funciones celulares mitóticas e interfásicas.

### Efecto farmacodinámico

Cabazitaxel demostró un amplio espectro de actividad antitumoral contra los tumores humanos avanzados xenoinjertados en ratones. Cabazitaxel es activo en tumores sensibles a docetaxel. Además, el Cabazitaxel demostró actividad en modelos tumorales insensibles a la quimioterapia, incluidos docetaxel.

### **Propiedades farmacocinéticas**

Se llevó a cabo un análisis farmacocinético en una población de 170 pacientes, incluidos pacientes con tumores sólidos avanzados (n=69), cáncer de mama metastásico (n=34) y cáncer de próstata metastásico (n=67). Estos pacientes recibieron Cabazitaxel en dosis de 10 a 30 mg/m<sup>2</sup> semanalmente o cada 3 semanas.

### Absorción

Después de 1 hora de la administración intravenosa a 25 mg/m<sup>2</sup> de Cabazitaxel en pacientes con cáncer de próstata metastásico (n=67), la C<sub>máx</sub> fue de 226 ng/mL (coeficientes de variación (CV):107%) y se analizó al final de la prueba.

Infusión de 1 hora (T<sub>máx</sub>). La AUC media fue de 991 ng.h/mL (CV:34%).

No se observó una desviación importante de la proporcionalidad de la dosis de 10 a 30 mg/m<sup>2</sup> en pacientes con tumores sólidos avanzados (n=126).

### Distribución

El volumen de distribución (V<sub>ss</sub>) fue 4870 (2640 l/m<sup>2</sup> para pacientes con una BSA mediana de 1,84 m<sup>2</sup>) en estado estable.

In vitro, la unión de Cabazitaxel a proteínas séricas humanas fue 89-92% y no fue saturable hasta 50.000 ng/mL, que cubre la concentración máxima observada en estudios clínicos. Cabazitaxel se une principalmente a la albumina sérica humana (82,0%) y las lipoproteínas (87,9% para HDL, 69,8% para LDL y 55,8% para VLDL). Las relaciones de concentración de sangre en plasma in vitro en sangre humana variaron de 0,90 a 0,99 indicando que Cabazitaxel se distribuyó equitativamente entre sangre y plasma.

### Biotransformación

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

Con base en estudios in vitro, es posible el riesgo potencial de inhibición por Cabazitaxel a concentraciones clínicamente relevante para medicamentos que son principal sustrato de CYP3A.

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

No existe riesgo potencial de inhibición de los medicamentos que son sustrato de otras enzimas CYP (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1, 2D6), así como ningún riesgo potencial de inducción por Cabazitaxel en medicamentos que son sustrato de CYP1A, CYP2C) y CYP3A. Cabazitaxel inhibió in vitro la principal biotransformación de warfarina en 7-hidroxirifarina, que esta mediada por CYP2C9. Por lo tanto, no se espera interacción in vivo farmacocinética de Cabazitaxel con warfarina.

El Cabazitaxel in vitro no inhibió las proteínas multirresistentes (MRP): MRP1 y MRP2 o el transportador de cationes (OCT1). Cabazitaxel inhibió el transporte de glicoproteína P (PgP) (digoxina, vincristina),

proteínas resistentes al cáncer de mama (BCRP) (metotrexato) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1B3 (CCK8) a concentraciones de al menos 15 veces lo observado en clínica, establecer mientras inhibe el transportador el transportador OARP1B1 (estradiol-17beta-glucuronido) en concentraciones de solo 5 veces lo que se observa en el entorno clínico. Por lo tanto, el riesgo de interacción con los sustratos de MRP, OCT1, PcG, BCRP y OATP1B3 es poco probable in vivo la dosis de 25 mg/m<sup>2</sup>. El riesgo de interacción con el transportador OAT1B1 es posible, especialmente durante la duración de la infusión (1 hora) y hasta 20 minutos después del final de la infusión.

### *Eliminación*

Después de una infusión intravenosa de 1 hora [14C]-Cabazitaxel a 25 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente el 80% de la dosis administrada se eliminó en 2 semanas. Cabazitaxel se excreta principalmente en las heces como numerosos metabolitos (76% de la dosis); mientras que la excreción renal de Cabazitaxel y metabolitos representa menos del 4% de la dosis (2,3 % como medicamento sin modificar en la orina). Cabazitaxel tuvo un aclaramiento plasmático alto de 48,5 l/h (26,4 l/h/m<sup>2</sup> para un paciente con una mediana de BSA de 1,84 m<sup>2</sup>) y una larga vida media terminal de 95 horas.

### Población especial

#### *Tercera edad*

En el análisis farmacocinético de la población en 70 pacientes de 65 años o más (57 de 65 a 75 y 13 pacientes), no se observó ningún efecto de la edad sobre la farmacocinética de Cabazitaxel.

#### *Pacientes pediátricos*

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

#### *Insuficiencia Hepático*

Cabazitaxel se elimina principalmente a través de metabolismo hepático.

Un estudio dedicado en 43 pacientes con cáncer con insuficiencia hepática no mostró influencia de la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 a ≤1.5 x LSN o AST > 1,5 x LSN) o moderada (bilirrubina total (bilirrubina total >1,5 a ≤3,0)) sobre la farmacocinética de Cabazitaxel. La dosis máxima tolerada (MTD) de Cabazitaxel fue de 20 y 15 mg/m<sup>2</sup> respectivamente.

En 3 pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 LSN), se observó una disminución del 39% en la depuración en comparación con los pacientes con insuficiencia hepática leve, lo que indica algún efecto de la insuficiencia hepática grave en la farmacocinética de Cabazitaxel. La MTD de Cabazitaxel en pacientes con insuficiencia hepática grave no se estableció.

Con base en los datos de seguridad y tolerabilidad, la dosis de Cabazitaxel debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática leve. Cabazitaxel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### Insuficiencia Renal

Cabazitaxel se excreta mínimamente a través del riñón (2,3% de la dosis). Un análisis farmacocinético de la población llevado a cabo en 170 pacientes que incluyeron 14 pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina en el rango de 30 a 50 mL/min) y 59 pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina en el rango de 50 a 80 mL/min) mostró que la insuficiencia renal leve a moderada no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética de Cabazitaxel. Esto fue confirmado por un estudio farmacocinético comparativo dedicado en pacientes con cáncer sólido con función renal normal (8pacientes), insuficiencia renal moderada (8 pacientes) y grave (9 pacientes), que recibieron varios ciclos de Cabazitaxel en infusión intravenosa única de hasta 25 mg/m<sup>2</sup>.

#### Condiciones de almacenamiento

Almacenar a no más de 30 °C. No refrigerar.

Estabilidad de la solución después de la dilución inicial en el frasco ampolla

La solución concentrada diluida con la solución hidroalcoholica (diluyente), debe ser utilizada inmediatamente.

Si es diluido con cloruro de sodio 0,9% o dextrosa 5% en condiciones asépticas validadas es estable por 24 horas, almacenado entre 2-8 °C.