

 <b>Producto:</b> Taxoban (Cabazitaxel 60 mg) <b>Presentación:</b> Solución Concentrada <b>País/es:</b> Bolivia																																					
		<b>Materia:</b> Prospecto <b>Medida:</b> 210 x 297 mm <b>Código de Material Nuevo:</b> 120757-00 <b>Código Visual:</b> 23-27-35 <b>Código de Material Anterior:</b> 120670-00 <b>Soporte:</b> Según Especificación <b>Gramaje:</b> Según Especificación <b>Color:</b> Negro																																			
<b>Referencias (No imprimir Filete)</b> 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Proceso#</th> <th>Fecha - Sector</th> <th>Modificaciones Realizadas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P00</td> <td></td> <td>Cambio de diseño + DT</td> </tr> <tr> <td>P01</td> <td>26-07-2023 / LG</td> <td>Marca registrada</td> </tr> <tr> <td>P02</td> <td>27-07-2023 / RA</td> <td>Corte</td> </tr> <tr> <td>P03</td> <td>15-08-2023 / RA</td> <td>Modificaicones</td> </tr> <tr> <td>P04</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>P05</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>P06</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>P07</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>P08</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>P09</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>P10</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Proceso#	Fecha - Sector	Modificaciones Realizadas	P00		Cambio de diseño + DT	P01	26-07-2023 / LG	Marca registrada	P02	27-07-2023 / RA	Corte	P03	15-08-2023 / RA	Modificaicones	P04			P05			P06			P07			P08			P09			P10		
Proceso#	Fecha - Sector	Modificaciones Realizadas																																			
P00		Cambio de diseño + DT																																			
P01	26-07-2023 / LG	Marca registrada																																			
P02	27-07-2023 / RA	Corte																																			
P03	15-08-2023 / RA	Modificaicones																																			
P04																																					
P05																																					
P06																																					
P07																																					
P08																																					
P09																																					
P10																																					

210 mm

# Knight® Taxoban® Cabazitaxel 60 mg

**Vía intravenosa (Infusión), después de la dilución final.**

Solución Concentrada para infusión: requiere 2 diluciones

Venta bajo receta médica

Industria Argentina

## Composición:

Cada frasco ampolla contiene:

Cabazitaxel.....	0,060 g
Polisorbato 80.....	1,650 g
Etanol absoluto.....	< 1,5% P/V
Ácido cítrico anhidro.....	0,0015 g

## Cada frasco ampolla con diluyente para la primera dilución contiene:

Etanol.....	573,3 mg
Agua para inyectables c.s.p.....	4,5 ml

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Agentes antineoplásicos, taxanos.

**CÓDIGO ATC:** L01CD04

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastático resistente a la castración, tratados anteriormente con una pauta terapéutica conteniendo docetaxel.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El uso de Cabazitaxel debe estar limitado a unidades especializadas en la administración de citotóxicos y sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de quimioterapia anticancerígena. Debe disponerse de instalaciones y equipo para el tratamiento de reacciones graves de hipersensibilidad como hipotensión y broncoespasmo.

## Premedicación

El régimen de premedicación recomendado debe aplicarse al menos 30 minutos antes de cada administración de Cabazitaxel, con los siguientes medicamentos intravenosos para mitigar el riesgo y la gravedad de la hipersensibilidad:

- Antihistamínicos (dexclorfeniramina 5 mg o difenhidramina 25 mg o equivalente),
- Corticosteroides (dexametasona 8 mg o equivalente),
- Antagonistas H2 (ranitidina o equivalente).

Se recomienda profilaxis antiemética y puede administrarse oral o intravenosamente, según se necesite.

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

## Posología

La dosis recomendada de Cabazitaxel es 25 mg/m<sup>2</sup> administrada durante 1 hora en perfusión intravenosa cada 3 semanas, en combinación con prednisona oral o 10 mg diarios de prednisolona a lo largo del tratamiento.

## Ajustes de la dosis

Debe modificarse la dosis si los pacientes experimentan las siguientes reacciones adversas (los Grados se refieren al Common Terminology Criteria of Adverse Events [CTCAE 4.0]):

**Tabla 1 - Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas en pacientes tratados con Cabazitaxel**

REACCIONES ADVERSAS	MODIFICACION DE DOSIS
Neutropenia prolongada grado ≥ 3 (más de 1 semana) a pesar del tratamiento adecuado incluyendo G-CSF	Retrasar el tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea > 1.500 células/mm <sup>3</sup> , a continuación, reducir 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 mejoría o resolución, y hasta que el recuento de neutrófilos sea > 1.500 células/mm <sup>3</sup> , a continuación, reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m <sup>2</sup> a 20 mg/m <sup>2</sup> .
Diarrea grado ≥ 3 o diarrea persistente a pesar del tratamiento apropiado, incluyendo reconstitución de fluidos y electrolitos	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución, a continuación, reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m <sup>2</sup> a 20 mg/m <sup>2</sup> .
Neuropatía periférica grado ≥ 2	Retrasar el tratamiento hasta mejoría, a continuación, reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m <sup>2</sup> a 20 mg/m <sup>2</sup> .

Si los pacientes continúan experimentando cualquiera de las anteriores reacciones con 20 mg/m<sup>2</sup>, se puede considerar una reducción adicional de dosis a 15 mg/m<sup>2</sup> o la interrupción de Cabazitaxel. Los datos en pacientes tratados con dosis por debajo de 20 mg/m<sup>2</sup> son limitados.

## Poblaciones especiales

### Pacientes con insuficiencia hepática

Cabazitaxel se metaboliza en un alto grado en el hígado. En pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 a ≤ 1,5 x límite normal superior (LNS) o AST >1,5 x LNS) debe reducirse la dosis de cabazitaxel a 20 mg/m<sup>2</sup>. La administración de cabazitaxel a pacientes con insuficiencia hepática leve debe realizarse con precaución y con una vigilancia estrecha de seguridad.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total >1,5 a ≤ 3,0 x LNS), la dosis máxima tolerada (DMT) 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 exceder 15 mg/m<sup>2</sup>.

No debe administrarse cabazitaxel a pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 x LNS).

### Pacientes con insuficiencia renal

Cabazitaxel se excreta mínimamente a través del riñón. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, no requiriendo hemodiálisis. Los pacientes que presentan enfermedad renal en estado terminal (aclaramiento de creatinina (CLCR) < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) por su afección y la cantidad limitada de datos disponibles deben ser tratados con precaución y monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento.

### Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis para el uso de cabazitaxel en pacientes mayores de 65 años.

### Uso concomitante de medicamentos

Deben evitarse los medicamentos concomitantes que son inductores potentes o inhibidores potentes de la actividad CYP3A. Sin embargo, si los pacientes requieren la administración concomitante de un inhibidor potente del CYP3A, se debe considerar una reducción de la dosis de cabazitaxel de un 25%.

### Población pediátrica

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

## FORMA DE ADMINISTRACIÓN

No deben utilizarse envases de perfusión de PVC y sets de perfusión de poliuretano. Cabazitaxel, no se debe mezclar con ningún otro medicamento.

## CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a cabazitaxel, a otros taxanos, a polisorbato 80 o a alguno de los excipientes de la fórmula
- Recuento de neutrófilos menor de 1.500/mm<sup>3</sup>.
- Insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 x LNS).
- Vacunación concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

### Reacciones de hipersensibilidad

Todos los pacientes deben premedicarse antes del inicio de la perfusión de cabazitaxel.

Los pacientes deben ser vigilados estrechamente para detectar reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera y segunda perfusión. Las reacciones de hipersensibilidad podrían ocurrir unos minutos después del inicio de la perfusión de cabazitaxel, por lo que debe disponerse de instalaciones y equipo para el tratamiento de la hipotensión y broncoespasmo. Pueden producirse reacciones graves, que podrían incluir erupción/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo.

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

## Supresión de la médula ósea

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

## Riesgo de neutropenia

Los pacientes tratados con cabazitaxel podrían recibir G-CSF en profilaxis, según las directrices de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (SAOC) y/o las directrices institucionales vigentes, para reducir el riesgo o tratar las complicaciones de la neutropenia (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). En pacientes con características clínicas de alto riesgo (edad > 65 años, mal estado general, episodios previos de neutropenia febril, campos muy extensos de radiación previa, estado nutricional deficiente, u otras comorbilidades graves) que los predisponen a un aumento de las complicaciones derivadas de la neutropenia prolongada, debe considerarse la profilaxis primaria con G-CSF. El uso de G-CSF ha demostrado limitar la incidencia y gravedad de la neutropenia.

La neutropenia es la reacción adversa más común de cabazitaxel. Es esencial la monitorización semanal de los recuentos sanguíneos completos durante el primer ciclo y antes de cada ciclo posterior de tratamiento de forma que pueda ajustarse la dosis, si fuera necesario.

En caso de neutropenia febril, o neutropenia prolongada debe reducirse la dosis a pesar de que el tratamiento sea el apropiado. Debe volver a tratarse a los pacientes sólo cuando los neutrófilos se recuperen a un nivel de ≥ 1.500/mm<sup>3</sup>.

## Trastornos gastrointestinales

Podrían ser manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave, síntomas tales como dolor abdominal y sensibilidad, fiebre, estreñimiento persistente, diarrea, con o sin neutropenia, y deben ser evaluados y tratados rápidamente. Podría ser necesario el retraso o la interrupción del tratamiento con cabazitaxel.

## Riesgo de náuseas, vómitos, diarrea y deshidratación

Si los pacientes experimentan diarrea tras la administración de cabazitaxel, pueden ser tratados con medicamentos antidiarreicos de uso común. Deben tomarse las medidas apropiadas para rehidratar a los pacientes. La diarrea puede aparecer más frecuentemente en pacientes que hayan recibido radiación abdomino-pélvica previa. La deshidratación es más frecuente en pacientes de 65 años o más.

Se deben tomar las medidas apropiadas para rehidratar a los pacientes y monitorizar y corregir los niveles séricos de electrolitos, especialmente de potasio. Podría ser necesario retrasar el tratamiento o reducir la dosis para la diarrea grado ≥ 3. Si los pacientes experimentan náuseas o vómitos, podrían ser tratados con los antieméticos frecuentemente utilizados.

## Riesgo de reacciones gastrointestinales graves

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

## Neuropatía periférica

Se han observado casos de neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica (por ej. parestesias, disestesias) y neuropatía motora periférica, en pacientes en tratamiento con cabazitaxel. Debe advertirse a los pacientes en tratamiento con cabazitaxel que informen a su médico antes de continuar con el tratamiento si desarrollan síntomas de neuropatía tales como dolor, ardor, hormigueo, falta de sensibilidad, o debilidad. Los médicos deben evaluar la presencia o empeoramiento de la neuropatía antes de cada tratamiento. El tratamiento debe retrasarse hasta la mejora de los síntomas. La dosis de cabazitaxel debe reducirse de 25 mg/m<sup>2</sup> a 20 mg/m<sup>2</sup> para neuropatía periférica persistente grado ≥ 2.

## Anemia

Se ha observado anemia en pacientes en tratamiento con cabazitaxel. Antes del tratamiento con cabazitaxel y si el paciente tiene síntomas o signos de anemia o pérdida de sangre, se debe comprobar la hemoglobina y el hematocrito. Se recomienda precaución en pacientes con hemoglobina < 10 g/dl y se deben tomar medidas adecuadas según indicación clínica.

## Riesgo de insuficiencia renal

Se han notificado alteraciones renales en asociación con sepsis, deshidratación grave por diarrea, vómitos y uropatía obstructiva. Se han observado casos de insuficiencia renal incluyendo casos con desenlace fatal. Si esto ocurre deben tomarse las medidas apropiadas para identificar la causa y tratar a los pacientes intensivamente.

Durante el tratamiento con cabazitaxel debe garantizarse una hidratación adecuada. Debe advertirse al paciente para que notifique inmediatamente cualquier cambio significativo en el volumen diario de orina. Debe medirse la creatinina sérica basal en cada recuento sanguíneo y siempre que el paciente notifique un cambio en la orina producida. Debe interrumpirse el tratamiento con cabazitaxel en caso de cualquier degradación de la función renal a insuficiencia renal ≥ CTCAE 4.0 Grado 3.

## Trastornos respiratorios

Se ha notificado neumonía/pneumonitis intersticial y enfermedad pulmonar intersticial, y podría estar asociado a desenlace mortal.

Si se desarrollaran nuevos síntomas pulmonares o hubiera un empeoramiento de los mismos, los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente, examinados inmediatamente, y tratados de manera apropiada. Se recomienda la interrupción del tratamiento con cabazitaxel hasta que el diagnóstico esté disponible. El uso temprano del tratamiento específico para cada situación podría ayudar a mejorar el estado del paciente. Se debe evaluar cuidadosamente el beneficio de la reanudación del tratamiento con cabazitaxel.

## Riesgo de arritmias cardíacas

Se han notificado arritmias cardíacas, más frecuentemente taquicardia y fibrilación auricular.

## Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) tienen más probabilidad de experimentar ciertas reacciones adversas incluyendo neutropenia y neutropenia febril.

## Pacientes con insuficiencia hepática

Está contraindicado el tratamiento con este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 x LNS). La dosis se debe reducir en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 a ≤ 1,5 x LNS o AST >1,5 x LNS).

## INTERACCIONES

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

Se debe evitar la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A, ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel.

Cabazitaxel contiene alcohol (etanol). Este medicamento contiene 573,3 mg de alcohol (etanol) en cada vial de disolvente. La cantidad en la dosis de este medicamento es equivalente a menos de 15 ml de cerveza o 6 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol en este medicamento no producirá efectos perceptibles.

## INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Según referencias publicadas cabazitaxel se metaboliza principalmente a través del CYP3A (80%-90%).

### Inhibidores del CYP3A

Según referencias publicadas la administración repetida de ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A, resultó en una disminución del 20% del aclaramiento de cabazitaxel correspondiente a un aumento del 25% en el AUC. Por tanto, se debe evitar la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A (por ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, neflnavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) debido a que podría ocurrir un incremento de las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel.

La administración concomitante de aprepitant, un inhibidor moderado del CYP3A, no tiene ningún efecto en el aclaramiento de cabazitaxel.

### Inductores del CYP3A

La administración repetida de rifampicina (600 mg una vez al día), un inductor potente del CYP3A, resultó en un aumento del 21% del aclaramiento de cabazitaxel correspondiente a una disminución del 17% en el AUC. Por tanto, se debe evitar la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ej. fenitoina, carbamecepana, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) debido a que podría ocurrir una disminución de las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel. Adicionalmente, los pacientes deben abstenerse de tomar hierba de San Juan o hipérico.

### OATP1B1

Según referencias publicadas cabazitaxel también ha mostrado inhibir el transporte de proteínas de los Polipéptidos Transportadores de Aniones Orgánicos OATP1B1. Es posible el riesgo de interacción con los sustratos del OATP1B1 (por ej. estatinas, valsartan, repaglinida), particularmente durante la duración de la perfusión (1 hora) y hasta 20 minutos después de la finalización de la perfusión. Se recomienda un intervalo de tiempo de 12 horas antes de la perfusión y al menos de 3 horas después de la finalización de la perfusión, antes de administrar sustratos del OATP1B1.

### Vacunas

La administración de vacunas vivas o vivas-atenuadas en pacientes inmunodeprimidos por agentes quimioterápicos puede dar lugar a infecciones graves o fatales. En pacientes en tratamiento con cabazitaxel se debe evitar la vacunación con vacunas vivas-atenuadas. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas; no obstante, la respuesta a dichas vacunas puede disminuir.



## FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

### Embarazo

No hay datos sobre el uso de cabazitaxel en mujeres embarazadas. Como otros medicamentos citotóxicos, cabazitaxel puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas.

No se recomienda el uso de cabazitaxel durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivos.

### Lactancia

Según referencias publicadas han demostrado excreción de cabazitaxel y sus metabolitos en la leche. No puede excluirse el riesgo para el bebé lactante. Cabazitaxel no se debe utilizar durante la lactancia.

### Fertilidad

Considerando la actividad farmacológica de los taxanos, su potencial genotóxico y el efecto de muchos compuestos de esta clase sobre la fertilidad, no podría excluirse el efecto sobre la fertilidad.

Debido a los potenciales efectos sobre los gametos masculinos y a la potencial exposición vía líquido seminal, los hombres tratados con cabazitaxel deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento y se recomienda continuar utilizándolos hasta 6 meses después de la última dosis de cabazitaxel. Debido a la potencial exposición vía líquido seminal, durante todo el tratamiento los hombres tratados con cabazitaxel deben evitar el contacto con otra persona a través del eyaculado. A los hombres que van a ser tratados con cabazitaxel se les recomienda que consulten sobre la conservación de esperma antes del tratamiento.

## EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Cabazitaxel podría influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas ya que puede causar fatiga y mareo. Se debe recomendar a los pacientes que no conduzcan o utilicen máquinas si experimentan estas reacciones adversas durante el tratamiento.

## REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas están descritas en la tabla 2, según el sistema de clasificación de órganos y categorías de frecuencia de MedDRA. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Reacciones adversas y anomalías hematológicas notificadas con cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona. Infecciones e infestaciones:** Neutropenia, infección, sepsis, shock séptico, sepsis, celulitis, infección del tracto urinario, gripe, cistitis, infección de las vías respiratorias altas, herpes zoster, candidiasis

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Neutropenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia febril

**Desorden del sistema inmune:** Hipersensibilidad

**Metabolismo y trastornos de nutrición:** Anorexia, deshidratación, hiperglicemia, hipocalemia.

**Trastornos psiquiátricos:** Insomnio, ansiedad, estado de confusión.

**Trastornos del sistema nervioso:** Disgeusia, trastornos del gusto, neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, polineuropatía, parestesia, hipoestesia, mareo, cefalea, letargia, ciática

**Trastornos oculares:** Conjuntivitis, aumento de lagrimación.

**Trastornos del laberinto y del oído:** Tinnitus, vértigo.

**Trastornos cardíacos:** Fibrilación auricular, taquicardia

**Desórdenes vasculares:** Hipotensión, trombosis venosa profunda, hipertensión, hipotensión ortostática, sofoco, rubor.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Disnea, tos, dolor orofaríngeo, neumonía, embolismo pulmonar.

**Trastornos gastrointestinales:** Diarrea, náuseas, vómitos, constipación, dolor abdominal, dispepsia, dolor abdominal superior, hemorroides, reflujo gastroesofágico, hemorragia rectal, boca seca, distensión abdominal, estomatitis, ileo, gastritis, colitis, perforación gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal.

**Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:** Alopecia, piel seca, eritema, trastornos de las uñas.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Dolor de espalda, artralgia, dolor en extremidades, espasmos musculares, mialgia, dolor musculoesquelético en el pecho, debilidad muscular, dolor en el costado.

**Trastornos renales y urinarios:** Insuficiencia renal y aguda, insuficiencia renal, disuria, cólico renal, hematuria, polaquiuria, hidronefrosis, retención urinaria, incontinencia urinaria, obstrucción de uréteres.

**Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** Dolor pélvico

**Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración:** Fatiga, astenia, pirexia, edema periférico, inflamación de mucosa, dolor, dolor torácico, edema, escalofríos, malestar general.

**Investigaciones:** Pérdida de peso, aumento de peso, aspartato aminotransferasa.

### Neutropenia y acontecimientos clínicos asociados

Se ha demostrado que el uso de G-CSF limita la incidencia y la gravedad de la neutropenia. Se notificaron complicaciones neutropénicas (que incluyen neutropenia febril, infección / sepsis neutropénica y colitis neutropénica), que en algunos casos dieron lugar a un desenlace fatal.

### Trastornos cardíacos y arritmias

En el análisis agrupado, se notificaron eventos cardíacos algunos presentaron arritmias cardíacas de grado  $\geq 3$ . Se informaron eventos de insuficiencia cardíaca algunos resultaron en un desenlace fatal. Se notificó fibrilación ventricular mortal y paro cardíaco.

### Hematuria

En el análisis agrupado, la frecuencia de hematuria en todos los grados fue del 18,8% a 25 mg / m<sup>2</sup>. En casi la mitad de los casos se identificaron causas confusas cuando se documentaron, como progresión de la enfermedad, instrumentación, infección o anticoagulación / AINE / tratamiento con ácido acetilsalicílico.

### Otras anomalías de laboratorio

En el análisis agrupado, la incidencia de anemia de grado  $\geq 3$ , aumento de AST, ALT y bilirrubina según las anomalías de laboratorio.

### Trastornos gastrointestinales

Se ha observado colitis (incluyendo enterocolitis y enterocolitis neutropénica), enterocolitis y gastritis, enterocolitis neutropénica. También se ha notificado hemorragia gastrointestinal y perforación gastrointestinal e ileo (obstrucción intestinal).

### Trastornos respiratorios

Se han notificado con una frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) casos de neumonía/ pneumonitis intersticial y enfermedad pulmonar intersticial, algunas veces mortal.

### Trastornos renales y urinarios

Se ha notificado, de forma poco frecuente, cistitis debida a fenómenos de recuerdo de radiación, incluyendo cistitis hemorrágica.

### Otras poblaciones especiales

#### Pacientes de edad avanzada

Las siguientes reacciones adversas no hematológicas se notificaron a tasas  $\geq 5\%$  más altas en pacientes de 65 años o más en comparación con pacientes más jóvenes: fatiga, astenia, estreñimiento y disnea respectivamente. La neutropenia y la trombocitopenia. Se notificaron neutropenia de grado  $\geq 3$  y neutropenia febril.

## NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema de salud de su país.

## SOBREDOSIS

No se conoce ningún antídoto para cabazitaxel. Las complicaciones anticipadas de la sobredosis podrían consistir en exacerbación de las reacciones adversas, así como supresión de la médula ósea y alteraciones gastrointestinales. En caso de sobredosis, el paciente debe mantenerse en una unidad especializada y monitorizarse estrechamente. Los pacientes deben recibir G-CSF terapéutico lo más pronto posible tras descubrir la sobredosis. Deben tomarse otras medidas sintomáticas apropiadas.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Propiedades farmacodinámicas

#### Mecanismo de acción

Cabazitaxel es un agente antineoplásico que actúa mediante la interrupción de la red microtubular en las células. Cabazitaxel se une a la tubulina y promueve la unión de la tubulina en los microtúbulos mientras, simultáneamente, inhibe su desmontaje. Esto da lugar a la estabilización de los microtúbulos, lo que resulta en la inhibición de las funciones celulares mitótica e interfase.

## Efectos farmacodinámicos

Cabazitaxel es activo en tumores sensibles a docetaxel, además, cabazitaxel demostró actividad en modelos tumorales insensibles a la quimioterapia incluyendo docetaxel.

## Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Después de 1 hora de administración intravenosa de 25 mg/m<sup>2</sup> de cabazitaxel en pacientes con cáncer de próstata metastásico, la C<sub>max</sub> fue de 226 ng/ml y se alcanzó al final de la perfusión de 1 hora (T<sub>max</sub>). El AUC media fue 991 ng.h/ml.

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

### Distribución

El volumen de distribución (V<sub>ss</sub>) fue 4870 l (2640 l/m<sup>2</sup> para un paciente con un área de superficie corporal (BSA) media de 1,84 m<sup>2</sup>), en estado estacionario.

Según referencias publicadas la unión de cabazitaxel a las proteínas séricas humanas fue del 89-92% y no fue saturable hasta 50.000 ng/ml, lo que cubre la concentración máxima observada.

Cabazitaxel se une, principalmente, a la albúmina sérica humana (82,0%) y a lipoproteínas (87,9% para HDL, 69,8% para LDL y 55,8% para VLDL). Las tasas de concentración sangre-plasma en sangre humana oscilaron de 0,90 a 0,99, lo que indica que cabazitaxel se distribuyó igualmente entre la sangre y el plasma.

### Metabolismo

Cabazitaxel se metaboliza principalmente en el hígado (> 95%), principalmente por la isoenzima CYP3A (80%-90%). Cabazitaxel es el principal compuesto circulante en el plasma humano. Se detectaron siete metabolitos en plasma (incluyendo 3 metabolitos activos derivados de Odemetilaciones), de los cuales el principal supone el 5% de la exposición padre. Se excretan alrededor de 20 metabolitos de cabazitaxel en orina y heces humanas.

El riesgo potencial de inhibición por cabazitaxel en concentraciones clínicamente significativas es posible en medicamentos que son el principal sustrato del CYP3A.

Sin embargo, Según referencias publicadas mostro que cabazitaxel (25 mg/m<sup>2</sup> administrado como una perfusión única de 1 hora) no modificó los niveles plasmáticos de midazolam, un sustrato sonda del CYP3A. Por tanto, a dosis terapéuticas, no se espera ningún impacto clínico en pacientes en la administración conjunta de sustratos del CYP3A con cabazitaxel.

No hay riesgo potencial de inhibición de medicamentos que son sustrato de otros enzimas CYP (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 y 2D6), ni tampoco riesgo potencial de inducción por cabazitaxel sobre medicamentos que son sustratos de CYP1A, CYP2C9 y CYP3A.

Cabazitaxel inhibió el transporte de P-glicoproteína (PgP) (digoxina, vinblastina), proteínas resistentes al cáncer de mama (BCRP) (metotrexato), o los Polipéptidos Transportadores de Aniones Orgánicos OATP1B3 (CCK8). Es posible el riesgo de interacción con transportadores OATP1B1, particularmente durante la duración de la perfusión (1 hora) y hasta 20 minutos después de la finalización de la perfusión.

### Eliminación

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

Cabazitaxel tuvo un aclaramiento plasmático elevado, 48,5 l/h (26,4 l/h/m<sup>2</sup> para pacientes con una BSA media de 1,84 m<sup>2</sup>) y una semivida terminal larga de 95 horas.

## POBLACIONES ESPECIALES

### Pacientes de edad avanzada

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

### Pacientes pediátricos

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

### Insuficiencia hepática

Cabazitaxel se elimina principalmente vía metabolismo hepático. No se ha establecido la DMT de cabazitaxel en pacientes con insuficiencia hepática grave.

De acuerdo a los datos de seguridad y tolerancia, la dosis de cabazitaxel se debe reducir en pacientes con insuficiencia hepática leve. Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

### Insuficiencia renal

Cabazitaxel se excreta mínimamente a través de los riñones (el 2,3% de la dosis).

## INCOMPATIBILIDADES

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. No deben utilizarse envases de perfusión de PVC o sets de perfusión de poliuretano para la preparación y administración de la solución para perfusión.

## DESPUÉS DE LA DILUCIÓN INICIAL DEL CONCENTRADO CON EL DISOLVENTE

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 1 hora, a temperatura ambiente (15°C - 30°C). Desde el punto de vista microbiológico, la mezcla concentrado-disolvente debe utilizarse inmediatamente.

## DESPUÉS DE LA DILUCIÓN FINAL EN LA BOLSA/BOTELLA DE INFUSIÓN

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución de perfusión durante 8 horas a temperatura ambiente (incluyendo 1 hora de tiempo de perfusión) y durante 48 horas en nevera (incluyendo 1 hora de tiempo de perfusión).

Desde un punto de vista microbiológico, la solución de perfusión debe utilizarse inmediatamente.

## DILUCIÓN FINAL PARA INFUSIÓN

De forma aseptica extraer la cantidad requerida de mezcla concentrado-disolvente (10 mg/ml de cabazitaxel), con una jeringa graduada provista de una aguja fija. Como ejemplo, una dosis de 45 mg de este medicamento requeriría 4,5 ml de la mezcla de concentrado-disolvente preparada en la Etapa 1. Como puede seguir habiendo espuma en la pared del vial de esta solución, después de la preparación descrita en la Etapa 1, es preferible situar la aguja de la jeringa en la mitad del contenido durante la extracción.

Injectar en un envase estéril sin PVC de solución de glucosa al 5% o solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión. La concentración de la solución para perfusión debe estar entre 0,10 mg/ml y 0,26 mg/ml.

### Conservación:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15° y 30 °C, no refrigerar.

### Presentación

1 frasco ampolla con 60 mg de Cabazitaxel y 1 frasco ampolla con diluyente.

**FECHA MODIFICACIÓN AEPS:** 08-2022

**FECHA DE MODIFICACIÓN:** 02-2023



Knight® es una Marca Registrada de Knight Therapeutics Inc.  
**Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.103.**  
Elaborado por **Laboratorio LKM S.A.**  
General Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Bs. As., Argentina.  
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

120757-00

