



TAXOBAN®

CABAZITAXEL 60 mg

Solución Concentrada: requiere 2 diluciones
Vía intravenosa (perfusión), después de la dilución final

Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

La reconstitución de Cabazitaxel requiere de una dilución en dos etapas. Tanto el vial de concentrado de cabazitaxel como el de disolvente contienen un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación. El sobrellenado asegura que, después de la dilución del concentrado con el contenido completo del vial de disolvente, se obtenga una solución diluida inicial, llamada premezcla o mezcla concentrado-disolvente, que contiene 10 mg/ml de cabazitaxel.

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:

Agente antineoplásico (Taxano) Código ATC: L01CD04

INDICACIONES:

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica

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

Farmacodinamia

Cabazitaxel demostró actividad antitumoral contra tumores humanos avanzados implantados en ratones. Cabazitaxel es activo en tumores sensibles a docetaxel.

Además, Cabazitaxel demostró actividad en los modelos de tumores insensibles a quimioterapia, incluyendo a docetaxel.

POSOLÓGIA/ DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosificación individual de Cabazitaxel 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 prednisona oral 10 mg administrados diariamente durante el tratamiento con Cabazitaxel.

- Se recomienda premedicación antes del tratamiento.
- Cabazitaxel 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 Cabazitaxel requiere dos diluciones antes de ser administrada.
- No utilizar envases de infusión de PVC ni equipos de infusión de polietileno para la preparación y administración de la solución de infusión de Cabazitaxel
- Tanto el frasco ampolla para inyección de Cabazitaxel 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 Cabazitaxel debe reducirse a 20 mg/m² si el paciente experimenta las siguientes reacciones adversas.

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 Cabazitaxel a 20 mg/m ² • Usar G-CSF para profilaxis secundaria.
Neutropenia neutropénica febril o infección	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución y hasta que el recuento de neutrófilos sea >1500 células/mm ³ , luego reducir la dosis 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, acortando/reducir la dosis de cabazitaxel a 20 mg/m ² .
Neuropatía periférica de grado >2	Retrasar el tratamiento hasta mejoría, y luego considerar una reducción de dosis

El tratamiento debe discontinuarse si un paciente continúa experimentando cualquiera de las anteriores reacciones con 20 mg/m².

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), y con
- antagonistas H₂ (ranitidina o equivalente)

Se recomienda profilaxis antiemética y puede administrarse oralmente o intravenosamente, según se necesite. A lo largo del tratamiento, debe asegurarse la adecuada hidratación del paciente, para prevenir complicaciones como la insuficiencia renal.

La solución para perfusión de cabazitaxel debe utilizarse inmediatamente. Desechar el remanente.

Al igual que todos los productos parenterales, la solución de perfusión resultante debe inspeccionarse visualmente antes de usarla.

Como la solución de perfusión está sobresaturada, puede cristalizarse con el tiempo. En este caso, no debe utilizarse la solución y debe eliminarse.

No deben utilizarse envases de perfusión de PVC y sets de perfusión de polietileno para la preparación y administración de cabazitaxel.

Estabilidad de los diluidos

• Conservación de la primera solución diluida en el frasco ampolla:

La primera solución diluida de Cabazitaxel debe ser utilizada inmediatamente (dentro de los 30 minutos). Desechar cualquier fracción no utilizada.

• Conservación de la segunda solución (Final) de dilución en la bolsa para infusión:

La solución para infusión de Cabazitaxel completamente preparada (ya sea en solución de cloruro de sodio al 0,9% o Dextrosa 5%) debe utilizarse dentro de las siguientes 8 horas a temperatura ambiente (incluyendo la infusión de una hora).

Se demostró la estabilidad química y física de la solución para infusión en solución de cloruro de sodio al 0,9%, dentro de las siguientes 24 horas en total refrigerada a temperatura a 2° -8°C (incluyendo la infusión de una hora).

Dado que tanto la primera solución diluida como la segunda solución para infusión (final) son sobresaturadas, pueden cristalizarse con el tiempo.

Durante la administración es recomendable utilizar un filtro de tamaño de poro de 0,2 micrones.

Si aparecen cristales y/o partículas, las soluciones no deben utilizarse y deben desecharse

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cabazitaxel, a otros taxanos, o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
Recuento de neutrófilos menor de 1.500/mm³.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES 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 cabazitaxel.

No se debe usar cabazitaxel en pacientes con recuento de neutrófilos ≤ 1500/mm³.

PRECAUCIONES

Neutropenia

Se puede administrar G-CSF para reducir el riesgo de complicaciones por neutropenia asociadas con el uso de cabazitaxel.

La profilaxis primaria con G-CSF debe considerarse en pacientes con características clínicas de alto riesgo (edad >65 años, mal estado general, 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. 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.

No se debe usar cabazitaxel en pacientes con recuento de neutrófilos ≤ 1500/mm³.

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.

Alteraciones gastrointestinales

Pueden ocurrir ocasionalmente náuseas, vómitos y diarrea severa. En la diarrea severa y desequilibrio electrolítico, pueden ser requeridas medidas intensivas. Los pacientes deben ser tratados con rehidratación, medicamentos anti-diarreicos o antieméticos, según sea necesario. Si los pacientes experimentan diarrea Grado ≥ 3, puede ser necesario retrasar el tratamiento o reducir la dosis. Según estudios publicados, han sido reportados casos de hemorragia y perforación gastrointestinal, ileo, enterocolitis, enterocolitis neutropénica, incluyendo desnutrición mortal, en pacientes tratados con cabazitaxel. El riesgo puede aumentar con neutropenia, la edad, el uso de esteroides, el uso concomitante de AINE, anticoagulantes, y los pacientes con una historia previa de radioterapia pélvica, adherencias, ulceración y sangrado gastrointestinal. La sensibilidad y dolor abdominal, fiebre, estreñimiento persistente, diarrea, con o sin neutropenia, pueden ser manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave y deben ser evaluados y tratados con celeridad. Puede ser necesario el retraso o la interrupción del tratamiento.





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 insuflientemente. 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 insuficiencia renal \geq CTAEC 4.0 Grado 3.

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

Cabazitaxel se metaboliza principalmente en el hígado, es probable que en casos de insuficiencia hepática aumenten las concentraciones de cabazitaxel. La insuficiencia hepática aumenta el riesgo de complicaciones graves y potencialmente mortales en pacientes que reciben otros medicamentos que pertenecen a la misma clase que Cabazitaxel. Taxoban no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática.

Embarazo:

Categoría D
Como otros medicamentos citotóxicos, cabazitaxel puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas.

Excipientes

El disolvente contiene 573,3 mg de etanol 96% (15% v/v), nocivo para personas alcohólicas.
A tener en cuenta en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedad hepática, o epilepsia.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han llevado a cabo estudios de interacción. Los estudios in vitro han demostrado que cabazitaxel se metaboliza principalmente a través del CYP3A (80%-90%) e inhibe el CYP3A.

Inhibidores del CYP3A

Aunque no se han realizado ensayos específicos de interacción farmacológica para cabazitaxel, es de esperar que la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A (por ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) aumente las concentraciones de Cabazitaxel. Por tanto, se debe evitar la coadministración con inhibidores potentes del CYP3A. Se debe tener precaución con el uso concomitante de inhibidores moderados del CYP3A.

Inductores del CYP3A

Aunque no se han realizado ensayos específicos de interacción farmacológica para cabazitaxel, es de esperar que la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ej. fenitoína, carbamecepin, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) reduzca las concentraciones de cabazitaxel. Por tanto, debe evitarse la coadministración con inductores potentes del CYP3A. Adicionalmente, los pacientes deben abstenerse de tomar hierba de San Juan o hipérico.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

Categoría D
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

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales 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.

Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y la eficacia de cabazitaxel 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 ($n=70$). 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 más elevadas en pacientes que tenían 65 años de edad o más, comparados con los pacientes más jóvenes.

Pacientes con insuficiencia hepática

Cabazitaxel se metaboliza en un alto grado en el hígado. No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática. Como medida de precaución, no debe administrarse cabazitaxel a pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina ≥ 1 x límite normal superior (LNS), o AST y/o ALT $\geq 1,5$ 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 leve (aclaramiento de creatinina (CLR): 50 a 80 ml/min). Los datos en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLR: 30 a 50 ml/min) son limitados y no hay datos disponibles para pacientes con insuficiencia renal grave (CLR < 30 ml/min) o con enfermedad renal en estado terminal; por tanto, estos pacientes deben ser tratados con precaución y monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Basándose en el perfil de seguridad, cabazitaxel podría tener una influencia moderada sobre 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

Según se describen detalladamente en PRECAUCIONES, las reacciones adversas principales son:

- Neutropenia
- Reacciones de hipersensibilidad
- Alteraciones gastrointestinales
- Riesgo de insuficiencia renal

Acuda inmediatamente al médico si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- fiebre (temperatura alta). Esto es muy frecuente (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes).
- pérdida grave de fluidos corporales (deshidratación). Esto es frecuente (afecta a menos de 1 de cada 10 pacientes). Esto puede ocurrir si tiene diarrea grave o vómitos, o si ha estado vomitando. Si le sucede alguna de las circunstancias anteriores, comuníquelo inmediatamente a su médico.

Otros efectos adversos incluyen:

- Muy frecuentes** (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes):
 - reducción del número de células sanguíneas rojas (anemia), o blancas (que son importantes para combatir las infecciones)
 - reducción del número de plaquetas (lo cual resulta en un aumento del riesgo de tener hemorragias)
 - pérdida de apetito (anorexia)
 - alteración del gusto
 - respiración entrecortada
 - tos
 - molestias de estómago, incluyendo náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento
 - dolor abdominal
 - pérdida de cabello a corto plazo (en la mayoría de los casos el pelo vuelve a crecer con normalidad)
 - dolor de espalda
 - dolor de las articulaciones
 - sangre en la orina
 - cansancio, debilidad o falta de energía.

Frecuentes

- (afectan a menos de 1 de cada 10 pacientes):
 - infección del tracto urinario
 - escasez de glóbulos blancos asociada con fiebre e infecciones
 - sensación de insensibilidad, hormigueo, ardor o disminución de las sensaciones en manos y pies.
 - mareo
 - dolor de cabeza
 - aumento o disminución de la tensión arterial
 - malestar de estómago, ardor de estómago o eructos
 - dolor de estómago
 - hemorroides
 - espasmos musculares
 - orinar con frecuencia o con dolor
 - incontinencia urinaria
 - problemas o alteración de los riñones
 - úlceras en la boca o en los labios
 - infecciones o riesgo de infecciones
 - nivel de azúcar en sangre elevado
 - nivel de potasio en sangre bajo
 - confusión mental
 - sensación de ansiedad
 - sensación rara o pérdida de sensación o dolor en manos y pies
 - zumbidos en los oídos
 - problemas de equilibrio
 - latidos rápidos o irregulares del corazón
 - coágulos de sangre en las piernas
 - sensación de calor o sofoco en la piel
 - dolor de boca o garganta
 - hemorragia rectal
 - piel enrojecida
 - molestias, trastornos o dolores musculares
 - inflamación de pies o piernas
 - escalofríos.

SOBREDOSIS

No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de cabazitaxel. 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: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 658-7777
Hospital Fernández (011) 4801-7767/ 808-2655

En Uruguay: C.I.A.T., Tel.: 1722.

Conservación:

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

Presentación:

Estuche con 1 frasco ampolla con 1,5 mL de Cabazitaxel solución concentrada y 1 frasco ampolla con 4,5 ml del diluyente de Cabazitaxel.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

“Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas.”

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

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

Fecha de última revisión: Agosto 2016.

120543-00

Especialidad Medicinal Autorizada por el
Ministerio de Salud.
Certificado N° 58.103.



Elaborado por: Quality Pharma S.A.,
Gral. Villegas 1320/1510, San Justo,
Prov. de Buenos Aires,
Para: Laboratorio LKM S.A.
Lynch 3461/63, CABA
Dirección Técnica: Eduardo P. Bruzzone, Farmacéutico

