

CABAZIL®

Cabazitaxel 60 mg/1,5 ml

SOLUCIÓN CONCENTRADA - REQUIERE 2 DILUCIONES
INFUSIÓN I.V. SÓLO DESPUÉS DE LA SEGUNDA DILUCIÓN

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA CUALI/CUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla con 1,5 ml de solución concentrada contiene:

Cabazitaxel (como solvato de acetato de etilo) 60 mg
Excipientes:
Polisorbato 80 1650 mg
Ácido cítrico anhídrido 1,5 mg

Cada frasco ampolla con diluyente para la primera dilución contiene:

Etilenglicol 0,727 ml
Agua para inyectable c.s.p. 4,5 ml

Contenido del envase, un envase de CABAZIL® contiene 2 frascos ampolla:

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

Este sobrelleñado garantiza que después de la dilución con la totalidad del diluyente, contenido en el frasco ampolla acompañante, haya un volumen de premezcla mínimo extraible de 6 ml, conteniendo 10 mg/ml de CABAZIL®, que corresponde al valor declarado de 60 mg/frasco ampolla.

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente antineoplásico (Taxano).

INDICACIONES:

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

FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

Código ATC: L01CD04.

Mecanismo de acción

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

Farmacodinamia

Cabazitaxel demostró actividad antitumoral 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.

Farmacocinética

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional en 170 pacientes con tumores sólidos con dosis que oscilaron entre 10 y 30 mg/m² semanalmente o cada 3 semanas.

Absorción

En un análisis farmacocinético poblacional, después de una dosis endovenosa de cabazitaxel 25 mg/m² cada 3 semanas, la C_{max} promedio en pacientes con cáncer de próstata metastásico fue de 226 ng/ml (coeficiente de variación (CV): 107%) y se alcanzó al finalizar la infusión de 1 hora (T_{max}). El Área Bajo la curva (ABC) promedio en los pacientes con cáncer de próstata metastásico fue de 991 ng.h/ml (CV 34%).

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

Distribución

El volumen de distribución (V_{dss}) fue 4864 l (2643 l/m² para un paciente con un Área de Superficie Corporal (ASC) media de 1,84 m²), en estado estable. In vitro, la unión de cabazitaxel a las proteínas séricas humanas fue del 89 a 92% y no fue saturable hasta 50.000 ng/ml, que cubren la concentración máxima observada en ensayos clínicos. Cabazitaxel se une principalmente a la albúmina sérica humana (82%) y a lipoproteínas (88% para HDL, 70% para LDL y 56% para VLDL). La relación entre la concentración sanguínea y la plasmática in vitro en sangre humana osciló de 0,90 y 0,99, indicando que cabazitaxel se distribuye por igual en sangre y plasma.

Metabolismo

Cabazitaxel se metaboliza extensamente a nivel del hígado (> 95%), principalmente por la isoenzima CYP3A4 (80% a 90%). Cabazitaxel es la principal fracción circulante en plasma humano. Fueron detectados siete metabolitos en plasma (incluyendo a los 3 metabolitos activos derivados de O-demetilación), donde el principal de ellos representa el 5% de la exposición a cabazitaxel. Alrededor de 20 metabolitos de cabazitaxel se excretan por orina y heces humanas.

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

Estudio de interacción en humanos han demostrado que cabazitaxel (25 mg/m² administrado como una sola infusión de 1 hora) no modificó los niveles plasmáticos de midazolam, un sustrato de prueba de CYP3A. Por lo tanto, cabazitaxel no es un inhibidor in vivo de CYP3A.

Eliminación

Después de una infusión endovenosa de una hora de [¹⁴C]-cabazitaxel 25 mg/m², aproximadamente el 80% de la dosis administrada se eliminó dentro de las 2 semanas posteriores a la administración. Cabazitaxel se excreta principalmente a través de las heces en forma de numerosos metabolitos (76% de la dosis), mientras que la excreción renal de cabazitaxel y sus metabolitos representa el 3,7% de la dosis (2,3% como cabazitaxel no modificado en la orina).

En un análisis farmacocinético poblacional, cabazitaxel tuvo una depuración plasmática de 48,5 l/h (CV 39%, 26,4 l/h/m²) para un paciente con una mediana de ASC de 1,84 m² en pacientes con cáncer de próstata metastásico. Luego de una infusión endovenosa de una hora, las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel pueden describirse mediante un modelo farmacocinético tricompartimental con vidas medianas α, β y γ de 4 minutos, 2 horas y 95 horas, respectivamente.

Insuficiencia renal

Cabazitaxel se excreta mínimamente a través del riñón (2,3% de la dosis). El análisis farmacocinético poblacional realizado en 170 pacientes, que incluyó 14 pacientes con insuficiencia renal moderada (30 ml/min ≤ Clcr < 50 ml/min.) y 59 pacientes con insuficiencia renal leve (50 ml/min ≤ Clcr < 80 ml/min.) mostró que la insuficiencia renal leve o moderada no tuvo efectos significativos sobre la farmacocinética de cabazitaxel. Esto fue confirmado por un estudio farmacocinético comparativo especial en pacientes con cáncer sólido con función renal normal (8 pacientes) moderada (8) e insuficiencia renal grave (9), que recibió varios ciclos de cabazitaxel en una sola infusión intravenosa de hasta 25 mg/m².

Insuficiencia hepática

Cabazitaxel se elimina principalmente mediante el metabolismo hepático. Un estudio realizado en 43 pacientes con cáncer e insuficiencia hepática no mostró influencia de la insuficiencia hepática leve (niveles plasmáticos de bilirrubina total > 1 a ≤ 1,5 veces el LSN o AST > 1,5 x LSN) o moderada (niveles plasmáticos de bilirrubina total > 1,5 a ≤ 3 veces el LSN) en la farmacocinética de cabazitaxel. En tres pacientes con insuficiencia hepática severa (niveles plasmáticos de bilirrubina total > 3 veces el LSN), se observó una reducción del 39% en el clearance en comparación con los pacientes con insuficiencia hepática leve, lo que indica algún efecto de la insuficiencia hepática severa sobre la farmacocinética de cabazitaxel. No se estableció la DMT de cabazitaxel en pacientes con insuficiencia hepática severa. De acuerdo a los datos de seguridad y tolerancia, la dosis de cabazitaxel debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver Uso en Poblaciones Específicas). Cabazitaxel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Interacciones medicamentosas

Cabazitaxel se metaboliza principalmente por el CYP3A. La administración repetida de Ketoconazol (400 mg/día), un potente inhibidor de CYP3A, resultó en un 20% de disminución en el clearance de cabazitaxel, que correspondió a un incremento del 25% de la AUC (área bajo la curva). La administración concurrente de aprepitant, un inhibidor moderado de CYP3A, no tuvo efecto sobre el clearance ni la exposición a cabazitaxel. La administración repetida de rifampicina (600 mg/día), un potente inductor de CYP3A, resultó en un incremento del 21% del clearance del cabazitaxel, correspondiendo a una disminución del 17% en la AUC. Prednisona o prednisolona administradas a 10 mg diarios no afectó la farmacocinética de cabazitaxel.

In vitro, cabazitaxel no inhibió las proteínas 1 ó 2 de resistencia a múltiples fármacos (MRP1 y MRP2) ni el Transportador de Catión Orgánico (OCT1). In vitro, cabazitaxel inhibió el transporte de la glicoproteína P (gp-P), la Proteína de Resistencia del Cáncer de Mama (BCRP, por su sigla en inglés) y los Polipéptidos de Transporte de Anión Orgánico (OATP1B3) (CCK8) a concentraciones de por lo menos 17 veces más a la observada en condiciones clínicas, mientras que inhibió el transporte de OATP1B1 (Estradiol-17 β-glucuronida) en concentraciones de tan sólo 5 veces lo que se observó en la práctica clínica. Por lo tanto, el riesgo in vivo de cabazitaxel de inhibir a los sustratos de MRP1, OCT1, P-gp y OATP1B3 es poco probable a una dosis de 25 mg/m².

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

In vitro, cabazitaxel es un sustrato de la gp-P pero no un sustrato de las MRP1 y MRP2, o la BCRP.

Efecto en el electrocardiograma

En un ensayo multicéntrico, abierto, de un solo grupo, 94 pacientes evaluables con tumores sólidos recibieron cabazitaxel a una dosis de 25 mg/m² cada 3 semanas. Evaluaciones durante el ciclo 1 del día 1 hasta las 24 horas no mostraron cambios > 10 ms en el intervalo medio QTc desde el inicio. Sin embargo, un pequeño aumento en el intervalo medio QTc (por ejemplo, < 10 ms), debido a cabazitaxel no puede ser excluido debido a limitaciones en el diseño del estudio.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Información general sobre la dosis

• La dosificación individual de CABAZIL® debe basarse en el cálculo del ASC y es de 25 mg/m², administrados como una infusión endovenosa de una hora, cada 3 semanas en combinación con prednisona o prednisolona oral 10 mg administrados diariamente durante el tratamiento con CABAZIL®.

• Se recomienda pre medicación antes del tratamiento (Léase Posología/Dosificación-Modo de administración).

• CABAZIL® 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 CABAZIL® requiere dos diluciones antes de ser administrada (Léase Posología/Dosificación-Modo de administración).

• No utilizar envases de infusión de PVC ni equipos de infusión de poliuretano para la preparación y administración de la solución de infusión de CABAZIL® (Léase Posología/Dosificación-Modo de administración).

• Tanto el frasco ampolla para inyección de CABAZIL® como el frasco ampolla de diluyente contienen un sobrelleñado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación.

Modificaciones de las dosis

La dosis de CABAZIL® debe reducirse a 20 mg/m² si el paciente experimenta las siguientes reacciones adversas.

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

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 CABAZIL® a 20 mg/m ² . Usar G-CSF para profilaxis secundaria.
Neutropenia febril o infección neutropénica	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución y hasta que el recuento de neutrófilos sea > 1500 células/mm ³ , luego reducir la dosis de CABAZIL® a 20 mg/m ² . Usar G-CSF para profilaxis secundaria.

Diarrea de grado ≥ 3 o diarrea persistente a pesar de la medicación apropiada, reemplazo de líquidos y electrolitos. Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución, luego reducir la dosis de CABAZIL® a 20 mg/m².

Neuropatía periférica de grado > 2 Retrasar el tratamiento hasta mejoría, y luego considerar una reducción de dosis.

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

Poblaciones especiales

Uso pediátrico

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

Uso Geriátrico

No se recomienda modificar la dosis de CABAZIL® en pacientes geriátricos (Léase Precauciones y Reacciones Adversas).

Pacientes con insuficiencia renal

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

Uso concomitante con medicamentos

Debe evitarse el uso concomitante de medicamentos que son potentes inductores de CYP3A (Léase Interacciones e Interacciones medicamentosas). Sin embargo a los pacientes que requieren la coadministración de un potente inhibidor de CYP3A, una reducción de la dosis de cabazitaxel debería considerarse.

Premedicación

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

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

- Antihistamínicos (dexclorfeniramina 5 mg o difenhidramina 25 mg o antihistamínicos equivalentes).
- Corticosteroides (dexametasona 8 mg o esteroide equivalente).
- Antagonista de H2 (ranitidina 50 mg o antagonista de H2 equivalente) (Léase Precauciones).

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

Precauciones de administración

Requerimientos de dilución

Administristrar por infusión I.V. solo después de la segunda dilución

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

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

los pacientes experimentan diarrea Grado ≥ 3 (Léase Posología/Dosificación - Modo de administración). Si los pacientes experimentan náuseas o vómitos, pueden ser tratados con los antieméticos comúnmente utilizados. En pacientes tratados con cabazitaxel han sido reportados: hemorragia gastrointestinal (GI) y perforación, ileo, colitis, inclusive con resultado fatal. Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales: aquellos con neutropenia, los ancianos, uso concomitante de AINEs, terapia antiplaquetaria o anticoagulantes, y pacientes con historia previa de radioterapia pélvica, trastorno gastrointestinal, tales como ulceración y sangrado gastrointestinal. Síntomas tales como dolor y sensibilidad abdominal, fiebre, constipación persistente, diarrea, con o sin neutropenia, pueden ser claras manifestaciones de toxicidad gastrointestinal seria, y deben ser evaluados y tratados rápidamente. Puede ser necesario retrasar o discontinuar el tratamiento con cabazitaxel.

Anemia

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

Insuficiencia renal

En el estudio clínico aleatorizado, se reportó insuficiencia renal, incluyendo cuatro casos con desenlace fatal. La mayoría de los casos ocurrieron en asociación con sepsis, deshidratación severa debido a diarrea, vómitos o uropatía obstructiva (Léase Reacciones Adversas). Algunas de las muertes debidas a insuficiencia renal no tuvieron una etiología clara. Deben adoptarse medidas apropiadas para identificar las causas de insuficiencia renal y tratarlas agresivamente. La función renal debe ser monitoreada.

Arritmias cardíacas

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

CABAZIL® está contraindicado en pacientes con afección hepática (niveles plasmáticos de bilirrubina ≥ 3 veces por encima del límite superior normal) (Léase Contraindicaciones). Para pacientes con insuficiencia hepática leve (niveles plasmáticos de bilirrubina $> 1 \leq 1.5$ veces por encima del límite superior normal o AST > 1.5 veces por encima del límite superior normal) la dosis debe ser reducida. (Léase Poblaciones especiales e Interacciones medicamentosas).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

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

La coadministración de cabazitaxel con potentes inductores de CYP3A debería ser evitada ya que pueden disminuir la exposición al mismo (Léase Poblaciones especiales e Interacciones medicamentosas). *In vitro*, se ha demostrado que cabazitaxel también inhibe las proteínas de transporte del anión orgánico transportador de polipeptidos OATP1B1. El riesgo de interacción con substratos de OATP1B1 (por ejemplo estatinas, valsartán, repaglinida) es posible sobre todo durante la duración de la infusión (1 hora) y hasta 20 minutos después del final de la infusión, y puede conducir a un aumento de la exposición de substratos de OATP1B1. Prednisona o prednisolona administradas a 10 mg diarios no afectaron la farmacocinética del cabazitaxel.

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Debido a la potencial exposición vía líquido seminal, los hombres con parejas en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo confiable durante todo el tratamiento y se recomienda continuar con éste hasta 6 meses después de la última dosis de CABAZIL®.

CABAZIL® puede provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados de CABAZIL® en mujeres embarazadas.

Estudios no-clínicos en ratas y conejos han demostrado que cabazitaxel es embriotóxico, fetotóxico y abortivo con exposiciones significativamente menores que aquellas recomendadas como dosis en humanos. El cabazitaxel cruza la barrera placentaria. CABAZIL® no está recomendado durante el embarazo. En ratas embarazadas, en el día 17 de la gestación, cabazitaxel mostró atravesar la barrera placentaria dentro de las 24 horas de la administración endovenosa de una dosis única de 0,08 mg/kg (aproximadamente 0,02 veces la dosis máxima recomendada en humanos - DMRH). Cabazitaxel, administrado una vez por día a ratas hembras durante la organogénesis a una dosis de 0,16 mg/kg/día (aproximadamente 0,02-0,06 veces la C_{max} de la dosis recomendada en humanos en pacientes con cáncer) ocasionó toxicidad materna y embriofetal consistente en aumento de la pérdida postimplantación, embriofetalidad y muertes fetales. Se observó una disminución de la media del peso de los fetos al nacer asociada con retrasos en la osificación esquelética a dosis $\geq 0,08$ mg/kg (aproximadamente 0,02 veces la C_{max} a la DMRH).

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

Si se utiliza este medicamento durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras estuviera recibiendo el mismo, se debe informar a la paciente sobre los potenciales riesgos para el feto. Se debe aconsejar a las

mujeres con potencial reproductivo que eviten quedar embarazadas mientras estén recibiendo CABAZIL®.

Embarazo: Categoría D.

Madres en período de lactancia

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

Uso pediátrico

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

Insuficiencia renal

No se realizó ningún estudio con cabazitaxel en insuficiencia renal. En un análisis farmacocinético poblacional, no se observó diferencia significativa en la depuración en pacientes con compromiso leve de la depuración de creatinina (50 ml/min \leq Clcr < 80 ml/min). Existe limitada información en pacientes con insuficiencia renal moderada (30 ml/min \leq Clcr < 50 ml/min) y en pacientes con insuficiencia renal severa (Clcr < 30 ml/min) o enfermedad renal en estadio terminal (Léase Características farmacológicas/Propiedades). En consecuencia se debe actuar con precaución en estos pacientes y los mismos deben ser cuidadosamente monitoreados durante el tratamiento. (Léase Posología/Dosificación-Modo de Administración/Poblaciones especiales).

Insuficiencia hepática

Dado que cabazitaxel se metaboliza extensamente a niveles del hígado, es probable que la insuficiencia hepática aumente las concentraciones de cabazitaxel. (Léase Precauciones) Los pacientes con compromiso de la función hepática severa no deben recibir cabazitaxel. (Léase Contraindicaciones).

Uso concomitante de fármacos

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Básándose 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

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

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

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, los índices de reacciones adversas observados no se pueden comparar directamente con los índices de otros estudios y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica. La seguridad de cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona se evaluó en 371 pacientes con cáncer de próstata metastásico refractorio o hormonas en un estudio único aleatorio, comparado con mitoxantrona más prednisona o prednisolona.

Se informaron muertes debidas a causas diferentes a progresión de la enfermedad dentro de los 30 días posteriores a la última dosis del medicamento en estudio en 18 pacientes (5%) tratados con cabazitaxel y en 3 pacientes (< 1%) tratados con mitoxantrona. Las reacciones adversas fatales más frecuentes en pacientes tratados con cabazitaxel fueron infecciones (n=5) e insuficiencia renal (n=4). La mayoría (4 ó 5) pacientes de las reacciones adversas fatales relacionadas con cabazitaxel fueron infecciones (n=5) e insuficiencia renal (n=4). La mayoría de las reacciones adversas fatales en los pacientes tratados con cabazitaxel incluyeron fibrilación ventricular, hemorragia cerebral y disnea. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$) de grado 3-4 en pacientes que recibieron cabazitaxel fueron neutropenia, anemia, leucopenia, neutropenia febril, diarrea, cansancio y astenia.

La suspensión del tratamiento debido a reacciones adversas al medicamento ocurrió en el 18% de los pacientes que recibieron cabazitaxel y en el 8% de los pacientes que recibieron mitoxantrona. Las reacciones adversas más comunes que provocaron la suspensión del tratamiento en el grupo de cabazitaxel fueron neutropenia e insuficiencia renal. El 12% de los pacientes tratados con cabazitaxel y el 4% de los pacientes tratados con mitoxantrona debieron reducir la dosis.

Se informaron retrasos en la dosis en el 28% de los pacientes tratados con cabazitaxel y en el 15% de los pacientes tratados con mitoxantrona.

Tabla 2 - Incidencia de reacciones adversas informadas* y valores

hematológicos anormales en $\geq 5\%$ de los pacientes que recibieron cabazitaxel en combinación con prednisona, y pacientes recibiendo mitoxantrona en combinación con prednisona (tasa de incidencia de al menos un 2% más alta en el grupo cabazitaxel, comparado con mitoxantrona).

	Cabazitaxel 25 mg/m ² cada 3 semanas con prednisona 10 mg diarios n = 371		Mitoxantrona 12 mg/m ² cada 3 semanas con prednisona 10 mg diarios n = 371	
	Grado 1-4 n (%)	Grado 3-4 n (%)	Grado 1-4 n (%)	Grado 3-4 n (%)
Cualquier reacción adversa				
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Neutropenia	347 (93,5%)	303 (81,7%)	325 (87,6%)	215 (58%)
Neutropenia febril	--	28 (7,5%)	--	5 (1,3%)
Anemia ^a	361 (97,3%)	39 (10,5%)	302 (81,4%)	18 (4,9%)
Leucopenia ^a	355 (95,7%)	253 (68,2%)	343 (92,5%)	157 (42,3%)
Trombocitopenia	176 (47,4%)	15 (4%)	160 (43,1%)	6 (1,6%)
Trastornos cardíacos				
Arritmia ^a	18 (5%)	4 (1%)	6 (2%)	1 (< 1%)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	173 (46,6%)	23 (6,2%)	39 (10,5%)	1 (0,3%)
Nauseas	127 (34,2%)	7 (1,9%)	85 (22,9%)	1 (0,3%)
Vómitos	84 (22,6%)	7 (1,9%)	38 (10,2%)	0
Estreñimiento	76 (20,5%)	4 (1,1%)	57 (15,4%)	2 (0,5%)
Dolor abdominal ^a	43 (11,6%)	7 (1,9%)	13 (3,5%)	0
Dispepsia ^a	25 (6,7%)	0	6 (1,6%)	0
Dolor abdominal Superior	20 (5,4%)	0	5 (1,3%)	0
Hemorroides	14 (3,8%)	0	3 (0,8%)	0
Refugio gastroesofágico	12 (3,2%)	0	3 (0,8%)	0
Trastornos generales y reacciones en el sitio de la administración				
Cansancio	136 (36,7%)	18 (4,9%)	102 (27,5%)	11 (3,0%)
Astenia	76 (20,5%)	17 (4,6%)	46 (12,4%)	9 (2,4%)
Fiebre	45 (12,1%)	4 (1,1%)	23 (6,2%)	1 (0,3%)
Edema periférico	34 (9%)	2 (< 1%)	34 (9%)	2 (< 1%)
Inflamación de mucosas	22 (5,			