

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cabazitaxel Mylan 60 mg concentrado y disolvente para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de concentrado contiene 40 mg de cabazitaxel.

Cada vial de 1,5 ml (volumen nominal) de concentrado contiene 60 mg de cabazitaxel.

Después de la dilución inicial con todo el disolvente, cada ml de solución contiene 10 mg de cabazitaxel.

Nota: tanto el vial del concentrado de Cabazitaxel Mylan 60 mg/1,5 ml (volumen de llenado: 73,2 mg de cabazitaxel/1,83 ml) como el vial de disolvente (volumen de llenado: 5,67 ml) contienen un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación. Este sobrellenado asegura que después de la dilución con el contenido **COMPLETO** del disolvente proporcionado, haya una solución conteniendo 10 mg/ml de cabazitaxel.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial de disolvente contiene 573,3 mg de etanol 96%.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado y disolvente para solución para perfusión (concentrado estéril).

El concentrado es una solución oleosa, transparente, de color amarillo a amarillo-marronáceo.

El disolvente es una solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cabazitaxel Mylan 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 (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El uso de Cabazitaxel Mylan debe estar limitado a unidades especializadas en la administración de citotóxicos y solo 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 (ver sección 4.4).

Premedicación

El régimen de premedicación recomendado debe aplicarse al menos 30 minutos antes de cada administración de Cabazitaxel Mylan, 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
- antagonistas H2 (ranitidina o equivalente) (ver sección 4.4).

Se recomienda profilaxis antiemética y puede administrarse vía oral o intravenosa, 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 Mylan es 25 mg/m² 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 | Modificación de la 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 ³ , a continuación, reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m ² a 20 mg/m ² . |
| Neutropenia febril o infección neutropénica | Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución, y hasta que el recuento de neutrófilos sea >1.500 células/mm ³ , a continuación, reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m ² a 20 mg/m ² . |
| 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 ² a 20 mg/m ² . |
| Neuropatía periférica grado ≥ 2 | Retrasar el tratamiento hasta mejoría, a continuación, reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m ² a 20 mg/m ² . |

Si los pacientes continúan experimentando cualquiera de las anteriores reacciones con 20 mg/m², se puede considerar una reducción adicional de dosis a 15 mg/m² o la interrupción de Cabazitaxel Mylan. Los datos en pacientes tratados con dosis por debajo de 20 mg/m² 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 $\leq 1,5$ x límite normal superior (LNS) o AST $>1,5$ x LNS) debe reducirse la dosis de cabazitaxel a 20 mg/m². 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 $\leq 3,0$ x-LNS), la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 15 mg/m². Si el tratamiento está previsto en pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis de cabazitaxel no debe exceder 15 mg/m². Sin embargo, los datos de eficacia disponibles a esta dosis son limitados.

No debe administrarse cabazitaxel a pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 x LNS) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

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 (CL_{CR}) <15 ml/min/1,73 m²) por su afección y la cantidad limitada de datos disponibles deben ser tratados con precaución y monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis para el uso de cabazitaxel en pacientes de edad avanzada (ver también secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

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% (ver secciones 4.4 y 4.5).

Población pediátrica

No se dispone de datos de Cabazitaxel Mylan en población pediátrica.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cabazitaxel Mylan en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 5.1).

Forma de administración

Para las instrucciones sobre la preparación y administración del producto, ver sección 6.6.

No deben utilizarse envases de perfusión de PVC y sets de perfusión de poliuretano.

Cabazitaxel Mylan no se debe mezclar con ningún otro medicamento de los mencionados en la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a cabazitaxel, a otros taxanos, a polisorbato 80 o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Recuento de neutrófilos menor de 1.500/mm³.
- Insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 x LNS).
- Vacunación concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

Todos los pacientes deben premedicarse antes del inicio de la perfusión de cabazitaxel (ver sección 4.2). 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 Mylan (ver sección 4.3).

Supresión de la médula ósea

Puede ocurrir supresión de la médula ósea que se manifiesta como neutropenia, anemia, trombocitopenia o pancitopenia (ver “Riesgo de neutropenia” y “Anemia” a continuación en sección 4.4).

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 (ver sección 4.8). 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 (ver sección 4.2).

Debe volver a tratarse a los pacientes sólo cuando los neutrófilos se recuperen a un nivel de $\geq 1.500/\text{mm}^3$ (ver sección 4.3).

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 (ver sección 4.2). 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 (ver sección 4.8). 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 $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ para neuropatía periférica persistente grado ≥ 2 (ver sección 4.2).

Anemia

Se ha observado anemia en pacientes en tratamiento con cabazitaxel (ver sección 4.8). 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 \geq CTCAE 4.0 Grado 3.

Trastornos respiratorios

Se ha notificado neumonía/pneumonitis intersticial y enfermedad pulmonar intersticial, y podría estar asociado a desenlace mortal (ver sección 4.8).

Si se desarrollaran nuevos síntomas pulmonares o hubiera un empeoramiento de estos, 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 (ver sección 4.8).

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada (\geq 65 años) tienen más probabilidad de experimentar ciertas reacciones adversas incluyendo neutropenia y neutropenia febril (ver sección 4.8).

Pacientes con insuficiencia hepática

Está contraindicado el tratamiento con Cabazitaxel Mylan en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 x LNS) (ver secciones 4.3 y 5.2).

La dosis se debe reducir en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 a $\leq 1,5$ x LNS o AST $>1,5$ x LNS) (ver secciones 4.2 y 5.2).

Interacciones

Se debe evitar la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A, ya que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel (ver secciones 4.2 y 4.5). 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 (ver secciones 4.2 y 4.5).

Se debe evitar la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A, ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel (ver secciones 4.2 y 4.5).

Excipientes

El disolvente contiene 573,3 mg de etanol 96% (15% v/v), equivalente a 14 ml de cerveza o 6 ml de vino. Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios *in vitro* han demostrado que cabazitaxel se metaboliza principalmente a través del CYP3A (80%-90%) (ver sección 5.2).

Inhibidores del CYP3A

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, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) debido a que podría ocurrir un incremento de las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel (ver secciones 4.2 y 4.4).

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. fenitoína, carbamacepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) debido a que podría ocurrir una disminución de las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel (ver secciones 4.2 y 4.4). Adicionalmente, los pacientes deben abstenerse de tomar hierba de San Juan o hipérico.

OATP1B1

In vitro, 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.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos sobre el uso de cabazitaxel en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva en dosis maternotóxicas (ver sección 5.3) y cabazitaxel atraviesa la barrera placentaria (ver sección 5.3). 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 (ver sección 5.3). No puede excluirse el riesgo para el bebé lactante. Cabazitaxel no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales demostraron que cabazitaxel afectaba al sistema reproductor en ratas y perros macho sin ningún efecto funcional sobre la fertilidad (ver sección 5.3). Sin embargo, considerando la actividad farmacológica de los taxanos, su potencial genotóxico y el efecto de muchos compuestos de esta clase sobre la fertilidad en estudios animales, no podría excluirse el efecto sobre la fertilidad de los machos en humanos.

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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Cabazitaxel podría influenciar 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.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Cabazitaxel Mylan en combinación con prednisona o prednisolona se evaluó en 371 pacientes con cáncer de próstata metastático resistente a la castración, que fueron tratados con 25 mg/m² de cabazitaxel, una vez cada tres semanas, en un ensayo clínico en fase III controlado, abierto, aleatorizado. Los pacientes recibieron una media de 6 ciclos de cabazitaxel.

Las reacciones adversas que se produjeron más frecuentemente (≥ 10) en todos los grados fue anemia (97,3%), leucopenia (95,7%), neutropenia (93,5%), trombocitopenia (47,4%), y diarrea (46,6%). Las reacciones adversas de grado ≥ 3 que se produjeron más frecuentemente en el grupo de cabazitaxel fueron neutropenia (81,7%), leucopenia (68,2%), anemia (10,5%), neutropenia febril (7,5%), y diarrea (6,2%).

En 68 pacientes (18,3%) tratados con cabazitaxel se interrumpió el tratamiento por la aparición de reacciones adversas. La reacción adversa más frecuente que dio lugar a la interrupción de cabazitaxel fue neutropenia.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas están descritas en la tabla 2, según el sistema de clasificación de órganos y categorías de frecuencia de MedDRA. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. La intensidad de las reacciones adversas se clasifica según el CTCAE 4.0 (grado $\geq 3 = G \geq 3$). Las frecuencias se basan en todos los grados y se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Reacciones adversas y anomalías hematológicas notificadas con cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona en el ensayo clínico TROPIC (n=371)

| Sistema de clasificación de órganos | Reacción adversa | Todos los grados n (%) | | Grado ≥ 3 n (%) |
|-------------------------------------|------------------|---------------------------|------------|-------------------------|
| | | Muy frecuentes | Frecuentes | |
| | | | | |

| Sistema de clasificación de órganos | Reacción adversa | Todos los grados n (%) | | Grado ≥3 n (%) |
|---|---------------------------------------|---------------------------|------------|-------------------|
| | | Muy frecuentes | Frecuentes | |
| 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) |
| | Infección del tracto urinario | | 27 (7,3) | 4 (1,1) |
| | Gripe | | 11(3) | 0 |
| | Cistitis | | 10 (2,7) | 1 (0,3) |
| | Infección de vías respiratorias altas | | 10 (2,7) | 0 |
| | Herpes zoster | | 5 (1,3) | 0 |
| | Candidiasis | | 4 (1,1) | 0 |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia ^{a*} | 347 (93,5) | | 303 (81,7) |
| | Anemia ^a | 361 (97,3) | | 39 (10,5) |
| | Leucopenia ^a | 355 (95,7) | | 253 (68,2) |
| | Trombocitopenia ^a | 176 (47,4) | | 15 (4) |
| | Neutropenia febril | | | 28 (7,5) |
| Trastornos del sistema inmunológico | Hipersensibilidad | | 5 (1,3) | 0 |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Anorexia | 59 (15,9) | | 3 (0,8) |
| | Deshidratación | | 18 (4,9) | 8 (2,2) |
| | Hiper glucemia | | 4 (1,1) | 3 (0,8) |
| | Hipopotasemia | | 4 (1,1) | 2(0,5) |
| Trastornos psiquiátricos | Ansiedad | | 11 (3) | 0 |
| | Estado de confusión | | 5 (1,3) | 0 |
| Trastornos del 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 |
| | Cefalea | | 28 (7,5) | 0 |
| | Parestesia | | 17 (4,6) | 0 |
| | Letargia | | 5 (1,3) | 1 (0,3) |
| | Hipoestesia | | 5 (1,3) | 0 |
| | Ciática | | 4 (1,1) | 1 (0,3) |
| Trastornos oculares | Conjuntivitis | | 5 (1,3) | 0 |
| | Aumento de la lacrimación | | 5 (1,3) | 0 |
| Trastornos del oído | Tinnitus | | 5 (1,3) | 0 |

| Sistema de clasificación de órganos | Reacción adversa | Todos los grados n (%) | | Grado ≥3 n (%) |
|--|---------------------------|---------------------------|------------|-------------------|
| | | Muy frecuentes | Frecuentes | |
| y del laberinto | Vértigo | | 5 (1,3) | 0 |
| Trastornos cardiacos* | Fibrilación auricular | | 4 (1,1) | 2 (0,5) |
| | Taquicardia | | 6 (1,6) | 0 |
| Trastornos 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) |
| | Sofoco | | 5 (1,3) | 0 |
| | Rubor | | 4 (1,1) | 0 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disnea | 44 (11,9) | | 5 (1,3) |
| | Tos | 40 (10,8) | | 0 |
| | Dolor orofaríngeo | | 13 (3,5) | 0 |
| | Neumonía | | 9 (2,4) | 6 (1,6) |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea | 173 (46,6) | | 23 (6,2) |
| | Náuseas | 127 (34,2) | | 7 (1,9) |
| | Vómitos | 84 (22,6) | | 7 (1,9) |
| | Estreñimiento | 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 |
| | Hemorragia rectal | | 8 (2,2) | 2 (0,5) |
| | Sequedad de boca | | 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 |
| | Sequedad de boca | | 9 (2,4) | 0 |
| | 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 músculo | | 11 (3) | 1 (0,3) |

| Sistema de clasificación de órganos | Reacción adversa | Todos los grados n (%) | | Grado ≥ 3 n (%) |
|---|--|------------------------|------------|----------------------|
| | | Muy frecuentes | Frecuentes | |
| | esquelético de pecho | | | |
| | Dolor en el costado | | 7 (1,9) | 3 (0,8) |
| Trastornos renales y urinarios | Insuficiencia renal aguda | | 8 (2,2) | 6 (1,6) |
| | Insuficiencia 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) |
| | Polaquiuria | | 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 de uréteres | | 7 (1,9) | 5 (1,3) |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Dolor pélvico | | 7(1,9) | 1 (0,3) |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | 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 mucosas | | 22 (5,9) | 1 (0,3) |
| | Dolor | | 20 (5,4) | 4 (1,1) |
| | Dolor torácico | | 9 (2,4) | 2 (0,5) |
| | Edema | | 7 (1,9) | 1 (0,3) |
| | Escalofríos | | 6 (1,6) | 0 |
| | Malestar general | | 5 (1,3) | 0 |
| Exploraciones complementarias | Pérdida de peso | | 32 (8,6) | 0 |
| | Aumento de la aspartato aminotransferasa | | 4 (1,1) | 0 |
| | Aumento de las transaminasas | | 4 (1,1) | 0 |

^abasado en valores de laboratorio

*ver detalles en la sección siguiente

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia y acontecimientos clínicos asociados

La incidencia de neutropenia grado ≥ 3 , según los datos de laboratorio, fue del 81,7%. La incidencia de las reacciones adversas de grado ≥ 3 neutropenia clínica y neutropenia febril fueron del 21,3% y 7,5% respectivamente. La neutropenia fue la reacción adversa más frecuente que dio lugar a la interrupción del medicamento (2,4%).

Las complicaciones neutropénicas incluían infecciones neutropénicas (0,5%), sepsis neutropénica (0,8%) y shock séptico (1,1%), las cuales en algunos casos tuvieron un desenlace mortal.

El uso de G-CSF ha demostrado limitar la incidencia y gravedad de la neutropenia (ver secciones 4.2 y 4.4).

Trastornos cardiacos y arritmias

Los acontecimientos de todos los grados entre los trastornos cardiacos fueron más frecuentes con cabazitaxel, de los cuales 6 pacientes (1,6%) tuvieron arritmias cardiacas Grado ≥ 3 . La incidencia de taquicardia fue de 1,6 %, ninguno fue de Grado ≥ 3 . La incidencia de fibrilación auricular fue de 1,1 % en el grupo cabazitaxel. Los acontecimientos de insuficiencia cardiaca fueron más frecuentes con cabazitaxel, notificándose el acontecimiento a término para 2 pacientes (0,5%). Un paciente del grupo cabazitaxel falleció por insuficiencia cardiaca. Se notificó fibrilación ventricular fatal en 1 paciente (0,3%), y parada cardiaca en 2 pacientes (0,5%). Ninguno fue considerado por el investigador como relacionado.

Hematuria

La frecuencia de hematuria en todos los grados fue de 20,8% con 25 mg/m² en el estudio EFC11785 (ver sección 5.1). Las causas de confusión como progresión de la enfermedad, instrumentación, infección o tratamiento con anticoagulante /AINE/aspirina se identificaron en casi dos tercios de los casos.

Otras anomalías de laboratorio

La incidencia de anemia grado ≥ 3 , aumento de AST, ALT y bilirrubina, basada en las anomalías de laboratorio, fue del 10,5%, 0,7%, 0,9% y 0,6%, respectivamente.

Trastornos gastrointestinales

Se ha observado colitis, enterocolitis, gastritis, enterocolitis neutropénica. También se ha notificado hemorragia gastrointestinal y perforación, íleo (ileus) y obstrucción intestinal (ver sección 4.4).

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 (ver sección 4.4).

Trastornos renales y urinarios

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

Población pediátrica

Ver sección 4.2.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Entre los 371 pacientes tratados con cabazitaxel para cáncer de próstata, 240 pacientes tenían 65 años o más incluyendo 70 pacientes de más de 75 años.

Las siguientes reacciones adversas notificadas en porcentajes $\geq 5\%$ más altos en pacientes de 65 años o más, en comparación con los pacientes jóvenes fueron fatiga (40,4% frente a 29,8%), neutropenia clínica (24,2% frente a 17,6%), astenia (23,8% frente a 14,5%), pirexia (14,6% frente a 7,6%), mareo (10,0% frente a 4,6%), infección del tracto urinario (9,6% frente a 3,1%) y deshidratación (6,7% frente a 1,5%), respectivamente.

La incidencia de las siguientes reacciones adversas de grado ≥ 3 fue mayor en pacientes ≥ 65 años de edad, en comparación con los pacientes jóvenes: neutropenia basada en anomalías de laboratorio (86,3% frente a

73,3%), neutropenia clínica (23,8% frente a 16,8%) y neutropenia febril (8,3% frente a 6,1%) (ver secciones 4.2 y 4.4).

De los 595 pacientes tratados con cabazitaxel 25 mg/m² en el estudio EFC11785 de cáncer de próstata, 420 pacientes tenían 65 años de edad o más. Las reacciones adversas notificadas en porcentajes superiores de al menos un 5% en pacientes de 65 años de edad o más comparado con pacientes jóvenes fueron diarrea (42,9% vs. 32,6%), fatiga (30,2% vs. 19,4%), astenia (22,4% vs. 13,1%), estreñimiento (20,2% vs. 12,6%), neutropenia clínica (12,9% vs. 6,3%), neutropenia febril (11,2% vs. 4,6%) y disnea (9,5% vs. 3,4%).

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, taxanos, código ATC: L01CD04.

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 demostró un amplio espectro de actividad antitumoral frente a tumores humanos avanzados xenotransplantados en ratones. Cabazitaxel es activo en tumores sensibles a docetaxel. Además, cabazitaxel demostró actividad en modelos tumorales insensibles a la quimioterapia incluyendo docetaxel.

Eficacia y seguridad clínica

La eficacia y seguridad de cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona se evaluó en un ensayo clínico en fase III (estudio EFC6193), aleatorizado, abierto, internacional, multicéntrico, en pacientes con cáncer de próstata metastático resistente a la castración previamente tratados con un régimen que contenía docetaxel.

La supervivencia global (OS) fue la variable principal de la eficacia del ensayo.

Las variables secundarias incluyeron Supervivencia Libre de Progresión [SLP (definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión del tumor, progresión del Antígeno Prostático Específico (PSA), progresión del dolor, o muerte debida a cualquier causa, lo que sucediera primero), Tasa de Respuesta Tumoral basada en los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), progresión

del PSA (definida como un aumento $\geq 25\%$ o $> 50\%$ en el PSA de los que no responden o de los que responden, respectivamente), respuesta del PSA (disminución del 50%, como mínimo, en los niveles séricos de PSA), progresión del dolor [evaluado utilizando la escala de Intensidad de Dolor Presente (PPI) mediante el cuestionario de McGill-Melzack y una Escala Analgésica (AS)] y respuesta al dolor (definida como una reducción de más de 2 puntos desde el nivel basal medio de PPI, sin aumento concomitante de AS, o una reducción $\geq 50\%$ del uso analgésico desde la AS media basal sin aumento concomitante del dolor).

Se aleatorizaron un total de 755 pacientes para recibir cabazitaxel 25 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas, un máximo de 10 ciclos con 10 mg diarios vía oral de prednisona o prednisolona (n=378), o para recibir 12 mg/m² de mitoxantrona, por vía intravenosa, cada 3 semanas, un máximo de 10 ciclos, con 10 mg diarios vía oral de prednisona o prednisolona (n=377).

Este ensayo incluyó pacientes mayores de 18 años, con cáncer de próstata metastático resistente a la castración, con enfermedad medible por los criterios RECIST o no medible, con niveles incrementados de PSA o aparición de nuevas lesiones, Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG)-PS de 0 a 2. Los pacientes tenían que tener neutrófilos $> 1.500/\text{mm}^3$, plaquetas $> 100.000/\text{mm}^3$, hemoglobina > 10 g/dl, creatinina $< 1,5$ x LNS, bilirrubina total < 1 x LNS, AST y ALT $< 1,5$ x LNS.

Los pacientes con historial de insuficiencia cardiaca congestiva o infarto de miocardio en los últimos 6 meses, o los pacientes con arritmias cardíacas incontroladas, angina de pecho y/o hipertensión no se incluyeron en el ensayo.

Los datos demográficos, incluyendo edad, raza y ECOG-PS (de 0 a 2) se distribuyeron de forma equilibrada entre los dos brazos de tratamiento. En el grupo de cabazitaxel, la edad media fue de 68 años, rango (46-92), y la distribución racial fue un 83,9 caucasiana, un 6,9% asiática/oriental, un 5,3% negra y un 4% otras.

La mediana del número de ciclos fue 6 en el grupo de cabazitaxel y 4 en el grupo de mitoxantrona. El porcentaje de pacientes que completó el tratamiento del ensayo (10 ciclos) fue un 29,4% y un 13,5% en el grupo de cabazitaxel y en el grupo de comparación, respectivamente.

La supervivencia global fue significativamente más larga con cabazitaxel, en comparación con mitoxantrona (15,1 meses versus 12,7 meses, respectivamente), con una reducción del 30% en el riesgo de muerte en comparación con mitoxantrona (ver tabla 3 y figura 1).

Un subgrupo de 59 pacientes recibió dosis acumulativas de docetaxel < 225 mg/m² (29 pacientes en el brazo cabazitaxel, 30 pacientes en el brazo mitoxantrona). No hubo diferencias significativas en la supervivencia global en este grupo de pacientes (HR (95% IC) 0,96 (0,49-1,86)).

Tabla 3 – Eficacia de cabazitaxel en el estudio EFC6193 en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastático resistente a la castración

| | Cabazitaxel + prednisona n=378 | Mitoxantrona + prednisona n=377 |
|--|---|--|
| Supervivencia global | | |
| Número de pacientes con muertes (%) | 234 (61,9%) | 279 (74%) |
| Mediana de supervivencia (meses) (95% IC) | 15,1 (14,1-16,3) | 12,7 (11,6-13,7) |

Razón de Riesgos (HR)¹ (95% IC)

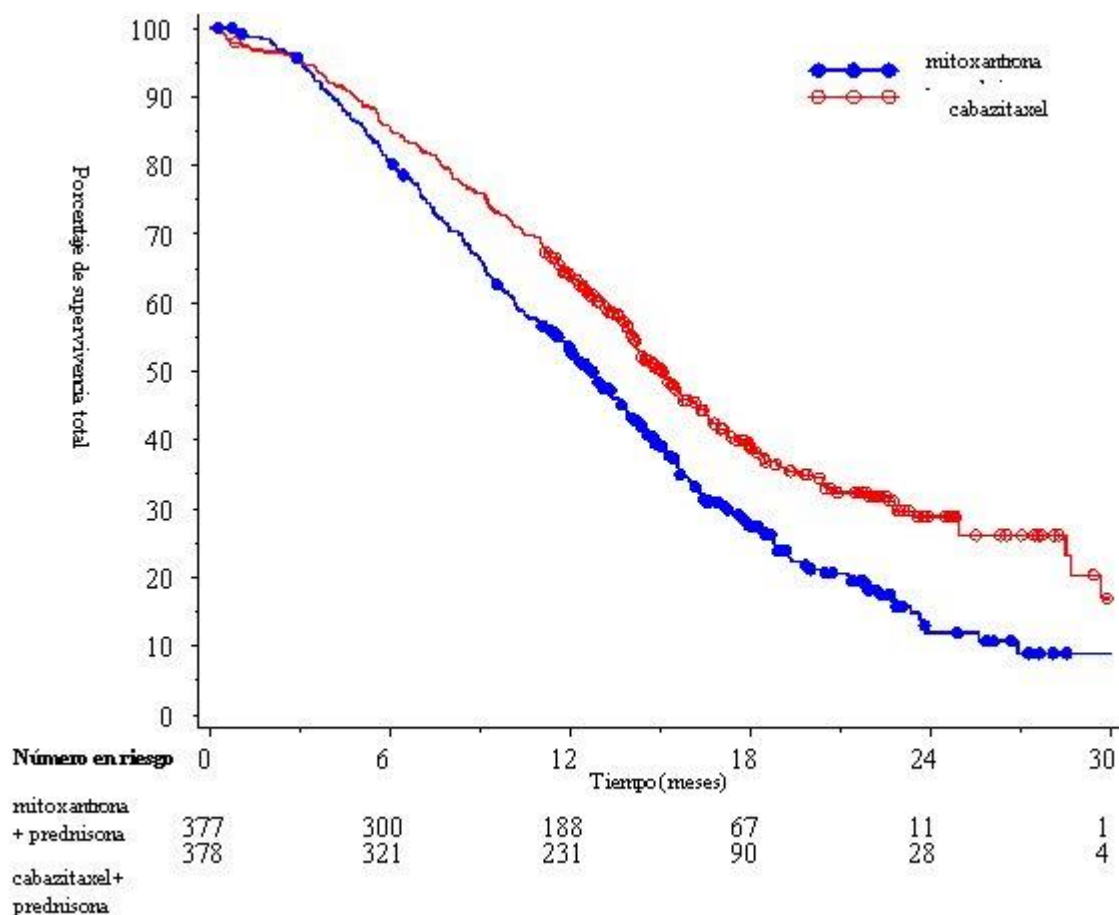
0,70 (0,59-0,83)

Valor de p

<0,0001

¹HR calculado usando el modelo Cox; una razón de riesgos menor de 1 favorece a cabazitaxel

Figura 1: Curvas de supervivencia global de Kaplan Meier (EFC6193)



Hubo una mejora en la SLP en el brazo cabazitaxel, en comparación con el brazo de mitoxantrona, 2,8 (2,4-3,0) meses frente a 1,4 (1,4-1,7), respectivamente, HR (95% IC) 0,74 (0,64-0,86), $p < 0,0001$.

Hubo una tasa significativamente más alta de respuesta tumoral del 14,4% (95% IC: 9,6-19,3) en los pacientes del brazo cabazitaxel, en comparación con un 4,4% (95% IC: 1,6-7,2) para los pacientes del brazo mitoxantrona, $p = 0,0005$.

Las variables secundarias PSA fueron positivas en el brazo cabazitaxel. La mediana de progresión de PSA fue de 6,4 meses (95% IC: 5,1-7,3) para los pacientes del brazo cabazitaxel, comparado con 3,1 meses (95% IC: 2,2-4,4) en el brazo mitoxantrona, HR 0,75 meses (95% IC: 0,63-0,90), $p = 0,0010$. La respuesta del PSA fue del 39,2% en los pacientes del brazo cabazitaxel (95% IC: 33,9-44,5) frente al 17,8% de los pacientes del brazo mitoxantrona (95% IC: 13,7-22,0), $p = 0,0002$.

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de tratamiento en la progresión del dolor y en la respuesta al dolor.

En un ensayo fase III abierto aleatorizado, internacional, multicéntrico, de no inferioridad (estudio EFC11785), se aleatorizaron 1.200 pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, previamente tratados con una pauta terapéutica que contiene docetaxel, para recibir cabazitaxel a dosis de 25 mg/m² (n=602) o 20 mg/m² (n=598). La supervivencia global (OS) fue la variable principal de eficacia.

Este estudio alcanzó su objetivo principal demostrando la no inferioridad de cabazitaxel a 20 mg/m² comparado con 25 mg/m² (ver tabla 4). Un porcentaje estadísticamente significativo más alto de pacientes (p<0,001) mostró una respuesta de PSA en el grupo 25 mg/m² (42,9%) comparado con el grupo 20 mg/m² (29,5%). Se observó un riesgo estadísticamente significativo mayor de progresión de PSA en pacientes con dosis de 20 mg/m² (HR 1,195; IC del 95%: 1,025 a 1,393). No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a las otras variables secundarias (SLP, respuesta tumoral y del dolor, progresión tumoral y del dolor, y cuatro subcategorías de FACT-P).

Tabla 4 – Supervivencia global en el estudio EFC11785 en el brazo cabazitaxel 25 mg/m² versus brazo cabazitaxel 20 mg/m² (Análisis de intención de tratar) – Variable principal de eficacia

| | CBZ20 + PRED n=598 | CBZ25 + PRED n=602 |
|---|------------------------------|------------------------------|
| Supervivencia global | | |
| Número de muertes, n (%) | 497 (83,1%) | 501 (83,2%) |
| Mediana de supervivencia (IC del 95%) (meses) | 13,4 (12,19 a 14,88) | 14,5 (13,47 a 15,28) |
| Razón de Riesgos (HR) ^a | | |
| versus CBZ25+PRED | 1,024 | - |
| UCI unilateral 98,89% | 1,184 | - |
| LCI unilateral 95% | 0,922 | - |

CBZ20=Cabazitaxel 20 mg/m², CBZ25=Cabazitaxel 25 mg/m², PRED=Prednisona/Prednisolona
IC= intervalo de confianza, LCI (por sus siglas en inglés)=límite inferior del intervalo de confianza, UCI (por sus siglas en inglés)= límite superior del intervalo de confianza

^aLa razón de riesgos está estimada usando el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Una razón de riesgos < 1 indica un menor riesgo de cabazitaxel 20 mg/m² respecto a 25 mg/m².

El perfil de seguridad de cabazitaxel 25 mg/m² observado en el estudio EFC11785 fue de manera cualitativa y cuantitativa similar al observado en el estudio EFC6193. El estudio EFC11785 demostró un mejor perfil de seguridad para la dosis de cabazitaxel de 20 mg/m².

Tabla 5 – Resumen de los datos de seguridad para el brazo cabazitaxel 25 mg/m² versus brazo cabazitaxel 20 mg/m² en el estudio EFC11785

| | CBZ20+PRED n=580 | CBZ25+PRED n=595 |
|---|--|---|
| Mediana del número de ciclos/mediana de la duración del tratamiento | 6/18 semanas | 7/21 semanas |
| Número de pacientes con reducción de dosis n (%) | De 20 a 15 mg/m ² : 58 (10,0%) De 15 a 12 mg/m ² : 9 (1,6%) | De 25 a 20 mg/m ² : 128 (21,5%) De 20 a 15 mg/m ² : 19 (3,2%) De 15 a 12 mg/m ² : 1 (0,2%) |
| Todos los grados de reacciones adversas^a (%) | | |
| Diarrea | 30,7 | 39,8 |
| Náuseas | 24,5 | 32,1 |
| Fatiga | 24,7 | 27,1 |
| Hematuria | 14,1 | 20,8 |

| | | |
|--|------|------|
| Astenia | 15,3 | 19,7 |
| Disminución del apetito | 13,1 | 18,5 |
| Vómitos | 14,5 | 18,2 |
| Estreñimiento | 17,6 | 18,0 |
| Dolor de espalda | 11,0 | 13,9 |
| Neutropenia clínica | 3,1 | 10,9 |
| Infección del tracto urinario | 6,9 | 10,8 |
| Neuropatía sensorial periférica | 6,6 | 10,6 |
| Disgeusia | 7,1 | 10,6 |
| Reacciones adversas grado $\geq 3^b$ (%) | | |
| Neutropenia clínica | 2,4 | 9,6 |
| Neutropenia febril | 2,1 | 9,2 |
| Anomalías hematológicas^c (%) | | |
| Neutropenia grado ≥ 3 | 41,8 | 73,3 |
| Anemia grado ≥ 3 | 9,9 | 13,7 |
| Trombocitopenia grado ≥ 3 | 2,6 | 4,2 |

CBZ20=Cabazitaxel 20 mg/m², CBZ25=Cabazitaxel 25 mg/m², PRED=Prednisona/Prednisolona
a Todos los grados de reacciones adversas con una incidencia mayor del 10%

b Reacciones adversas grado ≥ 3 con una incidencia mayor del 5%

c Basado en valores de laboratorio

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con cabazitaxel en los diferentes grupos de la población pediátrica en la indicación de cáncer de próstata (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátricos).

Se realizó un estudio abierto multicéntrico de fase 1/2 con cabazitaxel en un total de 39 pacientes pediátricos (en fase 1 los pacientes tenían entre 4 y 18 años y en fase 2 entre 3 y 16). Este estudio, durante la fase 2, no mostró que cabazitaxel como agente único tenga eficacia en paciente pediátricos con glioma pontino intrínseco difuso refractorio o recurrente (GPID) y glioma de grado elevado tratado con 30 mg/m².

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional en 170 pacientes incluyendo pacientes con tumores sólidos avanzados (n=69), cáncer de mama metastásico (n=43) y cáncer de próstata metastásico (n=67). Estos pacientes recibieron cabazitaxel, en dosis de 10 a 30 mg/m², semanalmente o cada 3 semanas.

Absorción

Después de 1 hora de administración intravenosa de 25 mg/m² de cabazitaxel en pacientes con cáncer de próstata metastásico (n=67), la C_{máx} fue de 226 ng/ml (coeficiente de variación (CV): 107%) y se alcanzó al final de la perfusión de 1 hora (T_{máx}). El AUC media fue 991 ng.h/ml (CV: 34%).

No se observó ninguna desviación importante de la proporcionalidad con la dosis de 10 a 30 mg/m², en pacientes con tumores sólidos avanzados (n=126).

Distribución

El volumen de distribución (V_{ss}) fue 4870 l (2640 l/m² para un paciente con un área de superficie corporal (BSA) media de 1,84 m²), en estado estacionario.

In vitro, 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 en los ensayos clínicos. 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). *In vitro*, 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 O-demetilaciones), 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.

Basándose en los estudios *in vitro*, el riesgo potencial de inhibición por cabazitaxel en concentraciones clínicamente significativas es posible en medicamentos que son el principal sustrato del CYP3A. Sin embargo, un estudio clínico ha mostrado que cabazitaxel (25 mg/m² 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 otras 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 no inhibió *in vitro* la vía principal de biotransformación de warfarina a 7-hidroxiwarfarina, que está mediada por CYP2C9. Por tanto, no es de esperar ninguna interacción farmacocinética *in vivo* de cabazitaxel sobre warfarina.

Cabazitaxel no inhibió *in vitro* las proteínas multifármaco-resistentes (MRP): MRP1 y MRP2 o los Transportadores de Cationes Orgánicos (OCT1). 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) en concentraciones al menos 15 veces a las observadas a nivel clínico mientras que inhibió el transporte del OATP1B1 (estradiol-17β-glucuronida) en concentraciones de sólo 5 veces a las observadas a nivel clínico. Por tanto, el riesgo de interacción con sustratos de MRP, OCT1, PgP, BCRP y OATP1B3 es improbable *in vivo*, con la dosis de 25 mg/m². 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 (ver sección 4.5).

Eliminación

Tras 1 hora de perfusión intravenosa de 25 mg/m² 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/m² para pacientes con una BSA media de 1,84 m²) 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 Cabazitaxel Mylan en niños y adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia hepática

Cabazitaxel se elimina principalmente vía metabolismo hepático.

En un estudio realizado en 43 pacientes con cáncer e insuficiencia hepática, la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 a $\leq 1,5$ x LNS o AST $>1,5$ x LNS) o moderada (bilirrubina total $>1,5$ a $\leq 3,0$ x LNS) no mostró ninguna influencia en la farmacocinética de cabazitaxel. La dosis máxima tolerada (DMT) de cabazitaxel fue de 20 y 15 mg/m², respectivamente.

En 3 pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 LNS), se observó una disminución del 39% en el aclaramiento cuando se comparó con pacientes con insuficiencia hepática leve, evidenciando algún efecto de la insuficiencia hepática grave en la farmacocinética de cabazitaxel. No se ha establecido la DMT de cabazitaxel en pacientes con insuficiencia hepática grave.

De acuerdo con los datos de seguridad y tolerancia, la dosis de cabazitaxel se debe reducir en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver secciones 4.2, 4.4). Cabazitaxel Mylan está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

Cabazitaxel se excreta mínimamente a través de los riñones (el 2,3% de la dosis). El análisis farmacocinético poblacional realizado en 170 pacientes que incluía 14 pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina en el intervalo de 30 a 50 ml/min.) y 59 pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina en el intervalo de 50 a 80 ml/min.) demostró que la insuficiencia renal leve o moderada no tenía efectos significativos sobre la farmacocinética de cabazitaxel. Esto fue confirmado por un estudio comparativo farmacocinético en pacientes con tumores sólidos con función renal normal (8 pacientes), insuficiencia renal moderada (8 pacientes) e insuficiencia renal grave (9 pacientes), que recibieron varios ciclos de cabazitaxel en perfusión única IV hasta 25 mg/m².

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos, pero sí en perros tras una dosis única, administrada cada 5 días o semanalmente, a niveles de exposición por debajo de los niveles clínicos de exposición y con posible importancia para el uso clínico, fueron necrosis arteriolar/periarterolar en el hígado, hiperplasia del ducto biliar y/o necrosis hepatocelular (ver sección 4.2).

Las reacciones adversas no observadas en los estudios clínicos, pero sí en ratas durante los estudios de toxicidad a dosis repetidas a niveles de exposición por encima de los niveles clínicos de exposición y con posible relevancia para el uso clínico, fueron alteraciones oculares, caracterizadas por inflamación/degeneración subcapsular de las fibras del cristalino. Estos efectos fueron parcialmente reversibles a las 8 semanas.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con cabazitaxel.

Cabazitaxel no indujo mutaciones en la prueba de mutación reversa en bacterias (Ames). No fue clastogénico en un ensayo *in vitro* en linfocitos humanos (no indujo aberración cromosómica estructural, sino que aumentó el número de células poliploides) e indujo un aumento de micronúcleos en el ensayo *in vivo* en ratas. No obstante, estos resultados de genotoxicidad son inherentes a la actividad farmacológica del compuesto (inhibición de la despolimerización de tubulina) y se han observado con medicamentos que muestran la misma actividad farmacológica.

Cabazitaxel no afectó a los rendimientos de apareamiento o a la fertilidad de las ratas macho tratadas. Sin embargo, en los estudios de toxicidad de dosis repetidas, se observó degeneración de la vesícula seminal y atrofia del túbulo seminífero en los testículos de las ratas, y se observó degeneración testicular (necrosis mínima de la célula epitelial en el epidídimo) en perros. Las exposiciones en animales fueron similares o menores que las observadas en humanos que recibieron dosis clínicamente relevantes de cabazitaxel.

Cabazitaxel indujo toxicidad embrionofetal en ratas hembra tratadas intravenosamente, una vez al día, de los días 6 a 17 de gestación, asociada con toxicidad maternal y consistente en muertes fetales y disminución del peso medio fetal, asociado con retraso en la osificación del esqueleto. Las exposiciones en animales

fueron menores que las observadas en humanos que recibieron dosis clínicamente relevantes de cabazitaxel. Cabazitaxel atraviesa la barrera placentaria en ratas.

En ratas, cabazitaxel y sus metabolitos se excretan en leche materna, en una cantidad de hasta el 1,5% de la dosis administrada en 24 horas.

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

Los resultados de los estudios de evaluación del riesgo medioambiental indicaron que el uso de cabazitaxel no causa riesgo significativo para el entorno acuático (ver sección 6.6 para la eliminación del producto no utilizado).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Concentrado

Polisorbato 80
Ácido cítrico

Disolvente

Etanol 96%
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

No deben utilizarse envases de perfusión de PVC o sets de perfusión de poliuretano para la preparación y administración de la solución para perfusión.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

3 años.

Después de la apertura del vial

Los viales de concentrado y disolvente deben utilizarse inmediatamente. Si no se usan inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

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 (25°C). Desde el punto de vista microbiológico, la mezcla concentrado-disolvente debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser más de 24 horas a 2°C - 8°C, al menos que la dilución se haya realizado condiciones asépticas controladas y validadas.

Después de la dilución final en la bolsa/botella de perfusión

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución de perfusión durante 8 horas a temperatura ambiente (25°C) (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. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser más de 24 h a 2°C - 8°C, al menos que la dilución se haya realizado condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No refrigerar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento después de la dilución, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Un envase contiene un vial de concentrado y un vial de disolvente:

- **Concentrado:** 1,5 ml de concentrado en un vial de vidrio transparente (tipo I) de 15 ml cerrado con un tapón de caucho clorobutilo de color gris, sellado con una cápsula de aluminio y cubierto con un tapón expulsor flip-off de plástico de color verde claro. Cada vial contiene 60 mg de cabazitaxel por 1,5 ml de volumen nominal (volumen de llenado: 73,2 mg de cabazitaxel/1,83 ml). Este volumen de llenado se ha establecido durante el desarrollo de Cabazitaxel Mylan para compensar la pérdida de líquido durante la preparación de la premezcla. Este sobrellenado asegura que después de la dilución con el contenido **completo** del disolvente incluido en Cabazitaxel Mylan, haya un volumen de la premezcla mínimo extraíble de 6 ml conteniendo 10 mg/ml de Cabazitaxel Mylan que se corresponde con la cantidad marcada de 60 mg por vial.
- **Disolvente:** 4,5 ml de disolvente en un vial de vidrio transparente (tipo I) de 15 ml cerrado con un tapón de caucho clorobutilo de color gris, sellado con una cápsula de aluminio dorada y cubierto con un tapón expulsor flip-off de plástico incoloro. Cada vial contiene 4,5 ml de volumen nominal (volumen de llenado: 5,67 ml). Este volumen de llenado se ha establecido durante el desarrollo y el sobrellenado asegura, después de la adición del contenido completo del vial de disolvente al contenido del vial del concentrado de Cabazitaxel Mylan 60 mg, una concentración de la solución de premezcla de Cabazitaxel Mylan de 10 mg/ml.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cabazitaxel Mylan solo debe ser preparado y administrado por personal entrenado en el manejo de agentes citotóxicos. Las trabajadoras embarazadas no deben manipular el producto. Como para cualquier otro agente antineoplásico, se debe actuar con precaución cuando se manejan y preparan soluciones de Cabazitaxel Mylan, teniendo en cuenta el uso de dispositivos de seguridad, equipo de protección personal (por ej. guantes) y procedimientos de preparación. Si Cabazitaxel Mylan, en cualquiera de las etapas de su preparación, entrara en contacto con la piel, lavar inmediata y minuciosamente con agua y jabón. Si entrara en contacto con membranas mucosas, lavar inmediata y minuciosamente con agua.

Diluir siempre el concentrado para solución para perfusión con el contenido **completo** del disolvente que se proporciona antes de añadirlo a la solución de perfusión.

Lea detenidamente **TODA** esta sección antes de mezclar y diluir. Cabazitaxel Mylan requiere **DOS** diluciones antes de la administración. Siga las instrucciones de preparación que se proporcionan a continuación.

Nota: tanto el vial del concentrado de Cabazitaxel Mylan 60 mg/1,5 ml (volumen de llenado: 73,2 mg de cabazitaxel/1,83 ml) como el del vial de disolvente (volumen de llenado: 5,67 ml) contienen un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación. Este sobrellenado asegura que

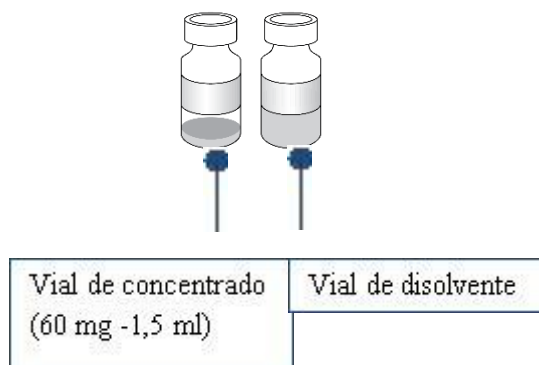
después de la dilución con el contenido **COMPLETO** del disolvente proporcionado, haya una solución conteniendo 10 mg/ml de cabazitaxel.

Para preparar la solución para perfusión, el siguiente proceso de dilución en dos etapas debe realizarse de forma aséptica.

Etapa 1: dilución inicial del concentrado de solución para perfusión con el disolvente proporcionado.

Etapa 1.1

Inspeccionar el vial de concentrado y el disolvente proporcionado. La solución de concentrado y de disolvente deben ser transparentes



Etapa 1.2

Utilizando una jeringa provista de una aguja fija, extraer de forma aséptica el contenido **completo** del disolvente proporcionado invirtiendo parcialmente el vial

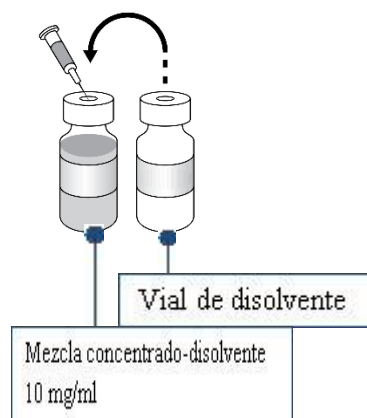


Etapa 1.3

Inyectar el contenido **completo** en el correspondiente vial de concentrado.

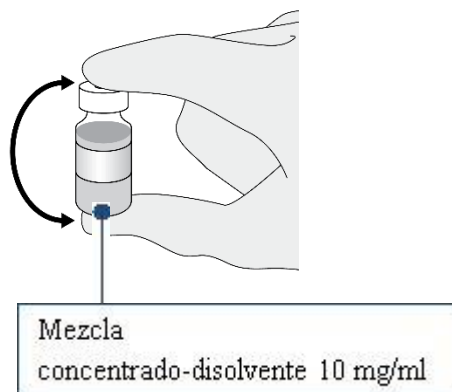
Para limitar todo lo posible la formación de espuma al inyectar el disolvente, dirigir la aguja hacia la pared interior del vial de solución de concentrado e inyectar lentamente.

Una vez reconstituido, la solución resultante contiene 10 mg/ml de cabazitaxel.



Etapa 1.4

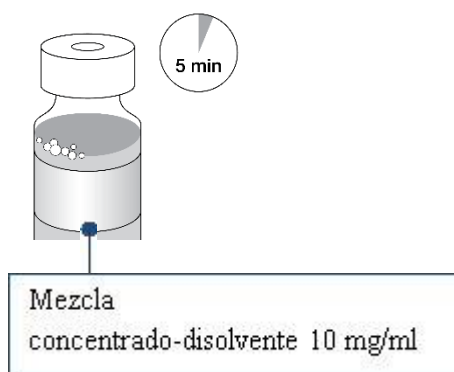
Sacar la jeringa y la aguja y mezclar manual y suavemente, mediante inversiones repetidas, hasta que se obtenga una solución transparente y homogénea. Se pueden tardar unos 45 segundos.



Etapa 1.5

Dejar reposar la solución durante aproximadamente 5 minutos y a continuación comprobar que la solución es homogénea y transparente.

Es normal que persista la espuma pasado este tiempo.



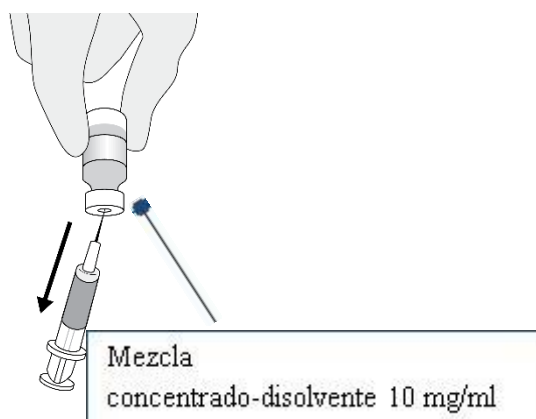
Esta mezcla concentrado-disolvente resultante contiene 10 mg/ml de cabazitaxel (al menos 6 ml de volumen liberado). La segunda dilución se debe realizar inmediatamente (antes de 1 hora) como se detalla en la Etapa 2.

Podría ser necesario más de un vial de mezcla concentrado-disolvente para administrar la dosis prescrita.

Etapa 2: segunda dilución (final) para perfusión

Etapa 2.1

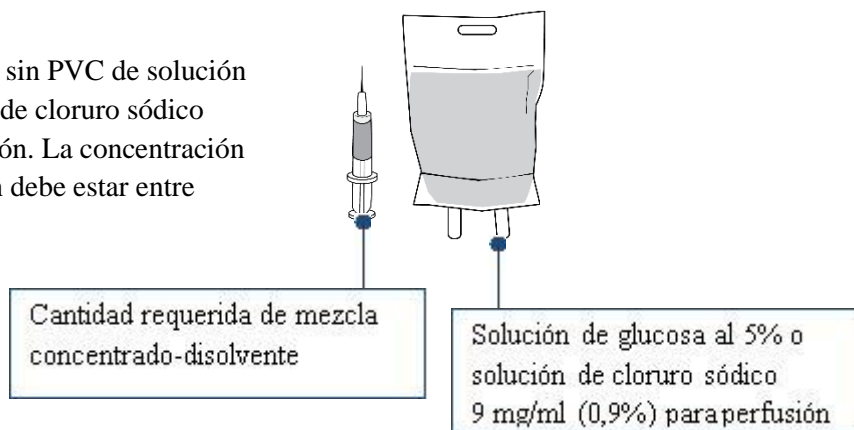
De forma aséptica extraer la cantidad requerida de mezcla concentrado-disolvente (10 mg/ml de cabazitaxel), con una jeringa graduada provista de una aguja fija. Como ejemplo, una dosis de 45 mg de Cabazitaxel Mylan requeriría 4,5 ml de la mezcla de concentrado-disolvente preparada en la Etapa 1.



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.

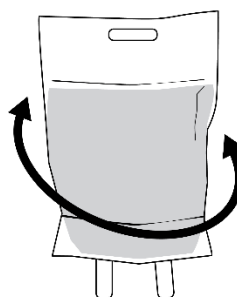
Etapa 2.2

Inyectar 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.



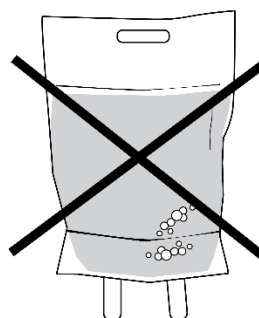
Etapa 2.3

Sacar la jeringa y mezclar el contenido de la bolsa o botella de perfusión manualmente, mediante movimiento de balanceo.



Etapa 2.4

Al igual que todos los productos parenterales, la solución de perfusión resultante se debe inspeccionar visualmente antes de usarla. Como la solución de perfusión está sobresaturada, puede cristalizar con el tiempo. En este caso, no se debe utilizar la solución y debe eliminarse.



La solución para perfusión debe utilizarse inmediatamente. No obstante, el tiempo de conservación en uso puede ser más largo bajo las condiciones específicas mencionadas en la sección 6.3

Se recomienda el uso de un filtro en línea de 0,22 micrómetros de tamaño de poro nominal (también denominado 0,2 micrómetros) durante la administración.

No deben utilizarse envases de perfusión de PVC o sets de perfusión de poliuretano para la preparación y administración de Cabazitaxel Mylan.

Cabazitaxel Mylan no se debe mezclar con otros medicamentos que los mencionados.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Febrero 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09 /2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>