



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CABAZITAXEL

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Alcaloides de plantas y otros productos naturales. Taxanos.

Código ATC: L01CD04.

3.1. Farmacodinamia

El cabazitaxel es un agente antineoplásico del grupo de los taxanos que actúa alterando la red microtubular a nivel celular. Se une a la subunidad tubulina en los microtúbulos y promueve su ensamblaje (vía polimerización), dando lugar así a la estabilización de éstos y consecuente inhibición de las funciones celulares mitótica y de 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.

3.2. Farmacocinética

Absorción

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

Distribución

El cabazitaxel se une *in vitro* a proteínas plasmáticas en un 89 - 92% y tras su administración IV, exhibe un volumen de distribución en el estado estacionario de aproximadamente 4,87 L. Atraviesa la placenta y difunde a la leche materna en ratas, pero se desconoce si ocurre lo mismo en humanos.

Biotransformación

Cabazitaxel se metaboliza principalmente en el hígado (> 95%), vía citocromo P-450 (isoenzimas CYP3A4/5 principalmente (80% - 90%) y en menor proporción por CYP2C8. Cabazitaxel es el principal compuesto circulante en el plasma humano. Se detectaron siete metabolitos en plasma (incluyendo 3 metabolitos activos derivados de O-





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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.

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 superficie de área corporal media de 1,84 m²) y una semivida terminal larga de 95 horas.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal tampoco afecta significativamente la farmacocinética.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, sin embargo, se ha observado reducción de la depuración del cabazitaxel, por lo cual se recomiendan ajustes de dosificación en tales casos.

Edad avanzada (≥ 65 años)

En pacientes de 65 años y mayores, la cinética del cabazitaxel no muestra diferencias respecto a lo observado en individuos de menor edad.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

No se han desarrollado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico del cabazitaxel.

Las pruebas de mutagenicidad realizadas resultaron positivas en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de rata y el ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas (con y sin activación metabólica) en linfocitos humanos, pero dieron resultados negativos en la prueba de Ames.

Los ensayos de fertilidad en ratas de ambos sexos no mostraron alteraciones en la conducta de apareamiento y/o capacidad reproductiva de los animales. Sin embargo, estudios toxicológicos en ratas hembras con dosis IV (por 6 meses) de cabazitaxel iguales o inferiores a las equivalentes usadas en humanos revelaron atrofia uterina y necrosis de cuerpo lúteo; y en estudios similares (por 9 meses) en ratas machos se observó degeneración de las vesículas seminales y atrofia de los túbulos seminíferos. Adicionalmente, hubo evidencias de degeneración testicular en perros en iguales condiciones experimentales.

Los estudios de reproducción revelaron toxicidad embriofetal (pérdidas post-implantación, mortalidad fetal elevada, retardo de osificación y peso fetal reducidos) en ratas con niveles de exposición a cabazitaxel durante la gestación equivalentes a 0,06 veces (o menos) los generados por la dosis usada en humanos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

4. INDICACIONES

En combinación con prednisona o prednisolona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico hormona-resistente, tratados anteriormente con un régimen conteniendo docetaxel.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

25 mg/m² mediante infusión IV durante 1 hora cada 3 semanas, en combinación con 10 mg de prednisona oral o prednisolona administrada diariamente a lo largo de todo el tratamiento.

5.2. Dosis máxima

La dosis señalada. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se han descrito pautas especiales de dosificación para estos pacientes.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve se debe reducir la dosis a 20 mg/m² y en casos de insuficiencia moderada, reducir a 15 mg/m². En presencia de insuficiencia severa el uso está contraindicado.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se han descrito pautas especiales de dosificación para estos pacientes.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

El uso del producto debe limitarse a unidades especializadas en la administración de citotóxicos y sólo 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 de hipersensibilidad como hipotensión y broncoespasmo.

Transferir asépticamente con una inyectadora el contenido completo del disolvente al vial con la solución del cabazitaxel. La solución resultante tendrá una concentración de cabazitaxel de 10 mg/mL.

Mezclar suavemente el contenido del vial con inversiones repetidas hasta obtener una solución transparente y homogénea.

Dejar reposar la solución por 5 minutos y al final verificar si se mantiene transparente y homogénea.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

De dicha solución de 10 mg/mL de cabazitaxel transferir asépticamente con una inyectora el volumen que contiene la dosis de cabazitaxel a administrar en un frasco o bolsa de infusión libre de PVC y/o poliuretanos de 250 mL con solución de glucosa al 5% o de cloruro de sodio al 0,9% en cantidad suficiente para una concentración final de cabazitaxel entre 0,1 y 0,2 mg/mL.

Mezclar el contenido del frasco o bolsa de infusión con movimientos oscilantes y, al finalizar, inspeccionar visualmente la solución resultante y verificar que no presenta sedimentos, turbidez, cristales o partículas en suspensión, en cuyo caso deberá descartarse.

Administrar inmediatamente por infusión IV en un lapso de 60 minutos.

El cabazitaxel no debe mezclarse o combinarse con otros medicamentos en el mismo recipiente para su administración simultánea.

6. REACCIONES ADVERSAS

Se describen a continuación las reacciones adversas reportadas en pacientes con cáncer de próstata que recibieron 6 o 7 ciclos de cabazitaxel 25 mg/m² una vez cada 3 semanas en combinación con prednisona o prednisolona.

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infección/sepsis neutropénica, sepsis, infección del tracto urinario, gripe, cistitis, infección de las vías respiratorias altas, herpes zoster, candidiasis.

Poco frecuentes: Shock séptico, celulitis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Neutropenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia.

Frecuentes: Neutropenia febril.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Hipersensibilidad.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Disminución del apetito.
Frecuentes: Deshidratación, hiperglucemia.
Poco frecuentes: Hipopotasemia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Insomnio, ansiedad, confusión.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Disgeusia, trastornos del gusto, neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, parestesia, hipoestesia, mareo, cefalea, letargia.
Poco frecuentes: Polineuropatía, ciática.

Trastornos oculares

Frecuentes: Conjuntivitis, lacrimación.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Vértigo.
Poco frecuentes: Tinnitus.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Fibrilación auricular, taquicardia.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión, trombosis venosa profunda, hipertensión.
Poco frecuentes: Hipotensión ortostática, rubor.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Disnea, tos, dolor orofaríngeo, neumonía, embolia pulmonar.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento.
Frecuentes: Dolor abdominal, dispepsia, hemorroides, reflujo gastroesofágico, hemorragia rectal, boca seca, distensión abdominal, estomatitis.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Aumentos de aspartato aminotransferasa.
Poco frecuentes: Aumentos de transaminasas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Alopecia.
Frecuentes: Eritema, trastornos de las uñas.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Dolor de espalda.

Frecuentes: Artralgia, dolor en extremidades, espasmos musculares, mialgia, dolor muscular de pecho, pérdida de fuerza muscular, dolor en el costado.

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: Hematuria.

Frecuentes: Insuficiencia renal aguda, disuria, cólico renal, polaquiuria, hidronefrosis, retención urinaria, incontinencia urinaria.

Poco frecuentes: Insuficiencia renal, obstrucción de uréteres.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Dolor pélvico.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Astenia, fatiga.

Frecuentes: Pirexia, edema periférico, inflamación de mucosas, dolor, dolor torácico, escalofríos, malestar general, sofoco.

Poco frecuentes: Edema.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Los fármacos con actividad inhibidora de CYP3A (como fluconazol, itraconazol, eritromicina, atazanavir, nelfinavir, ritonavir y voriconazol, entre otros) podrían disminuir el metabolismo hepático de cabazitaxel y, como resultado, aumentar sus niveles séricos y el riesgo de reacciones adversas. Por el contrario, inductores de CYP3A (como rifampicina, fenobarbital, fenitoína y carbamazepina, entre otros) podrían reducir las concentraciones plasmáticas del fármaco y comprometer su eficacia terapéutica.

El cabazitaxel ha demostrado inhibir *in vitro* el transporte de proteínas de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos OATP1B1. Por lo tanto, se ha planteado la posibilidad de una interacción con sustratos de dichos transportadores (como valsartán, repaglinida o estatinas, entre otros) particularmente durante la perfusión IV (1 hora) y hasta 20 minutos después de finalizada. Por ello y como precaución, se recomienda no administrar un sustrato de OATP1B1 durante las 12 horas previas a la infusión de cabazitaxel y hasta 3 horas después de su finalización





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Se ha planteado que el cabazitaxel, por su potencial efecto inmunosupresor, podría disminuir la respuesta inmunitaria a las vacunas y, además, favorecer la replicación de los microorganismos vivos atenuados presentes en éstas y provocar una infección.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Con el uso de cabazitaxel se han descrito reacciones de hipersensibilidad severas que incluyen erupción/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo que obligan a la inmediata suspensión del medicamento y la urgente aplicación de medidas terapéuticas apropiadas. Para minimizar el riesgo de hipersensibilidad en los pacientes, se recomienda la premedicación IV (30 minutos antes de la infusión de cabazitaxel) con un antihistamínico, un corticosteroide y un antagonista H₂.

El tratamiento con cabazitaxel se ha asociado a la posibilidad de mielosupresión que puede manifestarse como neutropenia, anemia, trombocitopenia o pancitopenia. Por ello, se debe realizar control hematológico frecuente en todos los pacientes para descartar la presencia de dichas complicaciones o detectarlas precozmente en caso de que ocurran.

La neutropenia en particular puede resultar severa y potencialmente fatal. En pacientes con factores predisponentes (como: edad superior a los 65 años, antecedentes de neutropenia febril, radiación previa en áreas extensas, mal estado general de salud, desnutrición u otras comorbilidades graves) se recomienda considerar la profilaxis primaria con un factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) para reducir la incidencia y/o gravedad de la neutropenia. Se recomienda, así mismo, mantener control periódico de la cuenta leucocitaria durante el tratamiento.

Si se presenta neutropenia (aun con el uso profiláctico del G-CSF) se debe suspender el tratamiento y no reanudarlo hasta recuperar un nivel de neutrófilos superior a 1.500 células/mm³.

Los pacientes deben ser informados de la posibilidad de una inmunosupresión y de la importancia de controlar periódicamente su temperatura corporal y notificar al médico si notan un aumento importante de la misma (superior a los 38°C), acompañado o no de algún síntoma inusual.

En pacientes tratados con cabazitaxel se han reportado reacciones gastrointestinales adversas como náuseas, vómitos y diarrea intensa con deshidratación y alteraciones electrolíticas que podrían requerir medicación antiemética y antidiarreica para su control,





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

además de medidas para restablecer el equilibrio hidroelectrolítico. En casos severos podría resultar necesario también reducir la dosis de cabazitaxel o retrasar el tratamiento.

La incidencia de reacciones gastrointestinales asociadas al producto tiende a ser mayor en pacientes que han recibido radioterapia.

Dado que se han reportado reacciones respiratorias graves y ocasionalmente fatales (como neumonía y embolia pulmonar) con el uso del cabazitaxel, se debe aconsejar a los pacientes comunicar de inmediato al médico si se presenta algún síntoma o manifestación inusual sugestiva de una disfunción respiratoria.

Durante el tratamiento con cabazitaxel se debe vigilar con frecuencia la función renal y usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal preexistente.

Usar con precaución y ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia severa el uso está contraindicado.

Dado que por su edad los pacientes geriátricos resultan particularmente propensos a los efectos adversos de los medicamentos por presentar una mayor probabilidad de limitaciones funcionales y/o depurativas que incrementan los riesgos en tal sentido, se recomienda extremar las precauciones al usar en ellos el producto.

La eficacia y seguridad del producto en menores de 18 años no han sido establecidas.

8.2. Embarazo

No aplicable. El producto no está indicado para uso en mujeres.

8.3. Lactancia

No aplicable. El producto no está indicado para uso en mujeres.

8.4. Fertilidad

Con base en el resultado de los estudios de toxicología en animales, el cabazitaxel podría afectar la fertilidad humana en pacientes masculinos con capacidad reproductiva.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

El tratamiento con cabazitaxel puede provocar vértigo, mareo, letargia y fatiga, lo cual podría comprometer la capacidad y/o habilidad para conducir vehículos u operar maquinarias. Los pacientes deben ser informados al respecto.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula y a otros taxanos.
Insuficiencia hepática severa.
Recuento de neutrófilos menor de 1.500/mm³.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Tras la administración de una dosis excesiva de cabazitaxel cabe esperar manifestaciones similares a las reportadas como reacciones adversas con el uso de las dosis terapéuticas usuales, aunque probablemente de mayor severidad. Se ha descrito la posibilidad de supresión de la médula ósea, alteraciones gastrointestinales severas y, en casos extremos, la muerte.

10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte, según necesidad. En casos severos, considerar la administración de un factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) para contrarrestar la neutropenia.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Intravenosa.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.
Antes de usar este producto, leer prospecto interno.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Abril de 2023

