

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cabazitaxel Accord 20 mg concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de concentrado contiene 20 mg de cabazitaxel.

Un vial de 3 ml de concentrado contiene 60 mg de cabazitaxel.

Excipiente con efecto conocido

El producto terminado contiene 395 mg/ml de etanol anhidro, y en consecuencia, cada vial de 3 ml contiene 1.185 mg etanol anhidro.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

El concentrado es una solución transparente, de incolora a amarillo claro a amarillo amarronado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cabazitaxel Accord 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 Accord debe estar limitado a unidades especializadas en la administración de citotóxicos y sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de quimioterapia anticancerígena. Debe disponerse de instalaciones y equipo para el tratamiento de reacciones graves de hipersensibilidad como hipotensión y broncoespasmo (ver sección 4.4).

Premedicación

La pauta de premedicación recomendada debe aplicarse al menos 30 minutos antes de cada administración de cabazitaxel, con los siguientes medicamentos intravenosos para mitigar el riesgo y la gravedad de la hipersensibilidad:

- antihistamínicos (dexclorfeniramina 5 mg o difenhidramina 25 mg o equivalente),
- corticoesteroides (dexametasona 8 mg o equivalente), y
- antagonistas H₂ (ranitidina o equivalente) (ver sección 4.4).

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

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

Posología

La dosis recomendada de cabazitaxel es de 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 Accord. Los datos en pacientes tratados con dosis por debajo de 20 mg/m² son limitados.

Uso concomitante de medicamentos

Se deben evitar los medicamentos concomitantes que sean 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 un 25 % en la dosis de cabazitaxel (ver secciones 4.4 y 4.5).

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 aspartato aminotransferasa (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 la 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.

Cabazitaxel Accord no debería administrarse 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 mayores de 65 años (ver también secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

Población pediátrica

No hay uso pertinente de cabazitaxel en la población pediátrica.

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

Forma de administración

Cabazitaxel Accord es para administrar por vía intravenosa.

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 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 (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 $< 10 \text{ g}/\text{dl}$ 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/neumonitis 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 los mismos, los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente, examinados inmediatamente, y tratados de manera apropiada. Se recomienda la interrupción del tratamiento con cabazitaxel hasta que el diagnóstico esté disponible. El uso temprano del tratamiento específico para cada situación podría ayudar a mejorar el estado del paciente. Se debe evaluar cuidadosamente el beneficio de la reanudación del tratamiento con cabazitaxel.

Riesgo de arritmias cardíacas

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

Este medicamento contiene 1185 mg de alcohol (etanol) en cada vial que equivale a 395 mg/ml. La cantidad en cada vial de este medicamento es equivalente a 30 ml de cerveza o 12 ml de vino.

Es poco probable que la cantidad de alcohol que contiene este medicamento tenga algún efecto perceptible en adultos o adolescentes, y sus efectos en niños es poco probable que sean perceptibles. Podría tener algunos efectos en niños pequeños, como por ejemplo somnolencia.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar el efecto de otros medicamentos. Consulte con su médico o farmacéutico si está tomando otros medicamentos.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Si tiene adicción al alcohol, consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Una dosis de 60 mg de este medicamento administrada a un adulto de 70 kg de peso causa la exposición a 17 mg/kg de etanol, que podría producir un aumento en la concentración de alcohol en sangre (CAS) de aproximadamente 2,8 mg/100 ml. Por ejemplo, para un adulto que bebe un vaso de vino o 500 ml de cerveza, la concentración de alcohol en sangre sería de, aproximadamente, 50 mg/100 ml.

Medida anticonceptiva

Los hombres deben utilizar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y durante los 4 meses posteriores a la finalización del tratamiento con cabazitaxel (ver sección 4.6).

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, valsartán, 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

Medida anticonceptiva

Debido al riesgo genotóxico de cabazitaxel (ver sección 5.3), los hombres deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 4 meses posteriores a la finalización del tratamiento con cabazitaxel.

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.

Cabazitaxel no está indicado para el uso en mujeres.

Lactancia

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado excreción de cabazitaxel y sus metabolitos en la leche (ver sección 5.3).

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 por un mecanismo aneugénico 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.

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

La influencia de cabazitaxel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada 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 en combinación con prednisona o prednisolona se evaluó en 3 estudios aleatorizados, abierto y controlados (TROPIC, PROSELICA y CARD) con un total de 1 092 pacientes con cáncer de próstata metastático resistente a la castración, que fueron tratados con 25 mg/m² de cabazitaxel, una vez cada 3 semanas. Los pacientes recibieron una mediana de 6 a 7 ciclos de cabazitaxel.

Las reacciones adversas de todos los grados más frecuentes fueron anemia (99,0%), leucopenia (93,0%), neutropenia (87,9%), trombocitopenia (41,1%), diarrea (42,1%), fatiga (25,0%) y astenia (15,4%). Las reacciones adversas de grado ≥ 3 más frecuentes que se produjeron en al menos el 5% de los pacientes fueron neutropenia (73,1%), leucopenia (59,5%), anemia (12,0%), neutropenia febril (8,0%) y diarrea (4,7%).

En pacientes tratados con cabazitaxel, la interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas ocurrió con frecuencias similares en los 3 estudios (18,3% en TROPIC, 19,5% en PROSELICA y 19,8% en CARD). Las reacciones adversas más frecuentes (> 1,0%) que dieron lugar a la interrupción de cabazitaxel fueron hematuria, fatiga y 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 del análisis combinado (n=092)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Todos los grados n (%)			Grado ≥ 3 n (%)
		Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	
Infecciones e infestaciones	Infección/sepsis neutropénica*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Shock séptico			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Celulitis			8 (0,7)	3 (0,3)
	Infección del tracto urinario		103 (9,4)		19 (1,7)
	Gripe		22 (2,0)		0
	Cistitis		22 (2,0)		2 (0,2)
	Infección de vías respiratorias altas		23 (2,1)		0
	Herpes zoster		14 (1,3)		0
	Candidiasis		11 (1,0)		0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia ^{a*}	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anemia ^a	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leucopenia ^a	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombocitopenia ^a	478 (44,1)			44 (4,1)
	Neutropenia febril		87 (8,0)		87 (8,0)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad			7 (0,6)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	192 (17,6)			11 (1,0)
	Deshidratación		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hiper glucemia		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hipopotasemia			8 (0,7)	2 (0,2)
Trastornos psiquiátricos	Insomnio		45 (4,1)		0
	Ansiedad		13 (1,2)		0
	Estado de confusión		12 (1,1)		2 (0,2)
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia		64 (5,9)		0
	Trastornos del gusto		56 (5,1)		0
	Neuropatía periférica		40 (3,7)		2 (0,2)
	Neuropatía sensorial periférica		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polineuropatía			9 (0,8)	2 (0,2)
	Parestesia		46 (4,2)		0
	Hipoestesia		18 (1,6)		1 (<0,1)
	Mareo		63 (5,8)		0
	Cefalea		56 (5,1)		1 (<0,1)
	Letargia		15 (1,4)		1 (<0,1)
	Ciática			9(0,8)	1 (<0,1)
Trastornos oculares	Conjuntivitis		11 (1,0)		0
	Aumento de la lacrimación		22 (2,0)		0
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus			7 (0,6)	0
	Vértigo		15 (1,4)		1 (<0,1)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Todos los grados n (%)			Grado ≥ 3 n (%)
		Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	
Infecciones e infestaciones	Infección/sepsis neutropénica*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Shock séptico			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Celulitis			8 (0,7)	3 (0,3)
	Infección del tracto urinario		103 (9,4)		19 (1,7)
	Gripe		22 (2,0)		0
	Cistitis		22 (2,0)		2 (0,2)
	Infección de vías respiratorias altas		23 (2,1)		0
	Herpes zoster		14 (1,3)		0
	Candidiasis		11 (1,0)		0
Trastornos cardíacos*	Fibrilación auricular		14 (1,3)		5 (0,5)
	Taquicardia		11 (1,0)		1 (<0,1)
Trastornos vasculares	Hipotensión		38 (3,5)		5 (0,5)
	Trombosis venosa profunda		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hipertensión		29 (2,7)		12 (1,1)
	Hipotensión ortostática			6 (0,5)	1 (<0,1)
	Sofoco		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Rubor			9 (0,8)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea		97 (8,9)		9 (0,8)
	Tos		79 (7,2)		0
	Dolor orofaríngeo		26 (2,4)		1 (<0,1)
	Neumonía		16 (2,4)		1,6 (1,5)
	Embolia pulmonar		30 (2,7)		23 (2,1)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	460 (42,1)	105 (9,6)		51 (4,7)
	Náuseas	347 (31,8)			14 (1,3)
	Vómitos	207 (19,0)			14 (1,3)
	Estreñimiento	202 (18,5)			8 (0,7)
	Dolor abdominal				15 (1,4)
	Dispepsia		53 (4,9)		0
	Dolor abdominal superior		46 (4,2)		1 (<0,1)
	Hemorroides		22 (2,0)		0
	Reflujo gastroesofágico		26 (2,4)		1 (0<0,1)
	Hemorragia rectal		14 (1,3)		4 (0,4)
	Sequedad de boca		19 (1,7)		2 (0,2)
	Distensión abdominal		14 (1,3)		1 (<0,1)
	Estomatitis		46 (4,2)		2 (0,2)
	Íleo*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Gastritis			10 (0,9)	0
	Colitis*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Perforación gastrointestinal			3 (0,3)	1 (<0,1)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Todos los grados n (%)			Grado ≥ 3 n (%)
		Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	
Infecciones e infestaciones	Infección/sepsis neutropénica*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Shock séptico			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Celulitis			8 (0,7)	3 (0,3)
	Infección del tracto urinario		103 (9,4)		19 (1,7)
	Gripe		22 (2,0)		0
	Cistitis		22 (2,0)		2 (0,2)
	Infección de vías respiratorias altas		23 (2,1)		0
	Herpes zoster		14 (1,3)		0
	Candidiasis		11 (1,0)		0
	Hemorragia gastrointestinal				2 (0,2)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia		80 (7,3)		0
	Sequedad de boca		23 (2,1)		0
	Eritema			8 (0,7)	0
	Trastornos de las uñas		18 (1,6)		0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	166 (15,2)			24 (2,2)
	Artralgia		88 (8,1)		9 (0,8)
	Dolor en extremidades		76 (7,0)		9 (0,8)
	Espasmos musculares		51 (4,7)		0
	Mialgia		40 (3,7)		2 (0,2)
	Dolor músculo esquelético de pecho		34 (3,1)		3 (0,3)
	Pérdida de fuerza muscular		31 (2,8)		1 (0,2)
	Dolor en el costado		17 (1,6)		5 (0,5)
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda		21 (1,9)		14 (1,3)
	Insuficiencia renal			8 (0,7)	6 (0,5)
	Disuria		52 (4,8)		0
	Cólico renal		14 (1,3)		2 (0,2)
	Hematuria	205 (18,8)			33 (3,0)
	Polaquiuria		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hidronefrosis		25 (2,3)		13 (1,2)
	Retención urinaria		36 (3,3)		4 (0,4)
	Incontinencia urinaria		22 (2,0)		0
	Obstrucción de uréteres			8 (0,7)	6 (0,5)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor pélvico		20 (1,8)		5 (0,5)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Todos los grados n (%)			Grado ≥ 3 n (%)
		Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	
Infecciones e infestaciones	Infección/sepsis neutropénica*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Shock séptico			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Celulitis			8 (0,7)	3 (0,3)
	Infección del tracto urinario		103 (9,4)		19 (1,7)
	Gripe		22 (2,0)		0
	Cistitis		22 (2,0)		2 (0,2)
	Infección de vías respiratorias altas		23 (2,1)		0
	Herpes zoster		14 (1,3)		0
	Candidiasis		11 (1,0)		0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	333 (30,5)			42 (3,8)
	Astenia	227 (20,8)			32 (2,9)
	Pirexia		90 (8,2)		5 (0,5)
	Edema periférico		96 (8,8)		2 (0,2)
	Inflamación de mucosas		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Dolor		36 (3,3)		7 (0,6)
	Dolor torácico		11 (1,0)		2 (0,2)
	Edema			8 (0,7)	1 (<0,1)
	Escalofríos		12 (1,1)		0
	Malestar general		21 (1,9)		0
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso		81 (7,4)		0
	Aumento de la aspartato aminotransferasa		13 (1,2)		1 (<0,1)
	Aumento de las transaminasas			7 (0,6)	1 (0<0,1)

^a basado en valores de laboratorio

* ver detalles en la sección siguiente

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia y acontecimientos clínicos asociados

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

La incidencia de neutropenia grado ≥ 3 , según los datos de laboratorio varió según el uso de G-CSF del 44,7% al 76,7% con la incidencia más baja informada cuando se utilizó profilaxis con G-CSF. De manera similar, la incidencia de neutropenia febril de grado ≥ 3 osciló entre el 3,2% y el 8,6%.

Se notificaron complicaciones neutropénicas (que incluyen neutropenia febril, infección/sepsis neutropénica y colitis neutropénica) que en algunos casos tuvieron un desenlace fatal, en el 4,0% de los pacientes cuando se utilizó profilaxis primaria con G-CSF, y en el 12,8% de los pacientes en caso contrario.

Trastornos cardíacos y arritmias

En el análisis combinado, se notificaron eventos cardíacos en el 5,5% de los pacientes, de los cuales el 1,1% tuvieron arritmias cardíacas grado ≥ 3 . La incidencia de taquicardia fue de 1,0 %, de los cuales menos del 0,1% fueron de grado ≥ 3 . La incidencia de fibrilación auricular fue de 1,3 %. Los acontecimientos de insuficiencia cardíaca fueron notificados para 2 pacientes (0,2%), uno de los

cuales resultó en desenlace fatal. Un paciente del grupo cabazitaxel falleció por insuficiencia cardiaca. Se notificó fibrilación ventricular fatal en 1 paciente (0,3%), y parada cardiaca en 3 pacientes (0,5%). Ninguno fue considerado por el investigador como relacionado.

Hematuria

En el análisis combinado, la frecuencia de hematuria en todos los grados fue de 18,8% con 25 mg/m² (ver sección 5.1). Cuando se documentaron las causas de confusión, como progresión de la enfermedad, instrumentación, infección o tratamiento con anticoagulante /AINE/ácido acetilsalicílico se identificaron en casi la mitad de los casos.

Otras anomalías de laboratorio

En el análisis combinado, la incidencia de anemia grado ≥ 3 , aumento de AST, ALT y bilirrubina, basada en las anomalías de laboratorio, fue del 12,0%, 1,3%, 1,0% y 0,5%, respectivamente.

Trastornos gastrointestinales

Se ha observado colitis (incluyendo enterocolitis y enterocolitis neutropénica) y gastritis. También se ha notificado hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal e íleo (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/neumonitis 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

De entre los 1 092 pacientes tratados con cabazitaxel 25 mg/m² en los estudios para cáncer de próstata, 755 pacientes tenían 65 años o más incluyendo 238 pacientes de más de 75 años.

Se notificaron las siguientes reacciones adversas no hematológicas en porcentajes $\geq 5\%$ más altos en pacientes de 65 años o más, en comparación con los pacientes más jóvenes: fatiga (33,5% frente a 23,7%), astenia (23,7% frente a 14,2%), estreñimiento (20,4% frente a 14,2%) y disnea (10,3% frente a 5,6%) respectivamente. La neutropenia (90,9% frente a 81,2%) y trombocitopenia (48,8% frente a 36,1%) fueron también un 5% más altos en pacientes de 65 años de edad o más comparado con pacientes más jóvenes. La neutropenia y la neutropenia febril grado ≥ 3 se notificaron con las tasas de diferencia más altas entre ambos grupos de edad (respectivamente un 14% y un 4% más en pacientes ≥ 65 años en comparación con pacientes <65 años) (ver secciones 4.2 y 4.4).

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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

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/m^2 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/m^2 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 $>10 \text{ g/dl}$, creatinina $<1,5 \times \text{LNS}$, bilirrubina total $<1 \times \text{LNS}$, AST y ALT $<1,5 \times \text{LNS}$.

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% Caucásica, 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).

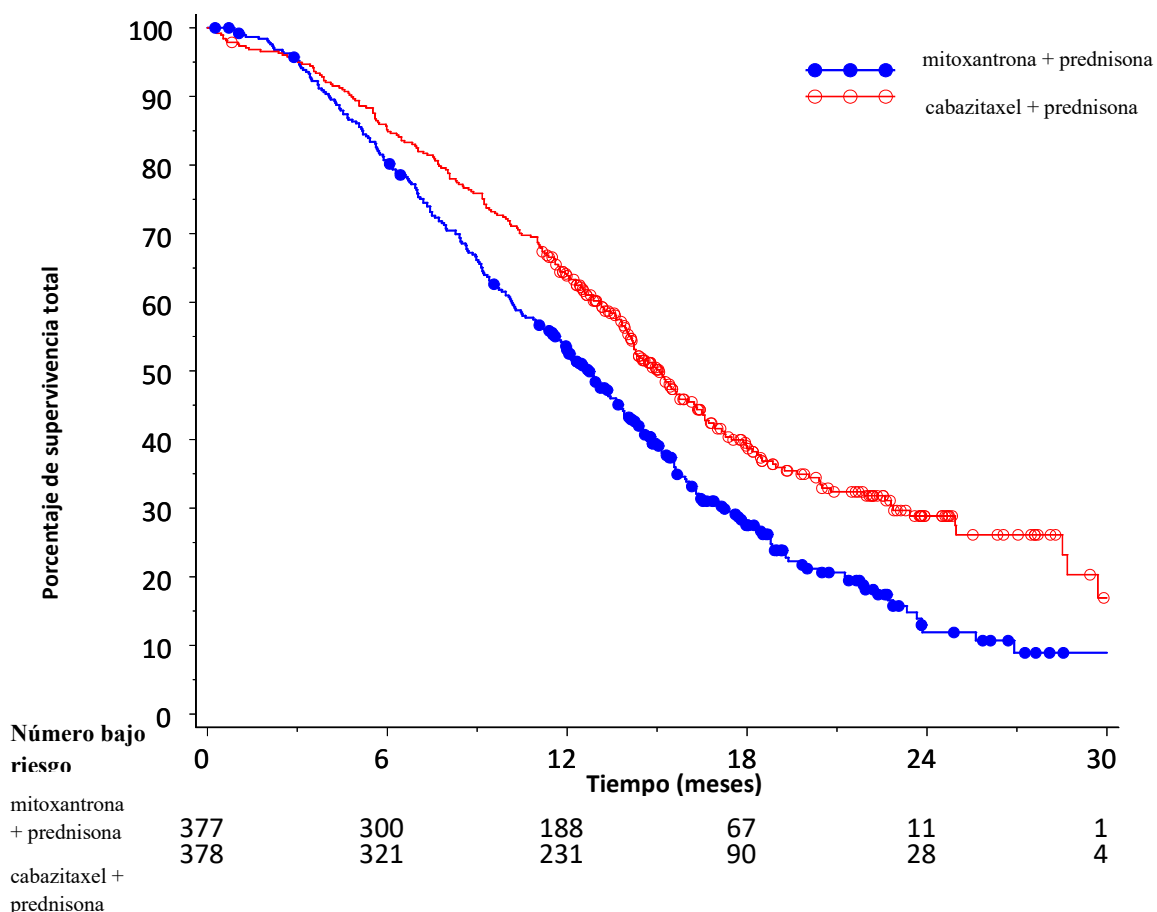
Un subgrupo de 59 pacientes recibieron dosis acumulativas de docetaxel < 225 mg/m² (29 pacientes en el brazo cabazitaxel, 30 pacientes en el brazo mitoxantrona). No hubo diferencias significativas en la supervivencia global en este grupo de pacientes (HR (95% IC) 0,96 (0,49-1,86)).

Tabla 3: Eficacia de cabazitaxel en el estudio EFC6193 en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico 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	

¹ HR 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

a La 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%)

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
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 \geq 3	41,8	73,3
Anemia grado \geq 3	9,9	13,7
Trombocitopenia grado \geq 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 \geq 3 con una incidencia mayor del 5%

c Basado en valores de laboratorio

En un estudio de fase IV prospectivo, multinacional, aleatorizado, controlado con comparador activo y abierto (estudio LPS14201/CARD), 255 pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm), tratados previamente en cualquier orden con un régimen que contiene docetaxel y con un agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR (abiraterona o enzalutamida, con progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses posteriores al inicio del tratamiento), se aleatorizaron para recibir 25 mg/m² de cabazitaxel cada 3 semanas más prednisona/prednisolona 10 mg al día (n=129) o agentes diana a AR (abiraterona 1 000 mg una vez al día más prednisona/prednisolona 5 mg dos veces al día o enzalutamida 160 mg una vez al día) (n=126). La variable primaria fue la supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr) según la definición del Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2). Las variables secundarias incluyeron la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión, la respuesta del PSA y la respuesta tumoral. Las características demográficas y de la enfermedad se equilibraron entre los brazos de tratamiento. Al inicio, la mediana de edad general era de 70 años, el 95% de los pacientes tenía un ECOG PS de 0 a 1 y la mediana de la puntuación de Gleason era de 8. El sesenta y uno por ciento (61%) de los pacientes habían recibido tratamiento previo con un agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR después de docetaxel previo.

El estudio cumplió su criterio de variable primaria: la SLPr fue significativamente más prolongada con cabazitaxel en comparación con el agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR (8,0 meses frente a 3,7 respectivamente), con una reducción del 46% en el riesgo de progresión radiográfica en comparación con el agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR (ver tabla 6 y figura 2).

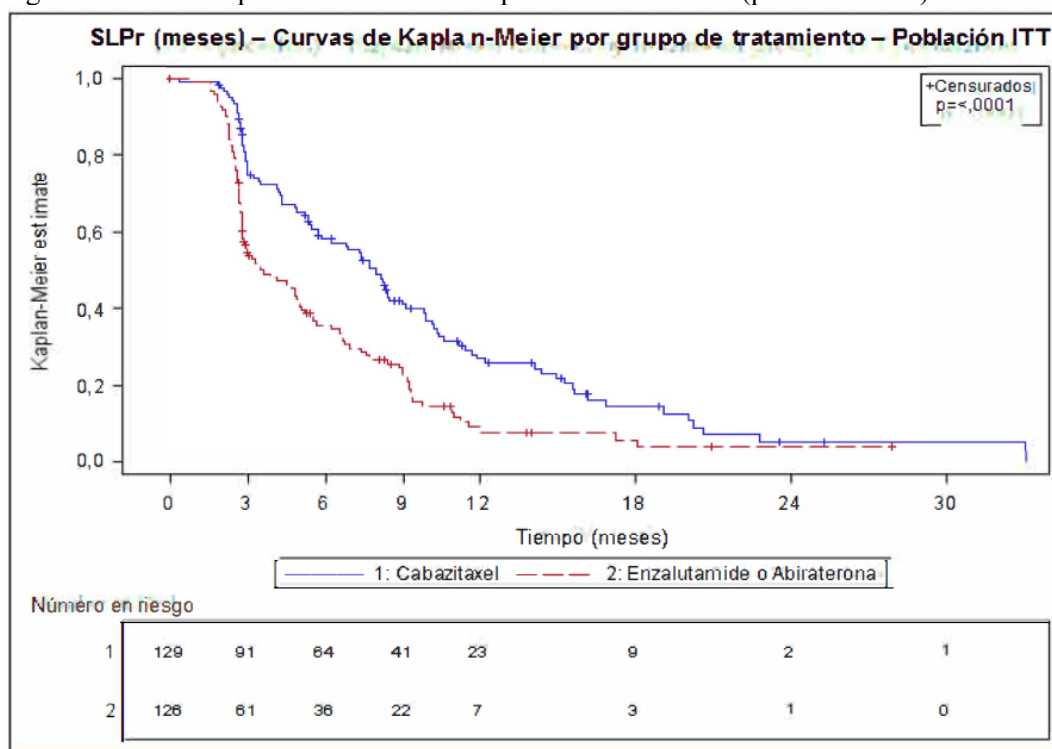
Tabla 6 - Eficacia de cabazitaxel en el estudio CARD en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (análisis por intención de tratar) - Supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr)

Cabazitaxel + prednisona/prednisolona + G-CSF	Agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR: Abiraterona + prednisona/prednisolona or Enzalutamide
n=129	n=126

Número de eventos en la fecha de corte de los datos (%)	95 (73,6%)	101 (80,2%)
Mediana SLPr (meses) (95% IC)	8,0 (5,7 a 9,2)	3,7 (2,8 a 5,1)
Razón de Riesgos (HR) (95% IC)	0,54 (0,40 a 0,73)	
Valor p ¹	< 0,0001	

¹ Test de orden logarítmico estratificado, umbral de significación 0,05

Figura 2 – Variable primaria: Curva de Kaplan-Meier de SLPr (población ITT)



Las marcas en las gráficas indican datos censurados

Los análisis de subgrupos planificados para la SLPr basados en factores de estratificación en la aleatorización arrojaron una razón de riesgos (hazard ratio) de 0,61 (IC del 95%: 0,39 a 0,96) en pacientes que recibieron un agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR antes de docetaxel y una razón de riesgos de 0,48 (IC del 95%: 0,32 a 0,70) en pacientes que recibieron antes un agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR después de docetaxel.

Cabazitaxel fue estadísticamente superior a los comparadores dirigidos contra el receptor androgénico (AR) para cada uno de las variables secundarias clave con valor alfa, incluida la supervivencia global (13,6 meses para el brazo de cabazitaxel frente a 11,0 meses para el brazo del agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR, HR 0,64, IC del 95%: 0,46 a 0,89; p = 0,008), supervivencia libre de progresión (4,4 meses para el brazo de cabazitaxel frente a 2,7 meses para el brazo del agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR, HR 0,52; IC del 95%: 0,40 a 0,68), respuesta de PSA confirmada (36,3% para el brazo de cabazitaxel frente a 14,3% para el brazo del agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR, p = 0,0003) y mejor respuesta tumoral (36,5% para el brazo de cabazitaxel frente a 11,5% para el brazo del agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR, p = 0,004).

El perfil de seguridad de cabazitaxel 25 mg/m² observado en el estudio CARD fue en general consistente con el observado en los estudios TROPIC y PROSELICA (ver sección 4.8). La incidencia de eventos adversos de grado ≥ 3 fue del 53,2% en el brazo de cabazitaxel frente al 46,0% en el brazo de agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR. La incidencia de eventos adversos graves de grado ≥ 3 fue del 31,7% en el brazo de cabazitaxel frente al 37,1% en el brazo de agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR. La incidencia de pacientes que interrumpieron

permanentemente el tratamiento del estudio debido a eventos adversos fue del 19,8% en el brazo de cabazitaxel frente al 8,1% en el brazo del agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR. La incidencia de pacientes que tuvieron un evento adverso que condujo a la muerte fue del 5,6% en el brazo de cabazitaxel frente al 10,5% en el brazo del agente diana dirigido contra el receptor antiandrogénico AR.

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 pediátrica).

Cabazitaxel se evaluó en un estudio multicéntrico, abierto de Fase 1/2 completado con un total de 39 pacientes pediátrico (de 4 a 18 años de edad para la fase 1 del estudio y de 3 a 16 años para la fase 2 del estudio). La fase 2 no demostró la eficacia de cabazitaxel como agente único en la población pediátrica con glioma pontino intrínseco difuso (GPID) recurrente o refractario y glioma de alto grado (GAG) tratados a 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-17 β -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 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 a 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 Accord 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 intravenosa única 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 el test 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. Estos resultados de genotoxicidad (por un mecanismo aneugénico) son inherentes a la actividad farmacológica del compuesto (inhibición de la despolimerización de tubulina).

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 embriofetal 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

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 medicamento no utilizado).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polisorbato 80
Ácido cítrico
Etanol anhidro

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto 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

Vial sin abrir

3 años.

Después de la apertura del vial

Cada vial es para un solo uso, y debe utilizarse inmediatamente después de abrirse. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

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 (15°C - 30°C) incluyendo el tiempo de perfusión de 1 hora y durante 48 horas en condiciones refrigeradas (incluyendo el tiempo de perfusión de 1 hora). 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 superar las 24 h a 2°C - 8°C, a menos que la dilución se haya realizado condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones de temperatura especiales para su conservación. Conservar en el envase original para proteger 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

3 ml de concentrado en un vial tubular de vidrio transparente (tipo I) de 6 ml cerrado con un tapón de caucho siliconado (tipo I) de color gris recubierto con lámina de teflón y sellado con una cápsula de aluminio cubierta con una tapa *flip-off* de plástico de color violeta.

Cada envase contiene un vial de uso único.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cabazitaxel sólo debe ser preparado y administrado por personal entrenado en el manejo de agentes citotóxicos. Las trabajadoras embarazadas no deben manipular el medicamento. Como para cualquier otro agente antineoplásico, se debe actuar con precaución cuando se manejan y preparan soluciones de cabazitaxel, teniendo en cuenta el uso de dispositivos de seguridad, equipo de protección personal (por ej. guantes) y procedimientos de preparación. Si cabazitaxel, 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.

Preparación para la administración intravenosa

NUNCA usar este medicamento otros que contengan cabazitaxel en concentraciones diferentes. Cabazitaxel Accord contiene 20 mg/ml de cabazitaxel (volumen administrable de al menos 3 ml). Cada vial es de uso único, y debe utilizarse de inmediato. Toda solución que quede sin usar debe desecharse. Puede necesitarse más de un vial de Cabazitaxel Accord para administrar la dosis recetada.

El proceso de dilución para preparar la solución para perfusión debe realizarse de forma aséptica.

Preparación de la solución para perfusión

Paso 1

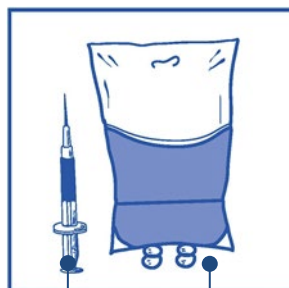
De forma aséptica extraer el volumen necesario del vial de Cabazitaxel Accord (que contiene 20 mg/ml de cabazitaxel) utilizando una jeringa graduada provista de una aguja fija. Como ejemplo, una dosis de 45 mg de cabazitaxel requeriría 2,25 ml de Cabazitaxel Accord.



Concentrado 20 mg/ml

Paso 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.

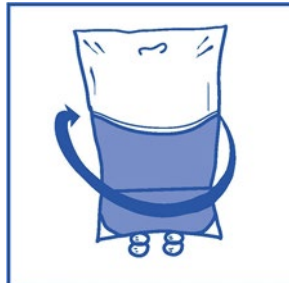


Cantidad requerida de concentrado

Solución de glucosa al 5% o solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión

Paso 3

Sacar la jeringa y mezclar el contenido de la bolsa o botella de perfusión manualmente, mediante movimiento de balanceo. La solución para perfusión es transparente e incolora.



Paso 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.

Cabazitaxel 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta,
Barcelona, 08039, España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1448/001

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

Fecha de la primera autorización: 28 agosto 2020

Fecha de la última renovación: 6 junio 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

24/05/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
Barcelona, 08040, España

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Lutomska 50, Pabianice,
95-200, Polonia

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Grecia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 quater, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias de acuerdo con la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización posterior del PGR.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o

como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cabazitaxel Accord 20 mg concentrado para solución para perfusión
cabazitaxel

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un ml contiene 20 mg de cabazitaxel.
Un vial de 3 ml contiene 60 mg de cabazitaxel.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene
Polisorbato 80
Ácido cítrico
Etanol

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión.
60 mg/3 ml
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo y único uso.
Vía intravenosa tras su dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

CITOTÓXICO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Leer el prospecto para la caducidad de la solución diluida.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta,
Barcelona, 08039, España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1448/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Cabazitaxel Accord 20 mg concentrado estéril
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

60 mg/3 ml

6. OTROS

CITOTÓXICO

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión cabazitaxel

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermera.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermera, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Cabazitaxel Accord y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Cabazitaxel Accord
3. Cómo usar Cabazitaxel Accord
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cabazitaxel Accord
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Cabazitaxel Accord y para qué se utiliza

El nombre de su medicamento es Cabazitaxel Accord. Su denominación común es cabazitaxel. Pertenecen a un grupo de medicamentos denominado “taxanos”, utilizados para tratar cánceres.

Cabazitaxel Accord se utiliza para el tratamiento del cáncer de próstata que ha progresado después de haber recibido otra quimioterapia. Actúa deteniendo el crecimiento de las células y su multiplicación.

Como parte de su tratamiento, tomará también cada día un corticoesteroide (prednisona o prednisolona), por vía oral. Pida información a su médico sobre este otro medicamento.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Cabazitaxel Accord

No use Cabazitaxel Accord

- si es alérgico (hipersensible) a cabazitaxel, a otros taxanos, al polisorbato 80 o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6),
- si el número de sus glóbulos blancos es muy bajo (número de neutrófilos menor o igual a $1.500/\text{mm}^3$),
- si tiene problemas graves de hígado,
- si recientemente ha sido o va a ser vacunado contra la fiebre amarilla.

No debe recibir Cabazitaxel Accord si le sucede alguna de las circunstancias anteriores. Si no está seguro, consulte a su médico antes de recibir Cabazitaxel Accord.

Advertencias y precauciones

Antes de iniciar el tratamiento con Cabazitaxel Accord, le harán análisis de sangre para comprobar que tiene suficientes células sanguíneas y que sus riñones e hígado funcionan adecuadamente para recibir Cabazitaxel Accord.

Informe a su médico inmediatamente si:

- tiene fiebre. Durante el tratamiento con Cabazitaxel Accord es más probable que se reduzca el número de sus glóbulos blancos. El médico controlará su sangre y su estado general para detectar signos de infecciones. Podría administrarle otros medicamentos para mantener el

número de sus células sanguíneas. Las personas con recuentos celulares bajos pueden desarrollar infecciones que pueden poner en peligro la vida. El primer signo de infección podría ser fiebre, por lo que si tiene fiebre, informe a su médico inmediatamente.

- alguna vez ha tenido cualquier alergia. Durante el tratamiento con Cabazitaxel Accord pueden producirse reacciones alérgicas graves.
- tiene diarrea grave o duradera, se siente mal (náuseas) o está mal (vómitos). Cualquiera de estas situaciones puede producir deshidratación grave. Su médico tendría que ponerle un tratamiento.
- tiene sensación de insensibilidad, hormigueo, ardor o disminución de las sensaciones en manos y pies.
- tiene algún problema de sangrado en el intestino o tiene cambios en el color de sus heces o dolor de estómago. Si el sangrado o el dolor es grave, su médico interrumpirá su tratamiento con Cabazitaxel Accord. Esto es porque Cabazitaxel Accord podría incrementar el riesgo de sangrado o desarrollo de perforaciones en la pared intestinal.
- tiene problemas de riñón.
- tiene piel y ojos amarillentos, orina oscura, náuseas intensas (sensación de malestar) o vómitos, ya que pueden ser signos o síntomas de problemas hepáticos.
- nota que el volumen de su orina aumenta o disminuye significativamente.
- tiene sangre en su orina.

Si le sucede cualquiera de las circunstancias anteriores, informe a su médico inmediatamente. Su médico podría reducir la dosis de Cabazitaxel Accord o interrumpir el tratamiento.

Uso de Cabazitaxel Accord con otros medicamentos

Informe a su médico, farmacéutico o enfermera si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Esto se debe a que algunos medicamentos pueden afectar la eficacia de Cabazitaxel Accord o Cabazitaxel Accord puede afectar la eficacia de otros medicamentos. Estos medicamentos incluyen los siguientes:

- ketoconazol, rifampicina (para infecciones);
- carbamazepina, fenobarbital o fenitoína (para convulsiones);
- Hierba de San Juan o hipérico (*Hypericum perforatum*) (planta medicinal utilizada para tratar la depresión y otros problemas);
- estatinas (tales como simvastatina, lovastatina, atorvastatina, rosuvastatina, o pravastatina) (para reducir el colesterol en su sangre);
- valsartan (para la hipertensión);
- repaglinida (para la diabetes).

Mientras esté en tratamiento con Cabazitaxel Accord, consulte con su médico antes de vacunarse.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Cabazitaxel Accord no está indicado para el uso en mujeres.

Use preservativos en sus relaciones sexuales si su pareja está o pudiera estar embarazada. Cabazitaxel Accord podría estar presente en su semen y puede afectar al feto. Se recomienda no engendrar un hijo durante y hasta 4 meses después del tratamiento y solicitar información sobre la conservación del esperma antes del tratamiento, ya que Cabazitaxel Accord podría alterar la fertilidad masculina.

Conducción y uso de máquinas

Durante el tratamiento con este medicamento podría sentirse cansado o mareado. Si esto sucede, no conduzca ni use herramientas o máquinas hasta que se sienta mejor.

Cabazitaxel Accord contiene etanol (alcohol)

Este medicamento contiene 1185 mg de alcohol (etanol) en cada vial que equivale a 395 mg/ml. La cantidad en cada vial de este medicamento es equivalente a 30 ml de cerveza o 12 ml de vino. Es poco probable que la cantidad de alcohol que contiene este medicamento tenga algún efecto perceptible en adultos o adolescentes, y sus efectos en niños es poco probable que sean perceptibles. Podría tener algunos efectos en niños pequeños, como por ejemplo somnolencia. La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar el efecto de otros medicamentos. Consulte con su médico o farmacéutico si está tomando otros medicamentos. Si está embarazada o en periodo de lactancia, consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento. Si tiene adicción al alcohol, consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

3. Cómo usar Cabazitaxel Accord

Instrucciones de uso

Antes de recibir Cabazitaxel Accord le administrarán medicamentos antialérgicos para reducir el riesgo de reacciones alérgicas.

- Cabazitaxel Accord será administrado por un médico o una enfermera.
- Cabazitaxel Accord debe prepararse (diluirse) antes de administrarse. Con este prospecto se proporciona información práctica para la manipulación y administración de Cabazitaxel Accord para médicos, enfermeras y farmacéuticos.
- Cabazitaxel Accord se administrará en el hospital mediante un gotero (perfusión) en una de sus venas (vía intravenosa) durante aproximadamente 1 hora.
- Como parte de su tratamiento, tomará también un medicamento corticoesteroide (prednisona o prednisolona) por vía oral todos los días.

Cuánto y con qué frecuencia se administra

- La dosis habitual depende de su área de superficie corporal. Su médico calculará su área de superficie corporal en metros cuadrados (m²) y decidirá la dosis que debe recibir.
- Habitualmente recibirá una perfusión cada 3 semanas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermera.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Su médico comentará esto con usted y le explicará los riesgos y los beneficios potenciales de su tratamiento.

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

- fiebre (temperatura alta). Esto es frecuente (podría afectar a hasta de 1 de cada 10 personas).
- pérdida grave de fluidos corporales (deshidratación). Esto es frecuente (podría afectar hasta 1 de cada 10 personas). Esto puede ocurrir si tiene diarrea grave o duradera, o fiebre, o si ha estado vomitando.
- dolor de estómago grave o dolor de estómago que no se resuelve. Esto puede suceder si usted tiene una perforación en el estómago, esófago, intestino (perforación gastrointestinal). Esto puede causar la muerte.

Si le sucede alguna de las circunstancias anteriores, comuníquelo inmediatamente a su médico.

Otros efectos adversos incluyen:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- reducción del número de células sanguíneas rojas (anemia), o blancas (que son importantes para combatir las infecciones)
- reducción del número de plaquetas (lo cual resulta en un aumento del riesgo de tener hemorragias)
- pérdida de apetito (anorexia)
- molestias de estómago, incluyendo náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento
- dolor de espalda
- sangre en la orina
- cansancio, debilidad o falta de energía.

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- alteración del gusto
- respiración entrecortada
- tos
- dolor abdominal
- pérdida de cabello a corto plazo (en la mayoría de los casos el pelo vuelve a crecer con normalidad)
- dolor de las articulaciones
- infección del tracto urinario
- escasez de glóbulos blancos asociada con fiebre e infecciones
- sensación de insensibilidad, hormigueo, ardor o disminución de las sensaciones en manos y pies
- mareo
- dolor de cabeza
- aumento o disminución de la tensión arterial
- malestar de estómago, ardor de estómago o eructos
- dolor de estómago
- hemorroides
- espasmos musculares
- orinar con frecuencia o con dolor
- incontinencia urinaria
- problemas o alteración de los riñones
- úlceras en la boca o en los labios
- infecciones o riesgo de infecciones
- nivel de azúcar en sangre elevado
- insomnio
- confusión mental
- sensación de ansiedad
- sensación rara o pérdida de sensación o dolor en manos y pies
- problemas de equilibrio
- latidos rápidos o irregulares del corazón
- coágulos de sangre en las piernas o en el pulmón
- sensación de sofoco en la piel
- dolor de boca o garganta
- hemorragia rectal
- molestias, trastornos, debilidad o dolores musculares
- inflamación de pies o piernas
- escalofríos
- trastornos en las uñas (cambio de color en sus uñas; las uñas se podrían desprender).

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- nivel de potasio en sangre bajo
- zumbidos en los oídos
- sensación de calor en la piel
- piel enrojecida

- inflamación de la vejiga, que puede ocurrir cuando su vejiga ha estado previamente expuesta a radioterapia (cistitis debida a fenómenos de recuerdo de radiación).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- enfermedad pulmonar intersticial (inflamación de los pulmones causando tos y dificultad para respirar).

Comunicación de efectos adversos:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Cabazitaxel Accord

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones de temperatura especiales para su conservación. Conservar en el envase original para proteger de la luz.

Después de la apertura del vial

Cada vial es para un solo uso, y debe utilizarse inmediatamente después de abrirse. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

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 (15°C - 30°C) incluyendo el tiempo de perfusión de 1 hora y durante 48 horas en condiciones refrigeradas incluyendo el tiempo de perfusión de 1 hora.

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 superar las 24 h a 2°C - 8°C, a menos que la dilución se haya realizado condiciones asépticas controladas y validadas.

Eliminación

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. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Cabazitaxel Accord

El principio activo es cabazitaxel. Un ml de concentrado contiene 20 mg de cabazitaxel. Cada vial de 3 ml de concentrado contiene 60 mg de cabazitaxel.

Los demás componentes son polisorbato 80, ácido cítrico y etanol anhidro (ver sección 2 “Cabazitaxel Accord contiene alcohol”).

Aspecto de Cabazitaxel Accord y contenido del envase

Cabazitaxel Accord es un concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

El concentrado es una solución transparente, de incolora a amarillo claro a amarillo amarronado.

Se presenta como un vial de uso único de vidrio transparente de 6ml con un volumen administrable de 3 ml de concentrado.

Tamaño de envase:

Cada caja contiene un vial para un solo uso.

Titular de la autorización de comercialización

Accord Healthcare S.L.U
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª planta, Barcelona,
08039 Barcelona, España

Responsable de la fabricación

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
Barcelona, 08040, España

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Lutomska 50, Pabianice, 95-200
Polonia

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Grecia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 74 88 821

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

La siguiente información está destinada únicamente a profesionales sanitarios.

INFORMACIÓN PRÁCTICA PARA MÉDICOS O PROFESIONALES SANITARIOS SOBRE LA PREPARACIÓN, ADMINISTRACIÓN Y MANIPULACIÓN DE CABAZITAXEL ACCORD 20 mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Esta información complementa las secciones 3 y 5 para el usuario.

Es importante que lea el contenido completo de este procedimiento antes de preparar la solución para perfusión.

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los utilizados para las diluciones.

Periodo de validez y precauciones especiales de conservación

Para el envase de Cabazitaxel Accord 20 mg concentrado para solución para perfusión

Este medicamento no requiere condiciones de temperatura especiales para su conservación.

Conservar en el envase original para proteger de la luz.

Después de la apertura del vial

Cada vial es para un solo uso, y debe utilizarse inmediatamente después de abrirse. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

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 (15°C - 30°C) incluyendo el tiempo de perfusión de 1 hora y durante 48 horas en condiciones refrigeradas incluyendo el tiempo de perfusión de 1 hora.

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 superar las 24 h a 2°C - 8°C, a menos que la dilución se haya realizado condiciones asépticas controladas y validadas.

Precauciones de preparación y administración

Al igual que otros agentes antineoplásicos, debe actuarse con precaución durante la preparación y administración de las soluciones de Cabazitaxel Accord, teniendo en cuenta el uso de dispositivos de seguridad, equipo de protección personal (por ej. guantes) y procedimientos de preparación.

Si en cualquiera de las etapas de preparación, Cabazitaxel Accord entrara en contacto con la piel, lavar inmediatamente y minuciosamente con agua y jabón. Si entrara en contacto con membranas mucosas, lavar inmediata y minuciosamente con agua.

Cabazitaxel Accord sólo debe ser preparado y administrado por personal entrenado en el manejo de agentes citotóxicos. Las trabajadoras embarazadas no deben manipularlo.

Pasos de preparación

NUNCA usar con otros medicamentos que contengan cabazitaxel en concentraciones diferentes. Cabazitaxel Accord contiene 20 mg/ml de cabazitaxel (volumen administrable de al menos 3 ml).

Cada vial es de uso único, y debe utilizarse de inmediato. Toda solución que quede sin usar debe desecharse. Puede necesitarse más de un vial de Cabazitaxel Accord para administrar la dosis recetada.

El proceso de dilución para preparar la solución para perfusión debe realizarse de forma aséptica.

Preparación de la solución para perfusión

Paso 1

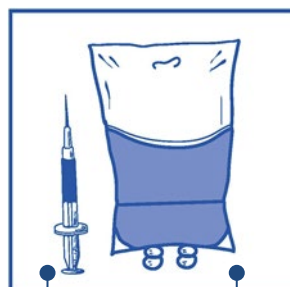
De forma aséptica extraer el volumen necesario del vial de Cabazitaxel Accord (que contiene 20 mg/ml of cabazitaxel) utilizando una jeringa graduada provista de una aguja fija. Como ejemplo, una dosis de 45 mg de cabazitaxel requeriría 2,25 ml de Cabazitaxel Accord.



Concentrado 20 mg/ml

Paso 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.

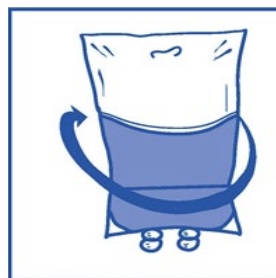


Cantidad requerida de concentrado

Solución de glucosa al 5% o solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión

Paso 3

Sacar la jeringa y mezclar el contenido de la bolsa o botella de perfusión manualmente, mediante movimiento de balanceo. La solución para perfusión es transparente e incolora



Paso 4

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



La solución para perfusión debe utilizarse inmediatamente. Consulte la secciones sobre **periodo de validez y precauciones especiales de conservación** previas.

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.

Método de administración

Cabazitaxel Accord se administra en perfusión durante 1 hora.

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 la solución para perfusión.