



**LOTAVEN<sup>®</sup>**  
**CABAZITAXEL (Como Cabazitaxel solvato de acetato de etilo) 60 mg/1,5 ml SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION IV**  
 Venta bajo receta archivada - Industria Argentina  
 Solución concentrada - REQUIERE 2 DILUCIONES  
 Infusión I.V. - SÓLO DESPUÉS DE LA SEGUNDA DILUCIÓN

**Composición:**  
 Cada frasco-ampolla de solución concentrada contiene:

CABAZITAXEL (Como Cabazitaxel solvato de acetato de etilo)	60 mg;
POLISORBATO 80	1,650 g
ETANOL ABSOLUTO	<1,5% P/V
ACIDO CITRICO ANHIDRO	1,5 mg
<b>Cada frasco ampolla de diluyente para la primera dilución contiene:</b>	
ETANOL ABSOLUTO	0,73 mL
AGUA DESTILADA ESTERIL c.s.p.	4,50 mL

Tanto el frasco ampolla de solución concentrada, como el frasco ampolla con diluyente, contienen un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación.

Cada frasco ampolla con Lotaven contiene 60 mg de Cabazitaxel en 1,5 ml de volumen nominal (volumen de llenado: 1,83 ml con 73,2 mg de Cabazitaxel). Este sobrellenado garantiza que, luego de la dilución con el contenido total del diluyente contenido en el frasco ampolla, hay un volumen de premezcla mínimo extraíble de 6 ml; conteniendo 10mg/ml de Lotaven, que corresponde al valor declarado de 60 mg/frasco ampolla.

El volumen de llenado de 5,67 ml garantiza que, luego del agregado del contenido total del diluyente contenido en el frasco ampolla al contenido del frasco ampolla con Lotaven 60 mg solución concentrada, la concentración de la solución premezcla es de 10mg/ml.

**Acción terapéutica:**  
 Agente antineoplásico (Taxano)  
**Código ATC:** L01CD04

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS**  
 Lotaven en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastático hormono-resistente, tratados anteriormente con una pauta terapéutica conteniendo docetaxel.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**  
**Propiedades farmacodinámicas**  
**Mrup farmacoterapéutico:** Agentes antineoplásicos, Taxanos.

**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 trasplantados en ratones. Cabazitaxel es activo en tumores sensibles a docetaxel. Además, cabazitaxel demostró actividad en modelos tumorales insensibles a la quimioterapia incluyendo docetaxel.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**  
 El uso de Lotaven 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

**Premedicación:**  
 El régimen de premedicación recomendado debe aplicarse al menos 30 minutos antes de cada administración de Lotaven, con los siguientes medicamentos intravenosos para mitigar el riesgo y la gravedad de la hipersensibilidad: antihistamínicos (dexclorfeniramina 5 mg o difenhidramina 25 mg o equivalente), Corticosteroides (dexametasona 8 mg o equivalente), y con Antagonistas H2 (ranitidina o equivalente). Se recomienda profilaxis antiemética y puede administrarse oralmente o intravenosamente, según se necesite. A lo largo del tratamiento, debe asegurarse la adecuada hidratación del paciente, para prevenir complicaciones como la insuficiencia renal.

**Posología:**  
 La dosis recomendada de Lotaven es 25 mg/m<sup>2</sup> 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)):

Reacciones adversas	Modificación de la dosis
Neutropenia prolongada grado ≥ 3 (más de 1 semana) a pesar del tratamiento.	Retrasar el tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea > 1.500 células/mm <sup>3</sup> , a continuación, reducir la dosis de Lotaven a 20 mg/m <sup>2</sup> .
Neutropenia febril o infección Neutropénica	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución, y hasta que el recuento de neutrófilos sea > 1.500 células/mm <sup>3</sup> , a continuación, reducir la dosis de Lotaven a 20 mg/m <sup>2</sup> .
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 <sup>2</sup> a 20 mg/m <sup>2</sup> .
Neropatía periférica grado ≥ 2	Retrasar el tratamiento hasta mejoría, a continuación, reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m <sup>2</sup> a 20 mg/m <sup>2</sup>

El tratamiento debe discontinuarse si un paciente continúa experimentando cualquiera de las anteriores reacciones con 20 mg/m<sup>2</sup>.

**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 ≤ 1,5 x límite normal superior (LNS) o AST >1,5 x LNS) debe reducirse la dosis de cabazitaxel a 20 mg/ m<sup>2</sup>. La administración de cabazitaxel a pacientes con insuficiencia hepática leve debe realizarse con precaución y con una vigilancia estrecha de seguridad. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total >1,5 a ≤3,0 x LNS), la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 15 mg/ m<sup>2</sup>. Si el tratamiento está previsto en pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis de cabazitaxel no debe exceder 15 mg/ m<sup>2</sup>. Sin embargo, los datos de eficacia disponibles a esta dosis son limitados. No debe administrarse cabazitaxel a pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 x LNS).

***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 (CLCR)< 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) por su afección y la cantidad limitada de datos disponibles deben ser tratados con precaución y monitoreados cuidadosamente durante el tratamiento.

***Pacientes de edad avanzada:***  
 No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis para el uso de cabazitaxel en pacientes mayores de 65 años.  
***Uso concomitante de medicamentos:***  
 Deben evitarse los medicamentos concomitantes que son inductores potentes o inhibidores potentes de la actividad CYP3A. Sin embargo, si los pacientes requieren la administración concomitante de un inhibidor potente del CYP3A, se debe considerar una reducción de la dosis de cabazitaxel de un 25 %

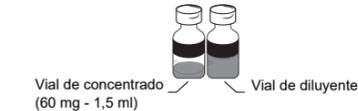
***Población pediátrica:***  
 No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lotaven en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

***Forma de administración:***  
 No deben utilizarse envases de perfusión de PVC y sets de perfusión de poliuretano. Diluir siempre el concentrado para solución para perfusión con el contenido completo del diluyente que se proporciona antes de añadirlo a la solución de perfusión. Lea detenidamente TODA esta sección antes de mezclar y diluir. Lotaven requiere DOS diluciones antes de la administración. Siga las instrucciones de preparación que se proporcionan a continuación.

Nota: tanto el vial del concentrado de Lotaven 60 mg/1,5 ml (volumen de llenado: 73,2 mg de Cabazitaxel (Como Cabazitaxel solvato de acetato de etilo)/1,83 ml) como el del vial de diluyente (volumen de llenado: 5,67 ml) contienen un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación. Este sobrellenado asegura que después de la dilución con el contenido COMPLETO del diluyente proporcionado, haya una solución conteniendo 10 mg/ml de cabazitaxel. Para preparar la solución para perfusión, el siguiente proceso de dilución en dos etapas debe realizarse de forma aseptica.

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

**Etapa 1.1:**  
 Inspeccionar el vial de concentrado y el diluyente proporcionado. La solución de concentrado debe ser transparente.



**Etapa 1.2:**  
 Utilizando una jeringa provista de una aguja fija, extraer de forma aseptica el contenido completo del diluyente proporcionado invirtiendo parcialmente el vial



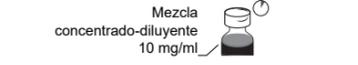
**Etapa 1.3:**  
 Inyectar el contenido completo en el correspondiente vial de concentrado. Para limitar todo lo posible la formación de espuma al inyectar el diluyente, dirigir la aguja hacia la pared interior del vial de solución de concentrado e inyectar lentamente. Una vez reconstituido, la solución resultante contiene 10 mg/ml de cabazitaxel.



**Etapa 1.4:**  
 Sacar la jeringa y la aguja y mezclar manualmente y suavemente, mediante inversiones repetidas, hasta que se obtenga una solución transparente y homogénea. Se pueden tardar unos 45 segundos.

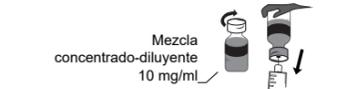


**Etapa 1.5:**  
 Dejar reposar la solución durante aproximadamente 5 minutos y a continuación comprobar que la solución es homogénea y transparente. Es normal que persista la espuma pasado este tiempo.



Esta mezcla concentrado-diluyente resultante contiene 10 mg/ml de cabazitaxel (al menos 6 ml de volumen liberado). La segunda dilución se debe realizar inmediatamente (antes de 1 hora) como se detalla en la Etapa 2. Podría ser necesario más de un vial de mezcla concentrado-diluyente para administrar la dosis prescrita.

**Etapa 2:** dilución final de la mezcla concentrado-diluyente.  
**Etapa 2.1:**  
 De forma aseptica extraer la cantidad requerida de mezcla concentrado-diluyente (10 mg/ml de cabazitaxel), con una jeringa graduada provista de una aguja fija. Como ejemplo, una dosis de 45 mg de Lotaven requeriría 4,5 ml de la mezcla de concentrado-diluyente preparada en la Etapa 1. Como puede seguir habiendo espuma en la pared del vial de esta solución, después de la preparación descrita en la Etapa 1, es preferible situar la aguja de la jeringa en la mitad del contenido durante la extracción.



**Etapa 2.2:**  
 Inyectar en un envase estéril sin PVC de solución de glucosa al 5% o solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión. La concentración de la solución para perfusión debe estar entre 0,10 mg/ml y 0,26 mg/ml.



**Etapa 2.3:**  
 Sacar la jeringa y mezclar el contenido de la bolsa o botella de perfusión manualmente, mediante movimiento de balanceo.

**Etapa 2.4:**  
 Al igual que todos los productos parenterales, la solución de perfusión resultante se debe inspeccionar visualmente antes de usarla. Se debe desechar las soluciones que contengan un precipitado. 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 Período de validez. Como la solución de perfusión está sobresaturada, puede cristalizar con el tiempo. En este caso, no debe utilizarse la solución y debe eliminarse.

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 Lotaven. Lotaven 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.



Lotaven no se debe mezclar con ningún otro medicamento de los mencionados.

**CONTRAINDICACIONES**  
 ● Hipersensibilidad a cabazitaxel, a otros taxanos, o a cualquiera de los excipientes de la formulación incluyendo polisorbato 80.  
 ● Recuento de neutrófilos menor de 1.500/mm<sup>3</sup>.  
 ● Insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 x LNS).  
 ● Vacunación concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**  
**Reacciones de hipersensibilidad:**  
 Todos los pacientes deben premedicarse antes del inicio de la perfusión de cabazitaxel. Los pacientes deben ser vigilados estrechamente para detectar reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera y segunda perfusión. Las reacciones de hipersensibilidad podrían ocurrir unos minutos después del inicio de la perfusión de cabazitaxel, por lo que debe disponerse de instalaciones y equipo para el tratamiento de la hipotensión y broncoespasmo. Pueden producirse reacciones graves, que podrían incluir erupción/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Las reacciones graves de hipersensibilidad requieren la interrupción inmediata de cabazitaxel y terapia apropiada. Los pacientes con una reacción de hipersensibilidad deben interrumpir el tratamiento con Lotaven.

**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 otros 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. 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. Debe volver a tratarse a los pacientes sólo cuando los neutrófilos se recuperen a un nivel de ≥ 1.500/mm<sup>3</sup>.

**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 antiarreicos 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. 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, ileo (ileus), colitis, incluyendo desenlace mortal. 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 mg/m<sup>2</sup> a 20 mg/m<sup>2</sup> para neuropatía periférica persistente grado ≥ 2.

**Anemia:**  
 Se ha observado anemia en pacientes en tratamiento con cabazitaxel. Antes del tratamiento con cabazitaxel y si el paciente tiene síntomas o signos de anemia o pérdida de sangre, se debe comprobar la hemoglobina y el hematocrito. Se recomienda precaución en pacientes con hemoglobina < 10 g/dl y se deben tomar medidas adecuadas según indicación clínica.

**Riesgo de insuficiencia renal:**  
 Se han notificado alteraciones renales en asociación con sepsis, deshidratación grave por diarrea, vómitos y uropatía obstructiva. Se han observado casos de insuficiencia renal incluyendo casos con desenlace fatal. Si esto ocurre deben tomarse las medidas apropiadas para identificar la causa y tratar a los pacientes intensivamente. Durante el tratamiento con cabazitaxel debe garantizarse una hidratación adecuada. Debe advertirse al paciente para que notifique inmediatamente cualquier cambio significativo en el volumen diario de orina. Debe medirse la creatinina sérica basal en cada recuento sanguíneo y siempre que el paciente notifique un cambio en la orina producida. Debe interrumpirse el tratamiento con cabazitaxel en caso de cualquier degradación de la función renal a insuficiencia renal ≥ CTCAE 4.0 Grado 3.

**Riesgo de arritmias cardíacas:**  
 Se han notificado arritmias cardíacas, más frecuentemente taquicardia y fibrilación auricular.

**Pacientes de edad avanzada:**  
 Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) tienen más probabilidad de experimentar ciertas reacciones adversas incluyendo neutropenia y neutropenia febril.

**Pacientes con Insuficiencia hepática:**  
 Está contraindicado el tratamiento con Lotaven en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 x LNS) (ver Contraindicaciones y Propiedades farmacocinéticas). La dosis se debe reducir en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 a ≤ 1,5 x LNS o AST >1,5 x LNS) (ver Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas).

**Interacciones:**  
 Se debe evitar la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A, ya que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel. 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. Se debe evitar la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A, ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel.

**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%).

**Inhibidores de ICYP3A:**  
 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, nefinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) debido a que podría ocurrir un incremento de las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel. 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, carbamecepin, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) debido a que podría ocurrir una disminución de las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel. Adicionalmente, los pacientes deben abstenerse de tomar hierba de San Juan o hipérico.

**OATP1B1:**  
 In vitro, cabazitaxel también ha mostrado inhibir el transporte de proteínas de los Polipéptidos Transportadores de Aniones Orgánicos OATP1B1. Es posible el riesgo de interacción con los sustratos del OATP1B1 (por ej. estatinas, valsartan, repaglinida), particularmente durante la duración de la perfusión (1 hora) y hasta 20 minutos después de la finalización de la perfusión. Se recomienda un intervalo de tiempo de 12 horas antes de la perfusión y al menos de 3 horas después de la finalización de la perfusión, antes de administrar sustratos del OATP1B1.

**Vacunas:**  
 La administración de vacunas vivas o vivas-atenuadas en pacientes inmunodeprimidos por agentes quimioterápicos puede dar lugar a infecciones graves o fatales. En pacientes en tratamiento con cabazitaxel se debe evitar la vacunación con vacunas vivas-atenuadas. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas; no obstante, la respuesta a dichas vacunas puede disminuir.

**FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**  
**Embarazo:**  
 No hay datos sobre el uso de cabazitaxel en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva en dosis maternotóxicas y cabazitaxel atraviesa la barrera placentaria. Como otros medicamentos citotóxicos, cabazitaxel puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas. No se recomienda el uso de cabazitaxel durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen anticoncepcionos.

**Lactancia:**  
 Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado excreción de cabazitaxel y sus metabolitos en la leche. No puede excluirse el riesgo para el bebé lactante. Cabazitaxel no se debe utilizar durante la lactancia.

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

Debido a los potenciales efectos sobre los gametos masculinos y a la potencial exposición vía líquido seminal, los hombres tratados con cabazitaxel deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento y se recomienda continuar utilizándolos hasta 6 meses después de la última dosis de cabazitaxel. Debido a la potencial exposición vía líquido seminal, durante todo el tratamiento los hombres tratados con cabazitaxel deben evitar el contacto con otra persona a través del eyaculado. A los hombres que van a ser tratados con cabazitaxel se les recomienda que consulten sobre la conservación de esperma antes del tratamiento.

**EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**  
 Basándose en el perfil de seguridad, cabazitaxel podría tener una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas ya que puede causar fatiga y mareo. Se debe recomendar a los pacientes que no conduzcan o utilicen máquinas si experimentan estas reacciones adversas durante el tratamiento.

**REACCIONES ADVERSAS**  
**Resumen del perfil de seguridad:**

La seguridad de Lotaven en combinación con prednisona o prednisolona se evaluó en 371 pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono-resistente, que fueron tratados con 25 mg/m<sup>2</sup> de cabazitaxel, una vez cada tres semanas, en un ensayo clínico en fase III controlado, abierto, aleatorizado. Los pacientes recibieron una media de 6 ciclos de Lotaven.

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

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

**Resumen tabulado 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 ≥ 3 = G ≥ 3).

Las frecuencias se basan en todos los grados y se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥ 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 Lotaven en combinación con prednisona o prednisolona en el ensayo clínico TROPIC (n=371)

Clases de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Todos los grados n (%)		Grado ≥ 3 n (%)
		Muy frecuentes	Frecuen-tes	
	Shock séptico	4 (1,1)	4 (1,1)	4 (1,1)
	Sepsis	4 (1,1)	4 (1,1)	4 (1,1)
	Celulitis	6 (1,6)	2 (0,5)	2 (0,5)
	Infección del tracto urinario	27 (7,3)	4 (1,1)	4 (1,1)
Infecciones e infestaciones	Gripe	11 (3)	0	0
	Cistitis	10 (2,7)	1 (0,3)	1 (0,3)
	Infección de vías respiratorias altas	10 (2,7)	0	0
	Herpes zoster	5 (1,3)	0	0
	Candidiasis	4 (1,1)	0	0
Trastomos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia <sup>a</sup>	347 (93,5)	303 (81,7)	303 (81,7)
	Anemia <sup>a</sup>	361 (97,3)	39 (10,5)	39 (10,5)
	Leucopenia <sup>a</sup>	355 (95,7)	253 (68,2)	253 (68,2)
	Trombocitopenia <sup>a</sup>	176 (47,4)	15 (4)	15 (4)
	Neutropenia febril	28 (7,5)	28 (7,5)	28 (7,5)
Trastomos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	5 (1,3)	0	0
Trastomos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	59 (15,9)	3 (0,8)	3 (0,8)
	Deshidratación		18 (4,9)	8 (2,2)
	Hiper glucemia		4 (1,1)	3 (0,8)
	Hipopotasemia		4 (1,1)	2 (0,5)
Trastomos psiquiátricos	Ansiedad		11 (3)	0
	Estado de confusión		5 (1,3)	0
Trastomos del sistema nervioso	Disgeusia	41 (11,1)	0	0
	Neuropatía periférica		30 (8,1)	2 (0,5)
	Neuropatía sensorial periférica		20 (5,4)	1 (0,3)
	Mareo		30 (8,1)	0
	Cefalea		28 (7,5)	0
	Parestesia		17 (4,6)	0
	Letargia		5 (1,3)	1 (0,3)
	Hipoestesia		5 (1,3)	0
	Ciática		4 (1,1)	1 (0,3)
Trastomos oculares	Conjuntivitis		5 (1,3)	0
	Aumento de la lacrimación		5 (1,3)	0
Trastomos del oído y del laberinto	Tinnitus		5 (1,3)	0
	Vértigo		5 (1,3)	0
Trastomos cardiacos*	Fibrilación auricular		4 (1,1)	2 (0,5)
	Taquicardia		6 (1,6)	0
Trastomos vasculares	Hipotensión		20 (5,4)	2 (0,5)
	Trombosis venosa profunda		8 (2,2)	7 (1,9)
	Hipertensión		6 (1,6)	1 (0,3)
	Hipotensión ortostática		5 (1,3)	1 (0,3)
	Sofoco		5 (1,3)	0
	Rubor		4 (1,1)	0
Trastomos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	44 (11,9)	5 (1,3)	5 (1,3)
	Tos	40 (10,8)	0	0
	Dolor orofaríngeo		13 (3,5)	0
	Neumonía		9 (2,4)	6 (1,6)
Trastomos gastrointestinales	Diarrea	173 (46,6)	23 (6,2)	23 (6,2)
	Náuseas	127 (34,2)	7 (1,9)	7 (1,9)
	Vómitos	84 (22,6)	7 (1,9)	7 (1,9)
	Estreñimiento	76 (20,5)	4 (1,1)	4 (1,1)
	Dolor abdominal	43 (11,6)	7 (1,9)	7 (1,9)
	Dispepsia		25 (6,7)	0
	Dolor abdominal superior		20 (5,4)	0
	Hemorroides		14 (3,8)	0
	Reflujo gastroesofágico		12 (3,2)	0
	Hemorragia rectal		8 (2,2)	2 (0,5)
Seqüedad de boca		8 (2,2)	1 (0,3)	
Distensión abdominal		5 (1,3)	1 (0,3)	

Trastomos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	37 (10)	0	0
	Seqüedad de boca		9 (2,4)	0
	Eritema		5 (1,3)	0
Trastomos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	60 (16,2)	14 (3,8)	14 (3,8)
	Artralgia	39 (10,5)	4 (1,1)	4 (1,1)
	Dolor en extremidades		30 (8,1)	6 (1,6)
	Espasmos musculares		27 (7,3)	0
	Mialgia		14 (3,8)	1 (0,3)
	Dolor músculo esquelético de pecho		11 (3)	1 (0,3)
Trastomos renales y urinarios	Dolor en el costado		7 (1,9)	3 (0,8)
	Insuficiencia renal aguda		8 (2,2)	6 (1,6)
	Insuficiencia renal		7 (1,9)	6 (1,6)
	Disuria		25 (6,7)	0
	Cólico renal		5 (1,3)	1 (0,3)
	Hematuria	62 (16,7)	7 (1,9)	7 (1,9)
	Polaquiuria		13 (3,5)	1 (0,3)
Hidronefrosis		9 (2,4)	3 (0,8)	
Retención urinaria		9 (2,4)	3 (0,8)	
Incontinencia urinaria		9 (2,4)	0	
Obstrucción de uréteres		7 (1,9)	5 (1,3)	
Trastomos del aparato reproductor y de la mama	Dolor pélvico		7 (1,9)	1 (0,3)
Trastomos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	136 (36,7)	18 (4,9)	18 (4,9)
	Astenia	76 (20,5)	17 (4,6)	17 (4,6)
	Pirexia	45 (12,1)	4 (1,1)	4 (1,1)
	Edema periférico		34 (9,2)	2 (0,5)
	Inflamación de mucosas		22 (5,9)	1 (0,3)
	Dolor		20 (5,4)	4 (1,1)
	Dolor torácico		9 (2,4)	2 (0,5)
	Edema		7 (1,9)	1 (0,3)
	Escalofríos		6 (1,6)	0
	Malestar general		5 (1,3)	0
Exploraciones complementarias	Aumento de la aspartato aminotransferasa		4 (1,1)	0
	Aumento de las ransaminasas		4 (1,1)	0

a basado en valores de laboratorio

\* ver detalles en la sección siguiente

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

***Neutropenia y acontecimientos clínicos asociados:***

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

Las complicaciones neutropénicas incluían infecciones neutropénicas (0,5%), sepsis neutropénica (0,8%) y shock séptico (1,1%), las cuales en algunos casos tuvieron un desenlace fatal. El uso de G-CSF ha demostrado limitar la incidencia y gravedad de la neutropenia.

***Trastomos cardiacos y arritmias:***

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

***Otras anomalías de laboratorio:***

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

***Trastomos gastrointestinales:***

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

***Otras poblaciones especiales:*** Pacientes de edad avanzada

Entre los 371 pacientes tratados con Lotaven para cáncer de próstata, 240 pacientes tenían 65 años o más incluyendo 70 pacientes de más de 75 años. Las siguientes reacciones adversas se notificaron en porcentajes ≥ 5% más altos en pacientes de 65 años o más, en comparación con los pacientes jóvenes: fatiga (40,4% frente a 29,8%), neutropenia clínica (24,2% frente a 17,6%), astenia (23,8% frente a 14,5%), pirexia (14,6% frente a 7,6%), mareo (10,0% frente a 4,6%), infección del tracto urinario (9,6% frente a 3,1%) y deshidratación (6,7% frente a 1,5%), respectivamente. La incidencia de las siguientes reacciones adversas de grado ≥ 3 fue mayor en pacientes ≥ 65 años de edad, en comparación con los pacientes jóvenes: neutropenia basada en anomalías de laboratorio (86,3% frente a 73,3%), neutropenia clínica (23,8% frente a 16,8%) y neutropenia febril (8,3% frente a 6,1%.

***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.

#### 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/ m<sup>2</sup>, semanalmente o cada 3 semanas.

**Absorción:**

Después de 1 hora de administración intravenosa de 25 mg/m<sup>2</sup> de cabazitaxel en pacientes con cáncer de próstata metastásico (N=67), la Cmáx fue de 226 ng/ml (coeficiente de variación (CV): 10,7%) y se alcanzó al final de la perfusión de 1 hora (Tmáx). El Área Bajo la Curba (ABC) 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/ m<sup>2</sup>, en pacientes con tumores sólidos avanzados (N=126).

**Distribución:**

El volumen de distribución (Vss) fue 4864 L (2640 L/m<sup>2</sup> para un paciente con un área de superficie corporal (BSA) media de 1,84 m<sup>2</sup>), 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 orto-demetilaciones), de los cuales el principal supone el 5% de la exposición a Cabazitaxel. 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/ m<sup>2</sup> administrado como una perfusión única de 1 hora) no modificó los niveles plasmáticos de midazolam, un sustrato sonda de la 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 otros 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 multifarmaco-resistentes (MRP): MRP1 y MRP2 o los Transportadores de Cationes Orgánicos (OCT1). Cabazitaxel inhibió el transporte de P-glicoproteína (PgP) (digoxina, vinblastina), proteínas resistentes al cáncer de mama (BCRP) (metotrexato), o los Polipéptidos Transportadores de Aniones Orgánicos OATP1B3 (CCK8) en concentraciones al menos 15 veces a las observadas a nivel clínico mientras que inhibió el transporte del OATP1B1 (estradiol- 17β-glucuronida) en concentraciones de sólo 5 veces a las observadas a nivel clínico. Por tanto, el riesgo de interacción con sustratos de MRP, OCT1, PgP, BCRP y OATP1B3 es improbable in vivo, con la dosis de 25 mg/m<sup>2</sup>. 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 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

**Eliminación:**

Tras 1 hora de perfusión intravenosa de 25 mg/m<sup>2</sup> 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/ m<sup>2</sup> 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 Lotaven 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 ≤ 1,5 x LNS o AST >1,5 x LNS) o moderada (bilirrubina total > 1,5 a ≤3,0 x LNS) no mostró ninguna influencia en la farmacocinética de cabazitaxel. La dosis máxima tolerada (DMT) de cabazitaxel fue de 20 y 15mg/m<sup>2</sup>, 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 Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Lotaven está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

**Insuficiencia renal:**

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

#### 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.

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

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

Cabazitaxel indujo toxicidad embrifotelal en ratas hembra tratadas intravenosamente, una vez al día, de los días 6 a 17 de gestación, asociada con toxicidad maternal y consistente en muertes fetales y disminución del peso medio fetal, asociado con retraso en la osificación del esqueleto. Las exposiciones en animales fueron menores que las observadas en humanos que recibieron dosis clínicamente relevantes de cabazitaxel. Cabazitaxel atraviesa la barrera placentaria en ratas.

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

**Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA):**

Los resultados de los estudios de evaluación del riesgo medioambiental indican que el uso de Lotaven no causa riesgo significativo para el entorno acuático (ver Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones para la eliminación del producto no utilizado).

#### SOBREDOSIS

No se conoce ningún antídoto para Lotaven. 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. al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 962- 6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 654-6648/658-7777.

Los pacientes deben recibir G-CSF terapéutico lo más pronto posible tras descubrir la sobredosis. Deben tomarse otras medidas sintomáticas apropiadas.

**Incompatibilidades:**

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. No deben utilizarse envases de perfusión de PVC o sets de perfusión de poliuretano para la preparación y administración de la solución para perfusión.

**Período de validez:**

***Después de la apertura del vial:***

Los viales de concentrado y diluyente deben utilizarse inmediatamente. Si no se usan inmediatamente, el mismo debe ser descartado por personal idóneo en el tema. (ya sea médico y/o enfermero)

***Después de la dilución inicial del concentrado con el diluyente:***

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 1 hora, a temperatura ambiente (15°C -30°C). Conservar la dilución en condiciones asepticas controladas y validadas.

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

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución de perfusión durante 8 horas a temperatura ambiente (incluyendo 1 hora de tiempo de perfusión) y durante 24 horas en heladera (incluyendo 1 hora de tiempo de perfusión).

Los tiempos y las condiciones de conservación no deberían ser más de 24 h a 2°C - 8°C. Conservar la dilución en condiciones asepticas controladas y validadas.

**Precauciones especiales de conservación:**

No conservar a temperatura superior a los 30 °C. No refrigerar.

#### Naturaleza y contenido del envase

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

● Concentrado: 1,5 ml de concentrado en un vial de vidrio transparente (tipo I) de 10 ml cerrado con un tapón de caucho bromobutillo de color gris, sellado con una cápsula de aluminio y cubierto con un tapón expulsor flip-off de plástico. Cada vial contiene 60 mg de Cabazitaxel (Como Cabazitaxel solvato de acetato de etilo) por 1,5 ml de volumen nominal (volumen de llenado: 73,2 mg de cabazitaxel/1,83 ml). Este volumen de llenado se ha establecido durante el desarrollo de Lotaven para compensar la pérdida de líquido durante la preparación de la premezcla. Este sobrellenado asegura que después de la dilución con el contenido completo del diluyente incluido en Lotaven, haya un volumen de la premezcla mínimo extraíble de 6 ml conteniendo 10 mg/ml de Lotaven que se corresponde con la cantidad marcada de 60 mg por vial.

● Diluyente: 4,5 ml de diluyente en un vial de vidrio transparente (tipo I) de 10 ml cerrado con un tapón de caucho bromobutillo de color gris, sellado con una cápsula de aluminio y cubierto con un tapón expulsor flip-off de plástico.

Cada vial contiene 4,5 ml de volumen nominal (volumen de llenado: 5,67 ml). Este volumen de llenado se ha establecido durante el desarrollo y el sobrellenado asegura, después de la adición del contenido completo del vial de diluyente al contenido del vial del concentrado de Lotaven 60 mg, una concentración de la solución de premezcla de Lotaven de 10 mg/ml.

**Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Lotaven sólo debe ser preparado y administrado por personal entrenado en el manejo de agentes citotóxicos. Las trabajadoras embarazadas no deben manipular el producto. Como para cualquier otro agente antineoplásico, se debe actuar con precaución cuando se manejan y preparan soluciones de Lotaven, 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 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.

**Precauciones especiales de conservación**

Cabazitaxel 60 mg / 1.5 mL concentrado y diluyente: No refrigerar.