Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

CECALTER®
CABAZITAXEL 60 mg/1,5 ml

Solución concentrada para infusión
Vía de administración intravenosa

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

COMPOSICIÓN
Cada frasco ampolla con 1,5 ml de solución concentrada contiene: Cabazitaxel (como dihidrato) 60 mg. Excipientes: Polisorbato 80, Ácido cítrico anhidro y Alcohol etílico.
Cada frasco ampolla con diluyente para la primera dilución contiene: Alcohol etílico y Agua para inyectable c.s.p. 4,5 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente antineoplásico. Taxano.
Código ATC: L01CD04

INDICACIONES
CECALTER® en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Cáncer de Próstata metastásico resistente a la castración, tratados anteriormente con una pauta terapéutica conteniendo docetaxel (ver ***ACCIÓN FARMACOLÓGICA***).

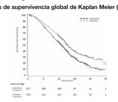
ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Mecanismo de acción
Cabazitaxel es un agente antineoplásico que actúa mediante la interrupción de la red microtubular en las células. Cabazitaxel se une a la tubulina y promueve su unión a la tubulina en los microtúbulos mientras, simultáneamente, inhibe su desmontaje. Esto conduce a la estabilización de los microtúbulos, lo que resulta en la inhibición de las funciones celulares mitóticas y de interfase.
Efectos farmacodinámicos
Cabazitaxel demostró un amplio espectro de actividad antitumoral frente a tumores humanos avanzados xenotrasplantados en ratones. Cabazitaxel es activo en tumores sensibles a docetaxel. Además, Cabazitaxel demostró actividad en modelos tumorales insensibles a la quimioterapia incluyendo docetaxel.
Eficacia clínica y seguridad
La eficacia y seguridad de Cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona se evaluó en un Ensayo clínico 1 Fase III, aleatorizado, abierto, internacional, multicéntrico, en pacientes con Cáncer de Próstata metastásico resistente a la castración previamente tratados con un régimen que contenía docetaxel.
La supervivencia global (SG) 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 (APE), 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 APE (definida como un aumento ≥ 25% o > 50% en el APE de los que no responden o de los que responden, respectivamente), respuesta del APE (disminución del 50%, como mínimo, en los niveles séricos de APE), progresión del dolor [evaluada utilizando la escala de Intensidad de Dolor Presente (IDP) mediante el cuestionario de McGill-Melzack y una Escala Analgésica (EA)] y respuesta al dolor (definida como una reducción de más de 2 puntos desde el nivel basal medio de IDP, sin aumento concomitante de EA, o una reducción ≥ 50% del uso analgésico desde la EA media basal sin aumento concomitante del dolor).
Se aleatorizaron un total de 755 pacientes para recibir Cabazitaxel 25 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas, un máximo de 10 ciclos con 10 mg diarios vía oral de prednisona o prednisolona (n=378), o para recibir 12 mg/m² de mitoxantrona, por vía intravenosa, cada 3 semanas, un máximo de 10 ciclos, con 10 mg diarios vía oral de prednisona o prednisolona (n=377).
Este ensayo incluyó pacientes mayores de 18 años, con Cáncer de Próstata metastásico resistente a la castración, con enfermedad medible por los criterios RECIST o no medible, con niveles incrementados de APE o aparición de nuevas lesiones, Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG)-PS de 0 a 2. Los pacientes tenían que tener neutrófilos > 1.500/mm³, plaquetas > 100.000/ mm³, hemoglobina > 10 g/dl, creatinina < 1,5 por el límite superior normal (x LNS), bilirrubina total < 1 x LNS, AST y ALT < 1,5 x LNS.
Los pacientes con historial de insuficiencia cardíaca congestiva o infarto de miocardio en los últimos 6 meses, o los pacientes con arritmias cardíacas incontroladas, angina de pecho y/o hipertensión no se incluyeron en el ensayo.
Los datos demográficos, incluyendo edad, raza y ECOG-PS (de 0 a 2) se distribuyeron de forma equilibrada entre los dos brazos de tratamiento. En el grupo de Cabazitaxel, la edad media fue de 68 años, rango (46-92), y la distribución racial fue un 83,9% Caucasiana, un 6,9% Asiática/ Oriental, un 5,3% Negra y un 4% otras.
La mediana del número de ciclos fue 6 en el grupo de Cabazitaxel y 4 en el grupo de mitoxantrona. El porcentaje de pacientes que completó el tratamiento del ensayo (10 ciclos) fue un 29,4% y un 13,5% en el grupo de Cabazitaxel y en el grupo de comparación, respectivamente.
La supervivencia global fue significativamente más larga con Cabazitaxel, en comparación con mitoxantrona (15,1 meses versus 12,7 meses, respectivamente), con una reducción del 30% en el riesgo de muerte en comparación con mitoxantrona (ver **Tabla 1** 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 1: Eficacia de Cabazitaxel en el Ensayo clínico 1 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, n (%)	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)[a] (95% IC)	0,70 (0,59-0,83)	
Valor de p	< 0,0001	

[a]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 (Estudio clínico1)



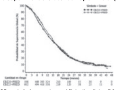
Hubo una mejora en la SLP en el brazo Cabazitaxel, en comparación con el brazo de mitoxantrona, 2,8 (2,4-3,0) meses frente a 1,4 (1,4-1,7), respectivamente, HR (95% IC) 0,74 (0,64-0,86), p<0,0001.
Hubo una tasa significativamente más alta de respuesta tumoral del 14,4% (95% IC: 9,6-19,3) en los pacientes 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 APE fueron positivas en el brazo Cabazitaxel. La mediana de progresión de APE 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 APE 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.
Estudio Clínico 2 (comparación de dos dosis de Cabazitaxel)
En un Estudio Clínico 2 Fase III abierto aleatorizado, internacional, multicéntrico, de no inferioridad, se aleatorizaron 1.200 pacientes con Cáncer de Próstata metastásico resistente a la castración, previamente tratados con una pauta terapéutica que contenía docetaxel, para recibir Cabazitaxel a dosis de 25 mg/m² (n=602) o 20 mg/m² (n=598). La supervivencia global (SG) 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 2**). Un porcentaje estadísticamente significativo más alto de pacientes (p<0,001) mostró una respuesta de APE 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 APE 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 2: Supervivencia global en el Estudio clínico 2 en el brazo Cabazitaxel 25 mg/m² versus brazo Cabazitaxel 20 mg/m² (Análisis de intención de tratar) – Variable principal de eficacia

	Cabazitaxel 20 mg/m² + prednisona/prednisolona n=598	Cabazitaxel 25 mg/m² + prednisona/prednisolona n=602
Supervivencia global		
Número de pacientes con muertes, n (%)	497 (83,1%)	501 (83,2%)
Mediana de supervivencia (meses) (95% IC)	13,4 (12,19 a 14,88)	14,5 (13,47 a 15,28)
Razón de Riesgos (HR)[a] versus		
Cabazitaxel 25 mg/m² + prednisona/prednisolona	1,024	-
UCI unilateral 98,89%	1,184	-
LCI unilateral 95%	0,922	-

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.

Figura 2: Curva de Supervivencia Global de Kaplan Meier (Estudio clínico 2)



El perfil de seguridad de Cabazitaxel 25 mg/m² observado en el Estudio clinico 2 fue de manera cualitativa y cuantitativa similar al observado en el Estudio clínico 1. El Estudio clínico 2 demostró un mejor perfil de seguridad para la dosis de Cabazitaxel de 20 mg/m².

Tabla 3: Resumen de los datos de seguridad para el brazo Cabazitaxel 25 mg/m² versus brazo Cabazitaxel 20 mg/m² en el Estudio Clínico 2

	Cabazitaxel 20 mg/m² + prednisona/prednisolona n=580	Cabazitaxel 25 mg/m² + prednisona/prednisolona 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/m²; 58 (10,0%) De 15 a 12 mg/m²; 9 (1,6%)	De 25 a 20 mg/m²: 128 (21,5%) De 20 a 15 mg/m²: 19 (3,2%) De 15 a 12 mg/m²: 1 (0,2%)
Todos los grados de reacciones adversas[a] (%)		
Diarrea	30,7	39,8
Náuseas	24,5	32,1
Fatiga	24,7	27,1
Hematuria	14,1	20,8
Astenia	15,3	19,7
Disminución del apetito	13,1	18,5
Vómitos	14,5	18,2
Estreñimiento	17,6	18,0
Dolor de espalda	11,0	13,9
Neutropenia clínica	3,1	10,9
Infección del tracto urinario	6,9	10,8
Neuropatía sensorial periférica	6,6	10,6
Disgeusia	7,1	10,6
Reacciones adversas grado ≥ 3[b] (%)		
Neutropenia clínica	2,4	9,6
Neutropenia febril	2,1	9,2
Anomalías hematológicas[c] (%)		
Neutropenia grado ≥ 3	41,8	73,3
Anemia grado ≥ 3	9,9	13,7
Trombocitopenia grado ≥ 3	2,6	4,2

[a] Todos los grados de reacciones adversas con una incidencia mayor del 10%
[b] Reacciones adversas grado ≥ 3 con una incidencia mayor del 5%
[c] Basado en valores de laboratorio

FARMACOCINÉTICA
Se realizó un análisis farmacocinético poblacional en 170 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 que oscilaron entre 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 finalizar la infusión de 1 hora ($T_{máx}$). El Área Bajo la Curva (AUC) media fue 991 ng.h/ml (CV: 34%).
No se observó ninguna desviación importante de la proporcionalidad de la dosis de 10 a 30 mg/m², en pacientes con tumores sólidos avanzados (n=126).
Distribución
El volumen de distribución (Vss) fue 4870 L (2640 L/m² para un paciente con un Área de Superficie Corporal (ASC) promedio 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 50000 ng/ml, que cubren la concentración máxima observada en los ensayos clínicos. Cabazitaxel se une, principalmente, a la albúmina sérica humana (82,0%) y a las lipoproteínas (87,9% para HDL, 69,8% para LDL y 55,8% para VLDL). *In vitro*, la relación entre la concentración sanguínea y la plasmática en sangre humana osciló entre 0,90 a 0,99, indicando que Cabazitaxel se distribuyó por igual en sangre y plasma.

Metabolismo
Cabazitaxel se metaboliza extensamente a nivel del 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-desmetilación), de los cuales el principal representa el 5% de la exposición a Cabazitaxel. Se excretan alrededor de 20 metabolitos de Cabazitaxel por orina y heces humanas.
Basándose en los estudios *in vitro*, el riesgo potencial de inhibición por Cabazitaxel a concentraciones clínicamente significativas es posible en medicamentos que son el principal sustrato de CYP3A.
Sin embargo, un estudio clínico ha mostrado que Cabazitaxel (25 mg/m² administrado como una infusión única de 1 hora) no modificó los niveles plasmáticos de midazolam, un sustrato de prueba de CYP3A. Por lo tanto, a dosis terapéuticas, no se espera ningún impacto clínico en pacientes en la administración conjunta de sustratos de 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 ello, 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 (P-gP) (digoxina, vinblastina), proteínas resistentes al cáncer de mama (BCRP) (metotrexate), 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, P-gP, 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 ***PRECAUCIONES***).
Eliminación
Tras 1 hora de infusión intravenosa de 25 mg/m² de [¹⁴C]-Cabazitaxel en pacientes, aproximadamente el 80% de la dosis administrada se eliminó en 2 semanas posteriores a la administración. Cabazitaxel se excreta principalmente por las heces, como numerosos metabolitos (el 76% de la dosis), mientras que la excreción renal de Cabazitaxel y sus metabolitos supone menos del 4% de la dosis (2,3% como medicamento sin modificar en orina).
En un análisis farmacocinético poblacional, Cabazitaxel tuvo un clearance plasmático elevado, 48,5 l/h (26,4 l/h/m² para pacientes con una ASC media de 1,84 m²) en pacientes con cáncer de próstata metastásico. Al cabo de una infusión intravenosa de una hora, las concentraciones en plasma de Cabazitaxel pueden describirse por un modelo de farmacocinética tricompartimental con vidas medias de α-, β- y γ de 4 minutos, 2 horas y 95 horas, respectivamente.
Poblaciones especiales
Insuficiencia renal
Cabazitaxel se excreta mínimamente a través de los riñones (2,3% de la dosis). El análisis farmacocinético poblacional realizado en 170 pacientes que incluyó 14 pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina entre 30 y 50 ml/min) y 59 pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina entre 50 y 80 ml/min) demostró que la insuficiencia renal leve o moderada no tuvo efectos significativos sobre la farmacocinética de Cabazitaxel. Esto fue confirmado por un estudio farmacocinético comparativo 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 una única infusión intravenosa de hasta 25 mg/m².
Insuficiencia hepática
Cabazitaxel se elimina principalmente mediante el metabolismo hepático.
Un estudio realizado en 43 pacientes con cáncer e insuficiencia hepática no mostró influencia de la insuficiencia hepática leve (niveles plasmáticos de bilirrubina total > 1 a ≤ 1,5 x LSN o AST > 1,5 x LSN) o moderada (niveles plasmáticos de bilirrubina total > 1,5 a ≤ 3,0 x LSN) en la farmacocinética de Cabazitaxel. La dosis máxima tolerada de Cabazitaxel (DMT) fue de 20 y 15 mg/m², respectivamente.
En 3 pacientes con insuficiencia hepática severa (niveles plasmáticos de bilirrubina total > 3 veces el LSN), se observó una reducción del 39% en el clearance en comparación con los pacientes con insuficiencia hepática leve, lo que indica algún efecto de la insuficiencia hepática severa sobre la farmacocinética de Cabazitaxel. No se ha establecido la DMT de Cabazitaxel en pacientes con insuficiencia hepática severa.
De acuerdo con los datos de seguridad y tolerancia, la dosis de Cabazitaxel debe mantenerse en 20 mg/m² en pacientes con insuficiencia hepática leve y debe reducirse a 15 mg/m² en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PRECAUCIONES***). Cabazitaxel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver ***CONTRAINDICACIONES***).
Interacciones farmacológicas
Un estudio de interacción farmacológica de Cabazitaxel en 23 pacientes con cánceres avanzados mostró que la administración repetida de ketoconazol (400 mg por vía oral una vez al día), un inhibidor potente de CYP3A, aumentó la exposición a Cabazitaxel (5 mg/m² por vía intravenosa) en un 25%. Un estudio de interacción farmacológica de Cabazitaxel en 13 pacientes con cánceres avanzados mostró que la administración repetida de aprepitant (80 o 125 g una vez al día), un inhibidor moderado de CYP3A, no modificó la exposición a Cabazitaxel (15 mg/m² por vía intravenosa). Un estudio de interacción farmacológica de Cabazitaxel en 21 pacientes con cánceres avanzados mostró que la administración repetida de rifampina (600 mg una vez al día), un inductor potente de CYP3A, disminuyó la exposición a Cabazitaxel (15 mg/m² por vía intravenosa) en un 17%. Un estudio de interacción farmacológica de Cabazitaxel en 11 pacientes con cánceres avanzados mostró que Cabazitaxel (25 mg/m² administrados como una única infusión de 1 hora) no modificó la exposición a midalozam, un sustrato de prueba de CYP3A. La administración de prednisona o prednisolona (10 mg al día) no afectó la farmacocinética de Cabazitaxel. Según estudios *in vitro*, el potencial de Cabazitaxel para inhibir fármacos que son sustratos de otras isoenzimas de CYP (1A2, -2B6, -2C9, -2C8, -2C19, -2E1, -2D6 y CYP3A4/5) es bajo. Además, Cabazitaxel no indujo las isoenzimas de CYP (-1A, -2C9 y -3A) *in vitro*.
In vitro, Cabazitaxel no inhibió la proteína 1 multirresistente (MRP1), 2 (MRP2) o el transportador orgánico catiónico (OCT1), pero sí inhibió P-gp, BRCP y a los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1, OATP1B3).
Sin embargo, el riesgo *in vivo* de que Cabazitaxel inhiba las MRP, OCT1, P-gp, BCRP, OATP1B1 u OATP1B3 es bajo con la dosis de 25 mg/m². *In vitro*, Cabazitaxel es un sustrato de P-gp, pero no un sustrato de MRP1, MRP2, BCRP, OCT1, OATP1B1 u OATP1B3.
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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
El uso de ***CECALTER®*** debe estar limitado a unidades especializadas en la administración de citotóxicos y sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de medicamentos antineoplásicos. Debe disponerse de instalaciones y equipo para el tratamiento de reacciones graves de hipersensibilidad como hipotensión y broncoespasmo (ver ***ADVERTENCIAS***).
Posología
La dosis recomendada de ***CECALTER®*** es de 20 mg/m² administrados por infusión intravenosa de una hora cada tres semanas en combinación con prednisona o prednisolona oral 10 mg administrados diariamente durante el tratamiento con ***CECALTER®***.
Se puede utilizar una dosis de 25 mg/m² en pacientes seleccionados a criterio del médico tratante (ver ***ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, REACCIONES ADVERSAS y ACCION FARMACOLÓGICA***).
Se recomienda administrar premedicación antes del tratamiento.
No utilizar envases de infusión de PVC, ni equipos de infusión de poliuretano para la preparación y administración de la solución de infusión de ***CECALTER®***.
CECALTER® no se debe mezclar con ningún otro medicamento (Ver ***PRECAUCIONES– Interacción con otros medicamentos***)
Premedicación
El régimen de premedicación recomendado debe aplicarse al menos 30 minutos antes de cada administración de ***CECALTER®***, con los siguientes medicamentos por vía endovenosa para reducir el riesgo y/o la gravedad de la hipersensibilidad:
- Antihistamínicos (dexclorfeniramina 5 mg o difenhidramina 25 mg o equivalente)
- Corticosteroides (dexametasona 8 mg o equivalente)
- Antagonistas H2 (ranitidina 50 mg o equivalente) (ver ***PRECAUCIONES***).
Se recomienda profilaxis antiemética y puede administrarse por vía oral o endovenosa, según sea necesario.
El frasco ampolla de uso único de ***CECALTER®*** requiere dos diluciones antes de la administración (ver ***POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN- Precauciones en el preparado y modo de administración***).
A lo largo del tratamiento, debe asegurarse la adecuada hidratación del paciente, para prevenir complicaciones como la insuficiencia renal.
Ajuste de las dosis
La dosis de ***CECALTER®*** debe modificarse si los pacientes experimentan las siguientes reacciones adversas (los Grados se refieren al *Common Terminology Criteria of Adverse Events* [CTCAE 4.0]).

Tabla 4: Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas en pacientes tratados con *CECALTER®*

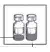
Reacciones adversas	Modificación de la dosis
Neutropenia prolongada grado ≥ 3 (más de 1 semana) a pesar del tratamiento adecuado incluyendo G-CSF	Retrasar el tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea a >1500 células/mm³. A continuación, reducir la dosis de ***CECALTER®*** un nivel de dosis. Utilizar G-CSF para la profilaxis secundaria.
Neutropenia febril o infección neutropénica	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución, y hasta que el recuento de neutrófilos sea > 1500 células/mm³. A continuación, reducir la dosis de ***CECALTER®*** en un nivel de dosis. Utilizar G-CSF para la profilaxis secundaria.
Diarrea grado ≥ 3 o diarrea persistente a pesar del tratamiento apropiado, incluyendo reconstitución de líquidos y electrolitos	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución. A continuación, reducir la dosis de ***CECALTER®*** en un nivel de dosis.
Neuropatía periférica grado 2	Retrasar el tratamiento hasta mejoría. A continuación, reducir la dosis de ***CECALTER®*** en un nivel de dosis.
Neuropatía periférica grado ≥ 2	Discontinuar ***CECALTER®***.

G-CSF= Factor estimulante de colonias de granulocitos.

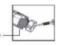
Los pacientes que reciben ***CECALTER®*** 20 mg/m² y requieren una reducción de dosis deben disminuirla a 15 mg/m² (ver ***REACCIONES ADVERSAS***).
Los pacientes que reciben ***CECALTER®*** 25 mg/m² y requieren una reducción de dosis deben disminuirla a 20 mg/m². Se puede considerar una reducción de dosis adicional a 15 mg/m² (ver ***REACCIONES ADVERSAS***).
Los datos en pacientes tratados con dosis por debajo de 20 mg/m² son limitados.
Modificaciones de dosis por insuficiencia hepática
Leve (Bilirrubina total > 1 a ≤ 1,5 x LSN o AST > 1,5 LSN): Administrar ***CECALTER®*** a una dosis de 20 mg/m².
Moderada (Bilirrubina total > 1,5 a ≤ 3 x LSN y cualquier valor de AST): Administrar ***CECALTER®*** a una dosis de 15 mg/m² en función de datos de tolerabilidad; se desconoce la eficacia de esta dosis.
Grave (Bilirrubina total > 3 x LSN): El uso de ***CECALTER®*** está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver ***ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y ACCION FARMACOLÓGICA***).
Modificaciones de dosis por el uso con inhibidores fuertes de CYP3A
Los fármacos inhibidores potentes de CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Cabazitaxel. Se debe evitar la administración de ***CECALTER®*** con estos fármacos. Si los pacientes requieren la coadministración de un inhibidor potente de CYP3A, se recomienda realizar una reducción de dosis de ***CECALTER®*** del 25% (ver ***PRECAUCIONES y ACCION FARMACOLÓGICA***).
Precauciones en el preparado y modo de administración
CECALTER® sólo debe ser preparado y administrado por personal entrenado debidamente calificado en el manejo de agentes citotóxicos. Las mujeres embarazadas, no deben manipular este medicamento. Como ***CECALTER®*** es un medicamento antineoplásico, deben tomarse todas las precauciones correspondientes a este grupo de fármacos, al manipular y preparar soluciones de ***CECALTER®***, teniendo en cuenta el uso de dispositivos de seguridad, equipos de protección personal (por ejemplo, guantes) y procedimientos de preparación.
Si ***CECALTER®***, en cualquiera de las etapas de su preparación, entrara en contacto con la piel, lavar inmediatamente y por completo con abundante agua y jabón. Si ***CECALTER®***, entrara en contacto con las mucosas, lavar inmediatamente y por completo con agua.
CECALTER® no se debe mezclar con ningún otro fármaco.
El frasco ampolla de uso único para la inyección de ***CECALTER®*** requiere dos diluciones antes de ser administradas.
Diluir siempre el concentrado para infusión con el contenido completo del diluyente que se proporciona antes de añadirlo a la solución de infusión.
Requiere 2 Diluciones.
Administrar por infusión I.V. sólo después de la segunda dilución.
No utilizar envases de infusión de PVC ni equipos de infusión de poliuretano para la preparación y administración de la solución para infusión de *CECALTER®*.
Como la solución para infusión está sobresaturada, puede cristalizar con el tiempo. En ese caso, la solución no debe ser utilizada y debe ser descartada.
Pasos para la preparación
Leer esta sección completa atentamente antes de mezclar y diluir. ***CECALTER®*** requiere dos diluciones antes de la administración. Por favor, seguir las instrucciones de preparación que se suministran a continuación.
Debe realizarse el siguiente proceso de dilución en dos pasos bajo condiciones asépticas para preparar la solución para infusión.
Deben seguirse las instrucciones sobre preparación que se describen a continuación, dado que una preparación inadecuada puede derivar en una sobredosis (ver ***SOBREDOSIFICIÓN***).
Nota: Tanto el frasco ampolla de la solución concentrada de ***CECALTER®*** como el de diluyente contienen un sobrellenado para compensar cualquier pérdida de líquido durante la preparación. Este sobrellenado garantiza, después de la dilución con todo el contenido del diluyente que acompaña el producto, una solución diluida inicial que contiene 10 mg/ml de ***CECALTER®***. Inspeccionar el frasco ampolla de la solución concentrada de ***CECALTER®*** y el de diluyente provistos. La solución concentrada de ***CECALTER®*** es viscosa de color amarillo claro a amarillo amarronado, mientras que el diluyente es transparente.

Etapa 1: Dilución inicial de la solución concentrada para infusión, con el diluyente proporcionado

Etapa 1.1: Inspeccionar el frasco ampolla de la solución concentrada de ***CECALTER®*** y el diluyente proporcionado. La solución concentrada debe ser color amarillo claro o amarillo amarronado y el diluyente transparente.



Etapa 1.2: Utilizando una jeringa provista de una aguja fija, extraer de forma aséptica el contenido **completo** del diluyente proporcionado invirtiendo parcialmente el frasco ampolla.



Etapa 1.3: Inyectar el contenido **completo** en el frasco ampolla de ***CECALTER®***, correspondiente a la solución concentrada. Para limitar lo más posible la formación de espuma al inyectar el diluyente, dirigir la aguja hacia la pared interior del frasco ampolla de solución concentrada e inyectar lentamente. Una vez reconstituido, la solución resultante contiene 10 mg/ml de Cabazitaxel.

Etapa 1.4: Retirar la jeringa y la aguja y mezclar en forma manual suavemente, mediante inversiones repetidas, hasta obtener una solución transparente y homogénea. Esto podría llevar aproximadamente 45 segundos.

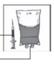
Etapa 1.5: Dejar reposar la solución durante aproximadamente 5 minutos y a continuación comprobar que sea homogénea y transparente.
Es normal que persista la espuma pasado este tiempo.

Esta mezcla solución concentrada-diluyente resultante contiene 10 mg/ml de Cabazitaxel (al menos 6 ml de volumen liberado). La segunda dilución se debe realizar inmediatamente (dentro de los 30 minutos posteriores a la primera dilución) como se detalla en la **Etapa 2**.
Podría ser necesario más de un frasco ampolla de mezcla solución concentrada-diluyente para administrar la dosis prescripta.

Etapa 2: Segunda dilución (final) para infusión

Etapa 2.1: De forma aséptica extraer la cantidad requerida de mezcla solución concentrada-diluyente (10 mg/ml de Cabazitaxel), con una jeringa graduada provista de una aguja fija.
Como ejemplo, una dosis de 45 mg de ***CECALTER®*** requeriría 4,5 ml de la mezcla de solución concentrada-diluyente preparada en la **Etapa 1**.
Como puede seguir habiendo espuma en la pared del frasco ampolla de esta solución, después de la preparación descripta 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 y/o poliuretanos ya sea con solución de dextrosa al 5% o solución de cloruro de sodio 0,9% para infusión. La concentración de la solución para infusión debe estar entre 0,10 mg/ml y 0,26 mg/ml.



Etapa 2.3: Retirar la jeringa y mezclar el contenido de la bolsa o botella de infusión manualmente, mediante movimiento de balanceo.

Etapa 2.4: Al igual que todos los productos parenterales, la solución para infusión resultante se debe inspeccionar visualmente antes de usarla. Como la solución de infusión está sobresaturada, puede cristalizar con el tiempo. Se deben desechar las soluciones que contengan precipitado.

La solución final de ***CECALTER®*** para infusión debe utilizarse inmediatamente. Sin embargo, el tiempo de almacenamiento durante el uso puede ser mayor bajo condiciones específicas, es decir 8 horas bajo condición a temperatura ambiente (incluyendo la infusión de una hora) o por un total de 24 horas si se conserva a 2-8°C (incluyendo la infusión de una hora).
La solución final de ***CECALTER®*** para infusión debe administrarse vía endovenosa como una infusión de 1 hora a temperatura ambiente.
Se recomienda usar un filtro en línea de 0,22 micrómetros de tamaño de poro nominal durante la administración.
Poblaciones especiales
Pacientes con insuficiencia hepática
Cabazitaxel se metaboliza extensamente en el hígado. En pacientes con insuficiencia hepática leve (niveles plasmáticos de bilirrubina total > 1 a ≤ 1,5 veces el Límite Superior Normal (LSN) o AST > 1,5 veces el LSN), se debe reducir la dosis de ***CECALTER®*** a 20 mg/m². La administración de ***CECALTER®*** a pacientes con insuficiencia hepática leve debe realizarse con precaución y mediante un estrecho monitoreo de la seguridad.
En pacientes con insuficiencia hepática moderada (niveles plasmáticos de bilirrubina total > 1,5 a ≤ 3,0 veces el LSN), la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 15 mg/m². Si el tratamiento está previsto en pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis de ***CECALTER®*** no debe exceder 15 mg/m². Sin embargo, los datos de eficacia disponibles para la dosis de 15 mg/m² son limitados.
CECALTER® no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática severa (niveles plasmáticos de bilirrubina total > 3 veces el LSN) (Ver ***CONTRAINDICACIONES, FARMACOCINÉTICA y PRECAUCIONES***).
Pacientes con insuficiencia renal
Cabazitaxel se excreta mínimamente a través del riñón. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal que no requieren hemodiálisis. Los pacientes que presentan insuficiencia renal en estado terminal (clearance de creatinina Cl_{cr} < 15 ml/min/1,73m²), por su condición y por la limitada cantidad de información disponible, deben ser tratados con precaución y monitoreados cuidadosamente durante el tratamiento (ver ***FARMACOCINÉTICA y PRECAUCIONES***).
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 ***PRECAUCIONES, FARMACOCINÉTICA y REACCIONES ADVERSAS***).
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 ***CECALTER®*** de un 25% (ver ***PRECAUCIONES***).
Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cabazitaxel en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

CONTRAINDICACIONES
CECALTER® no debe utilizarse en pacientes con:
Antecedentes de hipersensibilidad a Cabazitaxel, a otros taxanos, polisorbato o a cualquier otro componente de la fórmula.
Recuento de neutrófilos < 1500/mm³.
Insuficiencia hepática severa (bilirrubina total ≥ 3 x LSN).
Vacunación concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla (ver ***PRECAUCIONES – Interacción con otros medicamentos***).

ADVERTENCIAS
Reacciones de hipersensibilidad
Todos los pacientes deben ser premedicados antes del inicio de la infusión de Cabazitaxel (ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***). Los pacientes deben ser observados atentamente para detectar si presentan reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera y segunda infusión. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir unos pocos minutos después del inicio de la infusión de Cabazitaxel, por lo tanto, deben estar disponibles instalaciones y equipos para el manejo de la hipotensión y el broncoespasmo. Pueden ocurrir reacciones severas de hipersensibilidad que incluyen erupciones cutáneas/ eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Las reacciones de hipersensibilidad graves requieren la suspensión inmediata de la infusión de Cabazitaxel y la administración del tratamiento adecuado. Cabazitaxel está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves a Cabazitaxel o a otros fármacos formulados con polisorbato 80 (ver ***CONTRAINDICACIONES***).
Supresión de la médula ósea
Cabazitaxel está contraindicado en pacientes con neutrófilos ≤ 1500/mm³ (ver ***CONTRAINDICACIONES***). Se deben controlar de cerca a los pacientes con hemoglobina < 10 g/dl.
Puede producirse una supresión de la médula ósea, manifestada como neutropenia, anemia, trombocitopenia o pancitopenia. Se han informado casos de muerte por neutropenia (ver información adicional a continuación en ***Riesgo de Neutropenia y Anemia***).
En un ensayo aleatorizado (Estudio clínico 1) en pacientes tratados previamente con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, cinco pacientes (1,3%) fallecieron a causa de infecciones (septicemia o shock séptico). Todos tenían neutropenia grado 4 y el quinto tenía neutropenia febril. La muerte de otro paciente se atribuyó a neutropenia, pero sin evidencia de infección. Veintidós (6%) pacientes suspendieron el tratamiento con Cabazitaxel a causa de neutropenia, neutropenia febril, infección o septicemia. La reacción adversa más frecuente que derivo en la suspensión del tratamiento en el grupo de Cabazitaxel fue neutropenia (2%). Se observó neutropenia grado 3 o 4 en el 82% de los pacientes tratados con Cabazitaxel en el ensayo aleatorizado.
En el Estudio clínico 2 que comparó dos dosis de Cabazitaxel en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración previamente tratado, 8 pacientes (1%) en el grupo de 20 mg/m² y 15 pacientes (3%) en el grupo de 25 mg/m² fallecieron a causa de infección. De estas, 4 muertes en el grupo de 20 mg/m² y 8 muertes en el grupo de 25 mg/m² ocurrieron dentro de los primeros 30 días de tratamiento. Se informó que menos pacientes de la rama Cabazitaxel 20 mg/m² presentaron reacciones adversas infecciosas. Ciento sesenta pacientes (28%) en el grupo de 20 mg/m² y 120 pacientes (20%) en el grupo de 25 mg/m² experimentaron infecciones grado 3 o 4. Se demostró la no inferioridad para la supervivencia global entre estos dos grupos (ver ***ACCION FARMACOLOGICA***).
Basado en las guías clínicas para el uso de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) y el perfil de reacciones adversas de Cabazitaxel, se recomienda la profilaxis primaria con G-CSF en pacientes con características clínicas de alto riesgo (pacientes añosos, pobre estado funcional, episodios previos de neutropenia febril, antecedentes de radiación extensa, estado nutricional deficiente y otras comorbilidades) que los predisponen a mayores complicaciones a causa de neutropenia prolongada. No se estudió la eficacia de la profilaxis primaria con G-CSF en pacientes que reciben Cabazitaxel. Se debe considerar el uso terapéutico de G-CSF y la profilaxis secundaria en todos los pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones asociadas a la neutropenia.
Se recomienda el control de hemograma completo semanal durante el ciclo 1 y, antes de cada tratamiento a fin de ajustar la dosis, en caso de ser necesario (ver ***POSOLOGIA y MODO DE ADMISNISTRACION***).
Riesgo de neutropenia
Según las directrices de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (SAOC), la profilaxis primaria con G-CSF debe considerarse 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, extensas zonas de radiación previa, estado nutricional pobre u otras comorbilidades serias) que los predisponen a un aumento de las complicaciones derivadas de una neutropenia prolongada. El uso terapéutico de G-CSF ha demostrado limitar la incidencia y la gravedad de la neutropenia.
La neutropenia es el evento adverso más común de Cabazitaxel (ver ***REACCIONES ADVERSAS***). El monitoreo semanal de recuento sanguíneo completo es esencial durante el primer ciclo y antes de cada ciclo posterior de tratamiento para que la dosis pueda ajustarse, en caso de ser necesario.
En caso de neutropenia febril o neutropenia prolongada se debe reducir la dosis a pesar de que el tratamiento sea apropiado (ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***).
Los pacientes pueden reiniciar el tratamiento con Cabazitaxel solamente cuando los recuentos de neutrófilos se recuperen a un nivel ≥ 1500/mm³ (ver ***CONTRAINDICACIONES***).
Aumento de toxicidad en pacientes de edad avanzada
En un ensayo aleatorizado (Estudio clínico 1), el 2% de los pacientes (3/131) < 65 años y el 6% (15/240) ≥ 65 años fallecieron por causas diferentes a la progresión de la enfermedad dentro de los 30 días de la última dosis de Cabazitaxel. Los pacientes ≥ 65 años edad son más propensos a experimentar determinadas reacciones adversas, incluidas la neutropenia y la neutropenia febril. La incidencia de las siguientes reacciones adversas de grado 3 o 4 fue mayor en los pacientes ≥ 65 años en comparación con los de menor edad; neutropenia (87% frente a 74%) y neutropenia febril (8% frente a 6%).
En el Estudio clínico 2 que comparó dos dosis de Cabazitaxel, se produjeron muertes por infección dentro de los 30 días desde el inicio del tratamiento con Cabazitaxel en el 0,7% (4/580) de los pacientes en el grupo de 20 mg/m² y en el 1,3% (8/595) de los pacientes en el grupo de 25 mg/m²; todos los pacientes eran > 60 años.
En el Estudio clínico 2, en el grupo de 20 mg/m², el 3% (5/178) de los pacientes < 65 años y el 2% (9/402) de los pacientes ≥ 65 años fallecieron debido por causas diferentes a la progresión de la enfermedad dentro de los 30 días de la última dosis de Cabazitaxel. En el grupo de 25 mg/m², el 2% (3/175) de los pacientes < 65 años y el 5% (20/240) de los pacientes ≥ 65 años fallecieron por causas diferentes a la progresión de la enfermedad dentro de los 30 días de la última dosis de Cabazitaxel (ver ***REACCIONES ADVERSAS y USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS***).
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 abdominopelviana 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 monitorear 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 ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***).
Si los pacientes experimentan náuseas o vómitos, podrían ser tratados con los antieméticos frecuentemente utilizados.
Riesgo de reacciones gastrointestinales graves
En pacientes tratados con Cabazitaxel han sido reportados: hemorragia gastrointestinal (GI) y perforación, íleo (ileus), colitis, inclusive con resultado fatal (ver ***REACCIONES ADVERSAS***). Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales: aquellos con neutropenia, los ancianos, uso concomitante de AINEs, terapia antiplaquetaria o anticoagulante, y pacientes con historia previa de radioterapia pélvica o enfermedad gastrointestinal, tales como ulceración y sangrado gastrointestinal.
Neuropatía periférica
Se han observado casos de neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica (por ejemplo, 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/m² a 20 mg/m² para neuropatía periférica persistente grado ≥ 2 (ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***).
Anemia
Se ha observado anemia en pacientes que reciben Cabazitaxel (ver ***REACCIONES ADVERSAS***). La hemoglobina y el hematocrito se deben revisar antes del tratamiento con Cabazitaxel y si los pacientes presentan signos o síntomas de anemia o pérdida de sangre. Se recomienda precaución en pacientes con valores de hemoglobina < 10 g/dl y se deben tomar las medidas adecuadas según indicación clínica.

005992-0422 (1)

Trastornos respiratorios
Se ha notificado neumonía/ neumonitis intersticial y enfermedad pulmonar intersticial, y podría estar asociado a desenlace mortal (ver ***REACCIONES ADVERSAS***).
Si se desarrollaran neumonías intersticiales 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 dichas causas hayan sido diagnosticadas o resueltas. 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 cardiacas
Se han reportado arritmias cardíacas, con mayor frecuencia taquicardia y fibrilación auricular (ver ***REACCIONES ADVERSAS***).
Insuficiencia hepática
Cabazitaxel es metabolizado en gran medida por el hígado. Cabazitaxel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 x LSN) (ver ***CONTRAINDICIONES***). La dosis de cabazitaxel en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total > 1 a ≤ 1,5 x LSN o AST > 1,5 x LSN) y moderada (bilirrubina total > 1,5 a ≤ 3,0 x LSN y cualquier AST), en función de la tolerabilidad (ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PRECAUCIONES***). La administración de Cabazitaxel a pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada requiere una precaución y con un minucioso control de seguridad.
Insuficiencia renal
En el Estudio clínico 1 se presentó insuficiencia renal de cualquier grado en el 4% de los pacientes tratados con Cabazitaxel, incluidos cuatro casos con desenlace fatal. La mayoría de los casos estuvieron asociados con sepsis con deshidratación o uropatía obstructiva (ver ***REACCIONES ADVERSAS***). Algunos muertes por insuficiencia renal fueron sin etiología clara. Se deben tomar medidas adecuadas para identificar las causas de la insuficiencia renal y tratarlas de forma inmediata.

PRECAUCIONES
Interacción con otros medicamentos
Los estudios in vitro han demostrado que Cabazitaxel se metabiliza principalmente a través del CYP3A4 (80%-90%) (ver ***FARMACOCINÉTICA***).
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 clearance 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 ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) debido a que podría ocurrir un incremento de las concentraciones plasmáticas de Cabazitaxel (ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***).
Si la coadministración con inhibidores potentes de la CYP3A no puede ser evitada, se debe considerar una vigilancia estrecha de la toxicidad y una reducción de la dosis de Cabazitaxel del 25% (ver ***POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN y FARMACOCINÉTICA***).
La administración concomitante de aprepitant, un inhibidor moderado del CYP3A, no tiene ningún efecto en el clearance 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 clearance 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 ejemplo, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) debido a que podría ocurrir una disminución de las concentraciones plasmáticas de Cabazitaxel (ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***). Adicionalmente, los pacientes deben abstenerse de tomar hierba de San Juan o hipérico.
OATP1B1
In vitro, se ha demostrado que Cabazitaxel también inhibe las proteínas de transporte del anión orgánico transportador de polipéptidos OATP1B1. El riesgo de interacción con sustratos de OATP1B1 (por ejemplo, estatinas, valsartán, repaglinida) es posible sobre todo durante la duración de la infusión (1 hora) y hasta 20 minutos después del final de la infusión. Se recomienda un intervalo de tiempo de 12 horas antes de la infusión y al menos de 3 horas después de la finalización de la infusión, antes de administrar sustratos de OATP1B1.
Vacunas
La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas, en pacientes inmunodeprimidos por agentes quimioterapéuticos puede dar lugar a infecciones graves o mortales. La vacunación con una vacuna viva atenuada se debe evitar en los pacientes tratados con Cabazitaxel. Las vacunas muertas o inactivadas se pueden administrar; sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede verse disminuida.
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 dos metamorfosis (ver ***Datos precínicos de seguridad***) y Cabazitaxel atraviesa la barrera placentaria (ver ***Datos precínicos de seguridad***).
Como otros medicamentos citotóxicos, Cabazitaxel puede provocar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas.
No se recomienda el uso de Cabazitaxel durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivos.
Lactancia
Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado excreción de Cabazitaxel y sus metabolitos en la leche (ver ***FARMACOCINÉTICA***). No puede excluirse el riesgo para el bebé lactante.
Cabazitaxel no debe utilizarse durante la lactancia.
Fertilidad
Los estudios en animales demostraron que Cabazitaxel afectaba el sistema reproductor en ratas y perros macho sin ningún efecto funcional sobre la fertilidad (ver ***Datos precínicos de seguridad***). Sin embargo, considerando la actividad farmacológica de los taxanos de 2ª generación 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 posibles 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 vian a ser tratados con Cabazitaxel se les recomienda que consulten sobre la conservación de esperma antes del tratamiento.
Poblaciones especiales
Insuficiencia Renal
Se han notificado alteraciones renales en asociación con sepsis, deshidratación severa debido a diarrea, vómitos y uropatía obstructiva. Se han observado casos de insuficiencia renal, incluyendo casos con desenlace fatal. Si esto ocurre debem adoptarse medidas apropiadas para identificar las causas de insuficiencia renal y tratar a los pacientes internamiento.
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 mediral 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.
Insuficiencia hepática
El tratamiento con ***CECALTER®*** está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa (niveles plasmáticos de bilirrubina > 3 x LSN) (ver ***CONTRAINDICACIONES y FARMACOCINÉTICA***).
Los pacientes con insuficiencia hepática leve (niveles plasmáticos de bilirrubina > 1 a ≤ 1,5 x LSN o AST > 1,5 x LSN) deben recibir una dosis de 20 mg/m² de Cabazitaxel.
La dosis máxima tolerada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total > 1,5 a ≤ 3,0 x LSN y AST > cualquier valor) fue de 15 mg/m²; sin embargo, se desconoce la eficacia del nivel de dosis. (ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y FARMACOCINÉTICA***).
Pediatría
No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Cabazitaxel en pacientes pediátricos.
Cabazitaxel se evaluó en 39 pacientes pediátricos (entre 3 y 18 años) que recibieron G-CSF profiláctico. La dosis máxima tolerada (DMT) fue de 30 mg/m² por vía intravenosa durante 1 hora el día 1 de un ciclo de 21 días en pacientes previamente tratados con quimioterapia y/o radioterapia. Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron febril. Ninguno de los pacientes alcanzó objetivo en 11 pacientes con glioma de alto grado (GAG) refractario y glioma pontino intrínseco difuso (GPID). Un paciente tuvo una respuesta parcial entre los 9 pacientes con ependimoma.
Se observaron reacciones de hipersensibilidad o relacionadas con la infusión en 10 pacientes (26%). Tres pacientes experimentaron eventos adversos graves de reacción anafiláctica. La incidencia de reacciones de hipersensibilidad o relacionadas con la infusión disminuyeron con la premedicación con corticoesteroides y/o antihistamínicos. Los eventos adversos emergentes más frecuentes fueron similares a los informados en adultos. Según el análisis farmacocinético poblacional llevado a cabo con datos de 31 pacientes pediátricos con cáncer (entre 3 y 18 años), las depuraciones por área de superficie corporal fueron comparables con las de adultos.
Pacientes de edad avanzada
Los pacientes ≥ 65 años tienen más probabilidad de experimentar ciertas reacciones adversas, incluyendo neutropenia y neutropenia febril (ver ***REACCIONES ADVERSAS***).
En el Estudio clínico 1, de los 371 pacientes con cáncer de próstata tratados con Cabazitaxel cada tres semanas más prednisona, 240 (64,7%) tenían 65 años o más, mientras que 70 (18,9%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias globales en cuanto a la eficacia entre pacientes ≥ 65 años y pacientes de menor edad. Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) pueden ser más propensos a presentar determinadas reacciones adversas. La incidencia de muerte por causas diferentes a la progresión de la enfermedad dentro de los 30 días de la última dosis de Cabazitaxel fue mayor en los pacientes que tenían 65 años o más en comparación con los pacientes más jóvenes (ver ***ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES***). La incidencia de neutropenia y neutropenia febril grado 3 o 4 fue mayor en los pacientes que tenían 65 años o más en comparación con los de menos edad. Se informaron las siguientes reacciones adversas de grado 1 a 4 a tasas ≥ 5% más altas en pacientes de 65 años o más en comparación con los pacientes más jóvenes: diarrea (43% frente al 29%), náuseas (41% frente al 25%), vómitos (21% frente al 12%), astenia (21% frente al 14%), dolor abdominal (16% frente al 8%), mareos (10% frente al 5%), infección del tracto urinario (10% frente al 3%) y deshidratación (7 % frente al 2%), respectivamente.
En el Estudio clínico 2, las reacciones adversas de grado 1 a 4 informadas a tasas de, por lo menos, un 5% más altas en pacientes de 65 años o mayores en comparación con los pacientes más jóvenes fueron diarrea (43% frente al 33%), fatiga (20% frente al 15%), astenia (14% frente al 10%), mareos (10% frente al 7%), neutropenia febril (13% frente al 6%), neutropenia febril (11% frente al 5%) y disnea (10% frente al 3%). Según un análisis farmacocinético poblacional, no se observó ninguna diferencia significativa en la farmacocinética de Cabazitaxel entre pacientes < 65 años (n=100) y de mayor edad (n=70).
Excipientes
El diluyente contiene 573,3 mg de alcohol etílico, equivalente a 14 ml de cerveza o 6 ml de vino. Nocivo para personas alcohólicas. A tener en cuenta en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Cabazitaxel podría influenciar la capacidad para conducir y utilizar máquinas ya que puede causar fatiga y mareo. Se debe recomendar a los pacientes que no conduzcan o utilicen máquinas si experimentan estas reacciones adversas durante el tratamiento.
Datos precínicos de seguridad
Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos, pero si 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/arteriolitis/arteriolitis en el hígado, hiperplasia del ducto biliar y necrosis hepatocelular.
Las reacciones adversas no observadas en los estudios clínicos, pero si 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 subcapular de las fibras del cristalino. Estas lesiones parecían reversibles a las 8 semanas.
No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Cabazitaxel.
Cabazitaxel no indujo mutaciones genéticas en el test de mutación reversa en bacterias (Ames). No fue clastogénico en un ensayo *in vitro* de linfocitos humanos (no indujo aberración cromosómica estructural, sino que aumentó el número de células poliploides) e indujo un aumento de micronucleos 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 resultados similares con otras substancias citotóxicas.
En un estudio de fertilidad realizado en ratas hembra con dosis de Cabazitaxel de 0,05; 0,1 o 0,2 mg/kg/día, la administración del fármaco no afectó la conducta de apareamiento o la capacidad para quedar preñadas. En estudios de toxicología de dosis repetidas en ratas con administración de Cabazitaxel intravenosa una vez cada tres semanas durante un máximo de 6 meses, se observó atrofia del útero en el nivel de dosis de 0 mg/kg (aproximadamente el AUC en pacientes con cáncer a la dosis humana recomendada) junto con necrosis de los cuerpos lúteos con dosis > 1 mg/kg (aproximadamente 0,2 veces el AUC con la dosis humana recomendada clínicamente).
Cabazitaxel no afectó a los rendimientos de apareamiento o a la fertilidad de las ratas macho tratadas con dosis de 0,05; 0,1 o 0,2 mg/kg/día. En un estudio de embarazo, en los estudios de toxicidad de dosis repetidas, una vez cada tres semanas durante un máximo de 9 meses, se observó degeneración de la vaiscula seminal y atrofia del túbulo seminífero en los testículos de ratas tratadas con dosis de 1 mg/kg (aproximadamente 0,2 veces el AUC en pacientes con la dosis humana recomendada), y degeneración testicular (necrosis mínima de la célula epitelial en el epididimo) en perros tratados con una dosis de 0,25 mg/kg (aproximadamente 0,1 veces el AUC en pacientes con la dosis humana recomendada clínicamente). Las exposiciones en animales fueron similares o menores que las observadas en humanos que recibieron dosis de Cabazitaxel recomendadas.
En un estudio de toxicidad en el desarrollo embrionario/ temprano en ratas, Cabazitaxel se administró por vía intravenosa durante 15 días antes del apareamiento hasta el día 6 del embarazo, lo que derivó en un aumento de la pérdida previa a la implantación (14,0 mg/kg/día) y en un aumento de reabsorciones tempranas a ≥ 0,1 mg/kg/día (aproximadamente 0,08 y 0,02 veces la C_{ss} en pacientes a la dosis recomendada en seres humanos, respectivamente). En un estudio de toxicidad en el desarrollo embrionario/ en ratas, Cabazitaxel causaba toxicidad embrionaria/ fetal (material que derivó en un aumento de la pérdida previa a la implantación, embriotoxicidad y muertes fetales cuando se administró a una dosis de 0,16 mg/kg/día (aproximadamente 0,06 veces la C_{ss} en pacientes a la dosis recomendada en seres humanos). Se observó una disminución del peso medio de nacimiento fetal en la osificación-esqueléticia a dosis ≥ 0,08 mg/kg. Cabazitaxel atravesó la barrera placentaria dentro de las 24 horas de una única administración intravenosa de 0,08 mg/kg a ratas embarazadas en el día gestacional 17. Una dosis de 0,08 mg/kg en ratas derivó en una C_{ss} de aproximadamente 0,02 veces la observada en pacientes a la dosis recomendada en seres humanos. La administración de Cabazitaxel no provocó anomalías fetales en ratas o conejos a niveles de exposición significativamente menores a las exposiciones previstas en seres humanos.
En un estudio de excreción de leche, se detectó radiocistilidad relacionada con Cabazitaxel en los estómagos de crías amamantadas dentro de las 2 horas de una única administración intravenosa de Cabazitaxel a ratas en periodo de lactancia a una dosis de 0,08 mg/kg (aproximadamente 0,02 veces la C_{ss} en pacientes a la dosis recomendada en seres humanos); estro se detectó 24 horas después de la dosis. Aproximadamente se estima que el 1,5% de la dosis suministrada a la madre pasó a la leche materna.
Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)
Los resultados de los estudios de evaluación del riesgo medioambiental indicaron que el uso de Cabazitaxel no causa riesgo significativo para el entorno acuático.

REACCIONES ADVERSAS
Resumen del perfil de seguridad
La seguridad de Cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona se evaluó en 371 pacientes con Cáncer de Próstata metastásico resistente a la castración, que fueron tratados con Cabazitaxel 25 mg/m² cada tres semanas, en un ensayo clínico Fase III controlado, abierto, aleatorizado. Los pacientes recibieron una media de 6 ciclos de Cabazitaxel. Las reacciones adversas que se produjeron más frecuentemente (≥ 10%) en todos los grados fueron anemia (97,3%), leucopenia (95,7%), neutropenia (93,5%), trombocitopenia (47,4%) y diarrea (46,6%).
Las reacciones adversas de grado ≥ 3 que se produjeron más frecuentemente en pacientes que recibían Cabazitaxel fueron neutropenia (81,7%), leucopenia (68,2%), anemia (10,5%), neutropenia febril (7,5%) y diarrea (6,2%).
En 68 pacientes (18,3%) tratados con Cabazitaxel se interrumpió el tratamiento por la aparición de reacciones adversas. La reacción adversa más frecuente que dio lugar a la interrupción de Cabazitaxel fue neutropenia.
Las reacciones adversas están descritas en la **Tabla 5**, 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 5: Reacciones adversas y anomalías hematológicas notificadas con Cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona en un ensayo clínico (n=371)

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Todos los grados n (%) Muy frecuentes	Frecuentes	Grado ≥ 3 n (%)
Infecciones e infestaciones	Shock séptico		4 (1,1)	4 (1,1)
	Sepsis		4 (1,1)	4 (1,1)
	Celulitis		6 (1,6)	2 (0,5)
	Infección del trato urinario		27 (7,3)	4 (1,1)
	Gripe		11 (3)	0
	Cistitis		10 (2,7)	1 (0,3)
	Infección de las vías respiratorias altas		10 (2,7)	0
	Neumonía		5 (1,3)	0
	Endotelitis		4 (1,1)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia*	347 (93,5)		303 (81,7)
	Anemia*	361 (97,3)		39 (10,5)
	Leucopenia*	355 (95,7)		253 (68,2)
	Trombocitopenia*	176 (47,4)		13 (3,5)
	Neutropenia febril		28 (7,5)	28 (7,5)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad		5 (1,3)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	59 (15,9)		3 (0,8)
	Deshidratación		18 (4,9)	8 (2,2)
	Hiperglucemia		4 (1,1)	3 (0,8)
	Hipopotasemia		4 (1,1)	2 (0,5)
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad		1(0)	0
	Estado de confusión		5 (1,3)	0
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	41 (11, 1)		0
	Neuropatía periférica		30 (8,1)	2 (0,5)
	Neuropatía sensorial periférica		20 (5,4)	0
	Mareo		39 (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
	Afasia		4 (1,1)	1 (0,3)
Trastornos oculares	Conjuntivitis		5 (1,3)	0
	Aumento de la lacrimación		5 (1,3)	0
Trastorno del oído y del laberinto	Tinnitus		5 (1,3)	0
	Vértigo		5 (1,3)	0
Trastornos cardíacos*	Fibrilación auricular		4 (1,1)	2 (0,5)
	Taquicardia		6 (1,6)	0
Trastornos vasculares	Hipotensión		20 (5,4)	2 (0,5)
	Trombosis venosa profunda		8 (2,2)	7 (1,9)
	Hipertensión		6 (1,6)	1 (0,3)
	Hipotensión ortostática		5 (1,3)	1 (0,3)
	Sofoco		5 (1,3)	0
	Rubor		4 (1,1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	44 (11,9)		5 (1,3)
	Tos	40 (10,8)		0
	Dolor orofaríngeo		13 (3,5)	0
	Neumonía		9 (2,4)	6 (1,6)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	173 (46,6)		23 (6,2)
	Náuseas	127 (34,2)		7 (1,9)
	Vómitos	84 (22,6)		7 (1,9)
	Constipación	76 (20,5)		4 (1,1)
	Dolor abdominal	43 (11,6)		7 (1,9)
	Dispepsia		25 (6,7)	0
	Dolor abdominal superior		20 (5,4)	0
	Hemorroides		14 (3,8)	0
	Reflujo gastroesofágico		12 (3,2)	0
	Hemorragia rectal		9 (2,2)	1 (0,3)
	Sequedad de boca		9 (2,2)	1 (0,3)
	Distensión abdominal		5 (1,3)	1 (0,3)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	37 (10)		0
	Sequedad de boca		9 (2,4)	0
	Eritema		5 (1,3)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	60 (16,2)		14 (3,8)
	Artralgia	39 (10,5)		4 (1,1)
	Dolor en extremidades		30 (8,1)	6 (1,6)
	Espasmos musculares		27 (7,3)	0
	Mialgia		14 (3,8)	1 (0,3)
	Dolor musculoesquelético		11 (0)	1 (0,3)
	Dolor en el pecho		7 (1,9)	3 (0,8)
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda		9 (2,4)	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)
	Poliaquiuria		13 (3,5)	1 (0,3)
	Polaquiuria		9 (2,4)	3 (0,8)
	Retención urinaria		9 (2,4)	3 (0,8)
	Incontinencia urinaria		7 (1,9)	0
	Obstrucción de uréteres		7 (1,9)	5 (1,3)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor pélvico		7 (1,9)	1 (0,3)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	136 (36,7)		18 (4,9)
	Astenia	76 (20,5)		17 (4,6)
	Pirexia	45 (12,1)		4 (1,1)
	Edema periférico		34 (9,2)	2 (0,5)
	Inflamación de las mucosas		23 (5,4)	1 (0,3)
	Dolor		20 (5,4)	4 (1,1)
	Dolor torácico		14 (3,8)	2 (0,5)
	Edema		7 (1,9)	1 (0,3)
	Escalofríos		6 (1,6)	0
	Malestar general		5 (1,3)	0
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso		32 (8,6)	0
	Aumento de la aspartato aminotransferasa		4 (1,1)	0
	Aumento de la transaminasas		4 (1,1)	0
	Diarrea	173 (47%)	23 (6%)	39 (11%) 1 (≤ 1%)
	Náuseas	127 (34%)	7 (2%)	85 (2%) 1 (≤ 1%)
	Vómitos	83 (22%)	6 (2%)	38 (10%) 0
	Constipación	76 (20%)	4 (1%)	57 (15%) 2 (≤ 1%)
	Dolor abdominal*	64 (17%)	7 (2%)	33 (8%) 0
	Dispepsia*	36 (10%)	0	9 (2%) 0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga	136 (37%)	18 (5%)	132 (27%) 11 (3%)
	Astenia	76 (20%)	17 (5%)	45 (12%) 9 (2%)
	Pirexia	45 (12%)	4 (1%)	23 (6%) 1 (≤ 1%)
	Edema periférico	34 (9%)	2 (≤ 1%)	34 (9%) 2 (≤ 1%)
	Inflamación de las mucosas	22 (6%)	1 (≤ 1%)	10 (3%) 1 (≤ 1%)
	Dolor	20 (5%)	4 (1%)	18 (5%) 7 (2%)
Infecciones e infestaciones	Infección del trato urinario*	29 (8%)	6 (2%)	12 (3%) 4 (1%)
Investigaciones	Pérdida de peso	32 (9%)	0	28 (8%) 1 (≤ 1%)
Trastornos del metabolismo y nutrición	Pérdida de apetito	59 (16%)	3 (≤ 1%)	39 (11%) 3 (≤ 1%)
	Deshidratación	18 (5%)	8 (2%)	18 (5%) 3 (≤ 1%)
Trastornos o desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	60 (16%)	14 (4%)	43 (12%) 11 (3%)
	Artralgia	39 (11%)	4 (1%)	31 (8%) 4 (1%)
	Espasmos musculares	27 (7%)	0	10 (0 %) 0
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica *	50 (13%)	3 (≤ 1%)	12 (3,2%) 3 (≤ 1%)
	Disgeusia	41 (11%)	0	15 (4%) 0
	Mareos	39 (8 %)	0	21 (6%) 2 (≤ 1%)
	Dolor de cabeza	29 (8%)	0	19 (5%) 0
Trastornos renales y urinarios	Hematuria	62 (17%)	7 (2%)	13 (4%) 1 (≤ 1%)
	Disuria	25 (7%)	0	5 (1%) 0
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Disnea	43 (12%)	4 (1%)	16 (4%) 2 (≤ 1%)
	Tos	40 (11%)	0	2 (0,6%) 0
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo	Alopecia	37 (10%)	0	0
Trastornos vasculares	Hipotensión	20 (5%)	2 (≤ 1%)	9 (2%) 1 (≤ 1%)
Medians de duración del tratamiento	**6 ciclos**		**4 ciclos**	

* Calificadas según los CTCAE del NCI, versión 3
Frecuencia no conocida: Neutropenia febril, anemia, trombocitopenia, rabdomiolisis, insuficiencia renal.
1 Incluye fibrilación auricular, aleteo auricular, taquicardia auricular, bloqueo auriculoventricular complejo, bradycardia, palpitaciones, taquicardia supraventricular, taquiarritmia y taquicardia.
2 Incluye molestia abdominal, dolor en la parte inferior del abdomen, dolor en la parte superior del abdomen, sensibilidad abdominal y dolor GI.
3 Incluye enfermedad por reflujo gastroesofágico y gastritis por reflujo.
4 Incluye infección del tracto urinario, infección urinaria, infección urinaria bacteriana y cistitis por microbios.
5 Incluye polineuropatía periférica y neuropatía sensorial periférica.

Estudio clínico 2 (comparación de dos dosis de Cabazitaxel)
En un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado y de no inferioridad (Estudio clínico 2), 1175 pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración fueron tratados con un régimen que contenía docetaxel, ya sea con 25 mg/m² de Cabazitaxel (n=592) o con 30 mg/m² (n=583).
La supervivencia global (SG) fue de 15,1 meses con la dosis del fármaco del estudio en 22 (3,8%) en el grupo de 20 mg/m² y en 32 (5,4%) pacientes en el grupo de 25 mg/m². Las reacciones adversas mortales más frecuentes en los pacientes tratados con Cabazitaxel estuvieron relacionadas con infecciones, y se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de 25 mg/m² (n=10) que en el grupo de 20 mg/m² (n=3). Otras reacciones adversas mortales en los pacientes tratados con Cabazitaxel incluyeron hemorragia cerebral, insuficiencia respiratoria, íleo paralítico, diarrea, edema pulmonar agudo, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal, muerte súbita, paro cardíaco, accidente cerebrovascular isquémico, perforación diverticular y síndrome cardiorenal.
Las reacciones adversas de grado 1 a 4 que se presentaron ≥ 5% con mayor frecuencia en pacientes en el grupo de 25 mg/m² frente al de 20 mg/m² fueron leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, neutropenia febril, disminución del apetito, náuseas, diarrea, astenia y hematuria.
Las reacciones adversas de grado 3 o 4 que se presentaron ≥ 5% con mayor frecuencia en pacientes en el grupo de 25 mg/m² frente al grupo de 20 mg/m² fueron leucopenia, neutropenia y neutropenia febril.
La suspensión del tratamiento por reacciones farmacológicas adversas se presentó en el 17% de los pacientes en el grupo de 20 mg/m² y en el 20% de los del grupo de 25 mg/m². Las reacciones adversas más frecuentes que derivaron en la suspensión del tratamiento fueron fatiga y hematuria. Los pacientes en el grupo de 20 mg/m² recibieron una mediana de 6 ciclos (mediana de duración de 18 semanas), mientras que los del grupo de 25 mg/m² recibieron una mediana de 6 ciclos (mediana de duración de 21 semanas). En el grupo de 25 mg/m², 128 pacientes (22%) tuvieron una reducción de la dosis de 25 a 20 mg/m², 19 pacientes (3%) tuvieron una reducción de la dosis de 25 a 15 mg/m² y 1 paciente (0,2%) tuvo una reducción de la dosis de 15 a 12 mg/m². En el grupo de 20 mg/m², 58 pacientes (10%) tuvieron una reducción de la dosis de 20 a 15 mg/m² y 9 pacientes (2%) tuvieron una reducción de la dosis de 15 a 12 mg/m².

Tabla 7: Incidencia de reacciones adversas* en ≥ 5% de los pacientes que recibieron 20 mg/m² o 25 mg/m² de Cabazitaxel en combinación con prednisona en Estudio clínico 2

	20 mg/m² de Cabazitaxel cada 3 semanas con 10 mg de prednisona diarios n=590		25 mg/m² de Cabazitaxel cada 3 semanas con 10 mg de prednisona diarios n=590	
Clasificación por órgano y sistema primario	**Grado 1 a 4 n (%)**	**Grado 3 a 4 n (%)**	**Grado 1 a 4 n (%)**	**Grado 3 a 4 n (%)**
Término preferido				
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Neutropenia febril	12 (2%)	12 (2%)	55 (9%)	53 (9%)
Neutropenia*	18 (3%)	14 (2%)	85 (11%)	57 (10%)
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto urinario*	40 (7%)	12 (2%)	66 (11%)	14 (2%)
Infección neutropénica	13 (2%)	13 (2%)	42 (7%)	34 (6%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	76 (10%)	4 (0,7%)	110 (19%)	7 (1%)
Diagnosis	41 (7%)	0	83 (11%)	0
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía sensorial periférica	38 (7%)	0	83 (11%)	4 (0,7%)
Mareos	34 (6%)	0	32 (5%)	2
Dolor de cabeza	29 (5%)	1 (0,2%)	24 (4%)	1 (0,2%)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Disnea	30 (5%)	5 (0,9%)	46 (8%)	4 (0,7 %)
Tos	34 (6%)	0	32 (5%)	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	178 (31%)	8 (1%)	237 (40 %)	24 (4%)
Nauseas	142 (25%)	4 (0,7%)	191 (32%)	7 (1%)
Vómitos	84 (15%)	7 (1,2 %)	108 (18%)	8 (1%)
Constipación	102 (18%)	4 (0,5%)	107 (18%)	4 (0,7%)
Dolor abdominal	34 (6%)	3 (0,5%)	32 (9%)	7 (1%)
Estomatitis	27 (5%)	0	32 (5%)	2 (0,3%)
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo				
Alopecia	15 (3%)	0	36 (6,1%)	0
Trastornos o desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor de espalda	64 (11%)	5 (0,9%)	83 (14%)	13 (2%)
Artralgia	46 (8%)	10 (2%)	92 (8%)	13 (2%)
Mialgias	49 (8%)	3 (0,5%)	41 (7%)	5 (0,8%)
Dolor en las extremidades	30 (5%)	1 (0,2%)	41 (7%)	3 (0,5%)
Trastornos renales y urinarios				
Hematuria	80 (14%)	11 (2%)	124 (21%)	25 (4%)
Disuria	31 (5%)	2 (0,3%)	24 (4%)	0
Trastornos generales y alteciones en el lugar de la administración				
Fatiga	143 (25%)	15 (3%)	161 (27%)	22 (4%)
Astenia	89 (15%)	11 (2%)	117 (20%)	12 (2%)
Edema periférico	39 (7%)	1 (0,2%)	33 (9%)	1 (0,2%)
Pir