

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

## CECALTER® CABAZITAXEL 60 mg/1,5 ml

Solución concentrada para infusión

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  $\geq 25\%$  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-Meizack 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  $\geq 50\%$  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/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas, un máximo de 10 ciclos con 10 mg diarios vía oral de prednisona o prednisolona (n=378), o para recibir 12 mg/m<sup>2</sup> 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  $> 1.500/mm^3$ , plaquetas  $> 100.000/mm^3$ , hemoglobina  $> 10g/dl$ , creatinina  $< 1,5xLNS$ , bilirrubina total  $< 1xLNS$ , AST y ALT  $< 1,5xLNS$ . 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% Caucásica, un 6,9% Asiática/Oriental, un 5,3% Negra y un 4% otras.

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

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

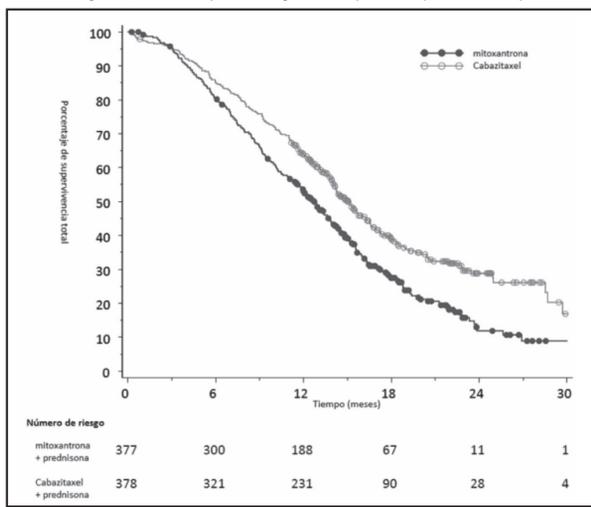
Un subgrupo de 59 pacientes recibieron dosis acumulativas de docetaxel  $< 225mg/m^2$  (29 pacientes en el brazo Cabazitaxel, 30 pacientes en el brazo mitoxantrona). No hubo diferencias significativas en la supervivencia global en este grupo de pacientes (HR (95% IC) 0,96 (0,49-1,86)).

**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
<b>Supervivencia global</b>		
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) <sup>a</sup> (95% IC)	0,70 (0,59-0,83)	
Valor de p	<0,0001	

<sup>a</sup>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.

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/m<sup>2</sup> (n=602) o 20 mg/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> comparado con 25 mg/m<sup>2</sup> (ver **Tabla 2**). Un porcentaje estadísticamente significativo más alto de pacientes (p<0,001) mostró una respuesta de APE en el grupo 25 mg/m<sup>2</sup> (42,9%) comparado con el grupo 20 mg/m<sup>2</sup> (29,5%). Se observó un riesgo estadísticamente significativo mayor de progresión de APE en pacientes con dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> versus brazo Cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> (Análisis de intención de tratar) – Variable principal de eficacia**

	Cabazitaxel 20 mg/m <sup>2</sup> + prednisona/prednisolona n=598	Cabazitaxel 25 mg/m <sup>2</sup> +prednisona/prednisolona n=602
<b>Supervivencia global</b>		
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) <sup>a</sup> versus Cabazitaxel 25 mg/m <sup>2</sup> + 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.

<sup>a</sup> 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/m<sup>2</sup> respecto a 25 mg/m<sup>2</sup>.

El perfil de seguridad de Cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> observado en el Estudio clínico 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/m<sup>2</sup>.

**Tabla 3: Resumen de los datos de seguridad para el brazo Cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> versus brazo Cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> en el Estudio Clínico 2**

	Cabazitaxel 20 mg/m <sup>2</sup> + prednisona/prednisolona n=580	Cabazitaxel 25 mg/m <sup>2</sup> + 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/m <sup>2</sup> : 58 (10,0%) De 15 a 12 mg/m <sup>2</sup> : 9 (1,6%)	De 25 a 20 mg/m <sup>2</sup> : 128 (21,5%) De 20 a 15 mg/m <sup>2</sup> : 19 (3,2%) De 15 a 12 mg/m <sup>2</sup> : 1 (0,2%)
<b>Todos los grados de reacciones adversas<sup>a</sup> (%)</b>		
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
<b>Reacciones adversas grado <math>\geq 3^b</math> (%)</b>		
Neutropenia clínica	2,4	9,6
Neutropenia febril	2,1	9,2
<b>Anomalías hematológicas<sup>c</sup> (%)</b>		
Neutropenia grado $\geq 3$	41,8	73,3
Anemia grado $\geq 3$	9,9	13,7
Trombocitopenia grado $\geq 3$	2,6	4,2

<sup>a</sup> Todos los grados de reacciones adversas con una incidencia mayor del 10%

<sup>b</sup> Reacciones adversas grado  $\geq 3$  con una incidencia mayor del 5%

<sup>c</sup> 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/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 C<sub>max</sub> fue de 226 ng/ml (Coeficiente de Variación (CV): 107%) y se alcanzó al finalizar la infusión de 1 hora (T<sub>max</sub>). El Área Bajo la Curva (ABC) 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/m<sup>2</sup>, en pacientes con tumores sólidos avanzados (n=126).

#### Distribución

El volumen de distribución (V<sub>ss</sub>) fue 4870L (2640L/m<sup>2</sup> para un paciente con un Área de Superficie Corporal (ASC) promedio 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 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/m<sup>2</sup> administrado como una infusión única de 1 hora) no modificó los niveles plasmáticos de miazolam, 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-hidroxivarfarina, 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) (metotrexato), o los Polipeptidos Transportadores de Aniones Orgánicos OATP1B3 (CCK8) en concentraciones al menos 15 veces a las observadas a nivel clínico mientras que inhibió el transporte del OATP1B1 (estradiol-17 $\beta$ -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/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 **PRECAUCIONES**).

#### Eliminación

Tras 1 hora de infusión intravenosa de 25 mg/m<sup>2</sup> de [<sup>14</sup>C]-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 excreta renal de Cabazitaxel y sus metabolitos supone menos del 4% de la dosis (2,3% como medicamento sin modificar en orina).

En un estudio farmacocinético poblacional, Cabazitaxel tuvo un clearance plasmático elevado, 48,5 l/h (26,4 l/h/m<sup>2</sup> para pacientes con una ASC media de 1,84 m<sup>2</sup>), y una semivida terminal larga de 95 horas.

#### 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/m<sup>2</sup>.

**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  $\leq 1,5$  x LSN o AST  $> 1,5$  x LSN) o moderada (niveles plasmáticos de bilirrubina total  $> 1,5$  a  $\leq 3,0$  x LSN) en la farmacocinética de Cabazitaxel. La dosis máxima tolerada de Cabazitaxel (DMT) fue de 20 y 15 mg/m<sup>2</sup>, 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 a los datos de seguridad y tolerancia, la dosis de Cabazitaxel debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática leve (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y PRECAUCIONES**). Cabazitaxel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver **CONTRAINDICACIONES**).

**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.

### POSOLÓGIA 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 dosificación individual de **CECALTER®** es 25 mg/m<sup>2</sup> administrada en una infusión endovenosa de una hora, cada tres semanas en combinación con prednisona o prednisolona oral 10 mg administrados diariamente durante el tratamiento con **CECALTER®**.

Se recomienda 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.

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®**

	Cabazitaxel 25 mg/m <sup>2</sup> + prednisona/prednisolona n=598	Cabazitaxel 20 mg/m <sup>2</sup> +prednisona/prednisolona n=602
<b>Supervivencia global</b>		
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) <sup>a</sup> versus Cabazitaxel 25 mg/m <sup>2</sup> + prednisona/prednisolona	1,024	-
UCI unilateral 98,89%	1,184	-
LCI unilateral 95%	0,922	-

Reacciones adversas	Modificación de la dosis
Neutropenia prolongada grado $\geq 3$ (más de 1 semana) a pesar del tratamiento adecuado incluyendo G-CSF	Retrasar el tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea $> 1500$ células/mm <sup>3</sup> , a continuación reducir la dosis de <b>CECALTER®</b> de 25 mg/m <sup>2</sup> 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 $> 1500$ células/mm <sup>3</sup> , a continuación reducir la dosis de <b>CECALTER®</b> de 25 mg/m <sup>2</sup> a 20 mg/m <sup>2</sup> .
Diarrea grado $\geq 3$ 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 <b>CECALTER®</b> de 25 mg/m <sup>2</sup> a 20 mg/m <sup>2</sup> .
Neuropatía periférica grado $\geq 2$	Retrasar el tratamiento hasta mejoría, a continuación reducir la dosis de <b>CECALTER®</b> de 25 mg/m <sup>2</sup> a 20 mg/m <sup>2</sup> .

Si los pacientes continúan experimentando cualquiera de las reacciones anteriores con 20 mg/m<sup>2</sup>, se puede considerar una reducción adicional de dosis a 15 mg/m<sup>2</sup> o la interrupción de **CECALTER®**. Los datos en pacientes tratados con dosis por debajo de 20 mg/m<sup>2</sup> son limitados.

#### 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.

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.

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

**Etapas 1.1:** Inspeccionar el frasco ampolla de la solución concentrada de **CECALTER®** y el diluyente proporcionado. La solución concentrada y el diluyente deben ser transparente.



**Etapas 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.



## 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/mm<sup>3</sup>

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 **POSOLÓGIA 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 severas de hipersensibilidad requieren la discontinuación inmediata de la infusión de Cabazitaxel y terapia apropiada. Los pacientes con antecedentes de reacciones severas de hipersensibilidad no deben ser medicados nuevamente con Cabazitaxel (ver **CONTRAINDICACIONES**).

### Supresión de la médula ósea

Puede producirse una supresión de la médula ósea, manifestada como neutropenia, anemia, trombocitopenia o pancitopenia (ver información adicional a continuación en **Riesgo de Neutropenia y Anemia**).

### 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 serías) 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 **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Los pacientes pueden reiniciar el tratamiento con Cabazitaxel solamente cuando los recuentos de neutrófilos se recuperen a un nivel ≥ 1500/mm<sup>3</sup> (ver **CONTRAINDICACIONES**).

### 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 anti-diarreicos 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 abdominopéptica 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 **POSOLÓGIA 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 (íleus), 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 péptica 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/m<sup>2</sup> a 20 mg/m<sup>2</sup> para neuropatía periférica persistente grado ≥ 2 (ver **POSOLÓGIA 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.

### Trastornos respiratorios

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

Si se desarrollaran nuevos síntomas pulmonares o hubiera un empeoramiento de los mismos, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente, examinados inmediatamente, y tratados de manera apropiada. Se recomienda la interrupción del tratamiento con Cabazitaxel hasta que el diagnóstico esté disponible. El uso temprano del tratamiento específico para cada situación podría ayudar a mejorar el estado del paciente. Se debe evaluar cuidadosamente el beneficio de la reanudación del tratamiento con Cabazitaxel.

### Riesgo de arritmias cardíacas

Se han reportado arritmias cardíacas, con mayor frecuencia taquicardia y fibrilación auricular (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

## PRECAUCIONES

### Interacción con otros medicamentos

Los estudios *in vitro* han demostrado que Cabazitaxel se metaboliza 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 ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, neflavinir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) debido a que podría ocurrir un incremento de las concentraciones plasmáticas de Cabazitaxel (ver **POSOLÓGIA 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 (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

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 ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) debido a que podría ocurrir una disminución de las concentraciones plasmáticas de Cabazitaxel (ver **POSOLÓGIA 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 polipeptidos 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.

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 dosis maternotóxicas (ver **Datos preclínicos de seguridad**) y Cabazitaxel atraviesa la barrera placentaria (ver **Datos preclínicos 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 ser utilizado durante la lactancia.

#### Fertilidad

Los estudios en animales demostraron que Cabazitaxel afectaba al sistema reproductor en ratas y perros macho sin ningún efecto funcional sobre la fertilidad (ver **Datos preclínicos de seguridad**). 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.

#### Uso en 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 deben adoptarse medidas apropiadas para identificar las causas de insuficiencia renal 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.

##### Insuficiencia hepática

El tratamiento con **CECALTER®** está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa (niveles plasmáticos de bilirrubina > 3 veces por encima del límite superior normal) (ver **CONTRAINDICACIONES Y FARMACOCINÉTICA**). Para pacientes con insuficiencia hepática leve (niveles plasmáticos de bilirrubina > 1 a ≤ 1,5 veces por encima del límite superior normal o AST > 1,5 veces por encima del límite superior normal) la dosis debe ser reducida (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y FAR-**

## MACOCINÉTICA).

### Pacientes de edad avanzada

Los pacientes ≥ 65 años de edad tienen más probabilidad de experimentar ciertas reacciones adversas, incluyendo neutropenia y neutropenia febril (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

### Excipientes

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

Cabazitaxel no afectó a los rendimientos de apareamiento o a la fertilidad de las ratas macho tratadas. Sin embargo, en los estudios de toxicidad de dosis repetidas, se observó degeneración de la vesícula seminal y atrofia del túbulo seminífero en los testículos de las ratas, y se observó degeneración testicular (necrosis mínima de la célula epitelial en el epidídimo) en perros. Las exposiciones en animales fueron similares o menores que las observadas en humanos que recibieron dosis clínicamente relevantes de Cabazitaxel. Cabazitaxel indujo toxicidad embrionofetal en ratas hembra tratadas intravenosamente, una vez al día, de los días 6 a 17 de gestación, asociada con toxicidad maternal y consistente en muertes fetales y disminución del peso medio fetal, asociado con retraso en la osificación del esqueleto. Las exposiciones en animales fueron menores que las observadas en humanos que recibieron dosis clínicamente relevantes de Cabazitaxel. Cabazitaxel atraviesa la barrera placentaria en ratas. En ratas, Cabazitaxel y sus metabolitos se excretan en leche materna, en una cantidad de hasta el 1,5% de la dosis administrada en 24 horas.

### Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

Los resultados de los estudios de evaluación del riesgo medioambiental indicaron que el uso de Cabazitaxel no causa riesgo significativo para el entorno acuático.

## 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 25 mg/m<sup>2</sup> de Cabazitaxel, una vez cada tres semanas, en un ensayo clínico Fase III controlado, abierto, aleatorizado. Los pacientes recibieron una media de 6 ciclos de Cabacitaxel. 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 recibieron 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 frecuencia 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 (%)		Grado ≥ 3 n (%)		
		Muy frecuentes	Frecuentes			
Infecciones e infestaciones	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)	0		
	Infección del trato urinario	27 (7,3)	4 (1,1)	0		
	Gripe	11 (3)	0	0		
	Cistitis	10 (2,7)	1 (0,3)	0		
	Infección de las vías respiratorias altas	10 (2,7)	0	0		
	Herpes zoster	5 (1,3)	0	0		
	Cardiitis	4 (1,1)	0	0		
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia*	347 (93,5)	303 (81,7)	303 (81,7)	
Anemia*		361 (97,3)	39 (10,5)	39 (10,5)		
Leucopenia*		355 (95,7)	253 (68,2)	253 (68,2)		
Trombocitopenia*		176 (47,4)	15 (4)	15 (4)		
Neutropenia febril			28 (7,5)	28 (7,5)		
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	5 (1,3)	0	0		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	59 (15,9)		3 (0,8)		
	Deshidratación		18 (4,9)	8 (2,2)	8 (2,2)	
	Hiper glucemia		4 (1,1)	3 (0,8)	3 (0,8)	
	Hipopotasemia		4 (1,1)	2 (0,5)	2 (0,5)	
	Trastornos psiquiátricos	Ansiedad		11 (3)	0	0
Estado de confusión			5 (1,3)	0	0	
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	41 (11,1)		0	0	
	Neuropatía periférica		30 (8,1)	2 (0,5)	2 (0,5)	
	Neuropatía sensorial periférica		20 (5,4)	1 (0,3)	1 (0,3)	
	Mareo		30 (8,1)	0	0	
	Cefalea		28 (7,5)	0	0	
	Parestesia		17 (4,6)	0	0	
	Letargia		5 (1,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	
	Hipoestesia		5 (1,3)	0	0	
Clíctica		4 (1,1)	1 (0,3)	1 (0,3)		
Trastornos oculares	Conjuntivitis		5 (1,3)	0	0	
	Aumento de la lacrimación		5 (1,3)	0	0	
Trastorno del oído y del laberinto	Tinnitus		5 (1,3)	0	0	
	Vértigo		5 (1,3)	0	0	
Trastornos cardíacos*	Fibrilación auricular		4 (1,1)	2 (0,5)	2 (0,5)	
	Taquicardia		6 (1,6)	0	0	
Trastornos vasculares	Hipotensión		20 (5,4)	2 (0,5)	2 (0,5)	
	Trombosis venosa profunda		8 (2,2)	7 (1,9)	7 (1,9)	
	Hipertensión		6 (1,6)	1 (0,3)	1 (0,3)	
	Hipotensión ortostática		5 (1,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	
	Sofoco		5 (1,3)	0	0	
	Rubor		4 (1,1)	0	0	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	44 (11,9)		5 (1,3)	5 (1,3)	
	Tos	40 (10,8)		13 (3,5)	13 (3,5)	
	Dolor orofaríngeo		9 (2,4)	6 (1,6)	6 (1,6)	
	Neumonía		9 (2,4)	6 (1,6)	6 (1,6)	
Trastornos 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	0	
	Dolor abdominal superior		20 (5,4)	0	0	
	Hemorroides		14 (3,8)	0	0	
	Reflujo gastroesofágico		12 (3,2)	0	0	
	Hemorragia rectal		8 (2,2)	1 (0,3)	1 (0,3)	
	Sequedad de boca		8 (2,2)	1 (0,3)	1 (0,3)	
	Distensión abdominal		5 (1,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	37 (10)		0	0
		Sequedad de boca		9 (2,4)	0	0
Trastornos 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)	6 (1,6)	
	Espasmos musculares		27 (7,3)	0	0	
	Mialgia		14 (3,8)	1 (0,3)	1 (0,3)	
	Dolor músculo esquelético de pecho		11 (3)	1 (0,3)	1 (0,3)	
	Dolor en el costado		7 (1,9)	3 (0,8)	3 (0,8)	

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Todos los grados n (%)		Grado ≥ 3 n (%)	
		Muy frecuentes	Frecuentes		
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda		8 (2,2)	6 (1,6)	6 (1,6)
	Insuficiencia renal		7 (1,9)	6 (1,6)	6 (1,6)
	Disuria		25 (6,7)	0	0
	Cólico renal		5 (1,3)	1 (0,3)	1 (0,3)
	Hematuria	62 (16,7)		7 (1,9)	7 (1,9)
	Polaquuria		13 (3,5)	1 (0,3)	1 (0,3)
	Hidronefrosis		9 (2,4)	3 (0,8)	3 (0,8)
	Retención urinaria		9 (2,4)	3 (0,8)	3 (0,8)
	Incontinencia urinaria		9 (2,4)	0	0
	Obstrucción de uréteres		7 (1,9)	5 (1,3)	5 (1,3)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor pélvico		7 (1,9)	1 (0,3)	1 (0,3)
Trastornos 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)	2 (0,5)
	Inflamación de las mucosas		22 (5,9)	1 (0,3)	1 (0,3)
	Dolor		20 (5,4)	4 (1,1)	4 (1,1)
	Dolor torácico		9 (2,4)	2 (0,5)	2 (0,5)
	Edema		7 (1,9)	1 (0,3)	1 (0,3)
	Escalofríos		6 (1,6)	0	0
	Malestar general		5 (1,3)	0	0
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso		32 (8,6)	0	0
	Aumento de la aspartato aminotransferasa		4 (1,1)	0	0
	Aumento de las transaminasas		4 (1,1)	0	0

\*Basado en valores de laboratorio

†Ver Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### Neutropenia y eventos clínicos asociados

La incidencia de neutropenia de grado ≥ 3 sobre la base de datos de laboratorio fue de 81,7%. La incidencia de las reacciones adversas de grado ≥ 3 de neutropenia clínica y neutropenia febril fueron, respectivamente, 21,3% y 7,5%. La reacción adversa más común que provocó la discontinuación del tratamiento fue neutropenia (2,4%). Las complicaciones neutropénicas incluyeron infecciones neutropénicas (0,5%), sepsis neutropénica (0,8%), y el shock séptico (1,1%), que en algunos casos resultó en un desenlace fatal. Se ha demostrado que el uso de G-CSF limita la incidencia y gravedad de neutropenia (ver **ADVERTENCIAS Y POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

#### Trastornos cardíacos y arritmias

Todos los grados de eventos entre trastornos cardíacos fueron más frecuentes en el grupo de Cabazitaxel, de los cuales 6 pacientes (1,6%) tenían grado ≥ 3 de arritmias cardíacas. La incidencia de taquicardia en el grupo de Cabazitaxel fue de