

BOZATINIX
CABOZANTINIB 20 mg, 40 mg y 60 mg
Comprimidos recubiertos
Vía Oral

Venta bajo receta	Industria Argentina
-------------------	---------------------

FÓRMULA CUAL-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de Bozatinix 20 mg contiene:

Cabozantinib Malato	25,350 mg
Celulosa microcristalina	54,450 mg
Lactosa Monohidrato	27,000 mg
Hidroxitropilcollosa LF	3,600 mg
Croscarmellose sódica	7,200 mg
Dióxido Silicio Coloidal	1,200 mg
Estearato de magnesio	1,200 mg
Alcohol polivinílico	1,440 mg
Poli(etilenglicol) 4000	0,407 mg
Talco	0,727 mg
Dióxido de titanio	0,533 mg
FD&C Azul #2 (Indigo Carmín) laca aluminica	0,331 mg
FD&C Azul #1 (Azul brillante) laca aluminica	0,162 mg

Cada comprimido recubierto de Bozatinix 40 mg contiene:

Cabozantinib Malato	50,700 mg
Celulosa microcristalina	108,900 mg
Lactosa Monohidrato	54,000 mg
Hidroxitropilcollosa LF	7,200 mg
Croscarmellose sódica	14,400 mg
Dióxido Silicio Coloidal	2,400 mg
Estearato de magnesio	2,400 mg
Alcohol polivinílico	2,880 mg
Poli(etilenglicol) 4000	1,440 mg
Talco	1,080 mg
Dióxido de titanio	1,800 mg

Cada comprimido recubierto de Bozatinix 60 mg contiene:

Cabozantinib Malato	76,050 mg
Celulosa microcristalina	163,350 mg
Lactosa Monohidrato	81,000 mg
Hidroxitropilcollosa LF	10,800 mg
Croscarmellose sódica	21,600 mg
Dióxido Silicio Coloidal	3,600 mg
Estearato de magnesio	3,600 mg
Alcohol polivinílico	4,320 mg
Poli(etilenglicol) 4000	2,182 mg
Talco	1,598 mg
Dióxido de titanio	2,260 mg
FD&C Amarillo #5 (Tartrazina) laca aluminica	0,220 mg
Oxido de hierro amarillo	0,220 mg

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidor directo de la proteína-quinasa. Código ATC: L01EX07.

INDICACIONES

Carcinoma de células renales (CCR)

Bozatinix está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos.

Carcinoma hepatocelular (CHC)

Bozatinix está indicado como monoterapia para el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) en adultos que han sido tratados previamente con sorafenib.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Cabozantinib es una molécula pequeña que inhibe múltiples receptores tirosina-quinasa (RTK) implicados en el crecimiento tumoral y la angiogénesis, la remodelación ósea patológica, la farmacoresistencia y la progresión metastásica del cáncer. Se ha evaluado la actividad inhibitoria de Cabozantinib con una serie de quinasas y se ha identificado como inhibidor de receptores de MET (proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos) y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). Asimismo, Cabozantinib inhibe otras tirosina-quinasa, como el receptor GASE (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, el receptor del factor de células madre (KIT), TRKB, la tirosina quinasa 3 tipo Fms (FLT3) y TIE-2.

Efectos farmacodinámicos

Cabozantinib demostró inhibir el crecimiento tumoral relacionado con la dosis, regresión tumoral y/o inhibición de metástasis en una gran variedad de modelos de tumores preclínicos.

Electrofisiología cardiaca

En un estudio clínico controlado de Cabozantinib en pacientes con cáncer medular de tiroides se observó un incremento, con respecto al valor inicial, del intervalo QT (usando la corrección de Fridericia, QTcF) de 10 -15 ms en el Día 29 (pero no en el Día 1) después del comienzo del tratamiento con Cabozantinib (a una dosis de 140 mg diarios). Este efecto no se asoció con cambios en la morfología de las formas de onda cardiacas ni con nuevos ritmos. Ningún sujeto tratado con Cabozantinib presentó un QTcF > 500 ms confirmado, ni tampoco lo hizo ningún sujeto tratado con Cabozantinib en los estudios en CCR o CHC (a una dosis de 60 mg).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de Cabozantinib, las concentraciones plasmáticas máximas de Cabozantinib se alcanzan entre 3 y 4 horas después de dicha administración. Los perfiles de concentración plasmática con respecto al tiempo muestran un segundo pico de absorción máxima aproximadamente 24 horas después de la administración, lo que sugiere que Cabozantinib puede verse sujeto a acumulación enterohepática.

La administración diaria repetida de 140 mg de Cabozantinib durante 19 días dio como resultado una acumulación media de Cabozantinib (basada en el ABC) aproximadamente 4 a 5 veces superior a la administración de una dosis única. El estado estacionario se alcanza aproximadamente el día 15.

Una comida con alto contenido graso incrementó moderadamente los valores de C_{max} y ABC (41% y 57%, respectivamente) en comparación con las condiciones de ayuno en voluntarios sanos a los que se administró una dosis única de 140 mg de Cabozantinib oral. No se dispone de información sobre el efecto exacto de los alimentos cuando se ingieren una hora después de la administración de Cabozantinib.

No pudo demostrarse que hubiera bioequivalencia entre las formulaciones en cápsulas y comprimidos de Cabozantinib.

Distribución

Cabozantinib presenta una elevada unión a proteínas en el plasma humano *in vitro* (≥ 99,7%). En base a un modelo farmacocinético (PK) poblacional, el volumen de distribución del compartimento central se estimó en 212 L. La unión a proteínas no se altera en sujetos con insuficiencia renal o hepática leves o moderadas.

Biotransformación

Cabozantinib se metabolizó *in vivo*, detectándose cuatro metabolitos presentes en el plasma a exposiciones (ABC) superiores al 10% de la molécula original: XL184-N-óxido, producto de degradación XL184 amida, XL184 monohidrosulfato, y sulfato de producto de degradación 6-desmetil amida. Dos metabolitos no conjugados (XL184-N-óxido y producto de degradación XL184 amida), que poseen < 1% de la potencia de inhibición de la quinasa en la diana del cabozantinib original, representan cada uno de ellos < 10% de la exposición plasmática total relacionada con el fármaco. Cabozantinib es un sustrato de CYP3A4 *in vitro*; CYP2C9 demostró tener un efecto mínimo sobre la formación de metabolitos de Cabozantinib.

Eliminación

De acuerdo a un análisis farmacocinético poblacional de Cabozantinib, la semivida plasmática terminal es de aproximadamente 110 horas. Se calculó que el aclaramiento medio en estado estacionario era de 2,48 l/h. En un período de recogida de 48 días tras una sola dosis de Cabozantinib 140C en voluntarios sanos, se recuperó aproximadamente el 81% del total de radiactividad administrada, siendo el 54% en heces y el 27% en orina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

De acuerdo a los resultados de un estudio publicado en pacientes con insuficiencia renal indica que los cocientes de la media geométrica de mínimos cuadrados para Cabozantinib en plasma, C_{max} y ABC₀₋₂₄, fueron un 19% y un 30% más elevados para sujetos con insuficiencia renal leve, y un 2% y un 6-7% más elevados para sujetos con insuficiencia renal moderada en comparación con sujetos con un funcionamiento renal normal. No se han estudiado pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

En base a un análisis farmacocinético de población integrado en sujetos sanos y pacientes con cáncer (incluido CHC), no se observó diferencia clínicamente significativa en la exposición plasmática media de Cabozantinib entre los sujetos con función hepática normal e insuficiencia hepática leve. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática grave.

Raza

En un análisis farmacocinético poblacional no se identificó ninguna diferencia clínicamente relevante en la farmacocinética de Cabozantinib basada en la raza.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe indicarse y ser supervisado por un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Cabozantinib (Cabozantinib) comprimidos recubiertos no se debe utilizar de manera intercambiable con las cápsulas de Cabozantinib.

Para el CCR y CHC, la dosis recomendada de Bozatinix es de 60 mg una vez al día. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente con el uso de la medicación o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables.

Ajustes de la dosis

Modificaciones de la dosis ante reacciones adversas

El manejo de los efectos no deseados de la medicación puede requerir la interrupción temporal y/o la reducción de la dosis del tratamiento con Bozatinix (ver Tabla 2). Cuando sea necesario reducir la dosis, se recomienda hacerlo a 40 mg diarios, y después a 20 mg diarios. Se recomienda la interrupción de la administración para tratar toxicidades de grado 3 o superior, o toxicidades intolerables de grado 2. Se recomienda reducir la dosis en caso de eventos que, de persistir, podrían tornarse graves o intolerables.

Tabla 1. Modificaciones recomendadas de la dosis de Bozatinix según las reacciones adversas

Reacción adversa e intensidad	Modificación del tratamiento
Reacciones adversas de grado 1 y 2 de grado 2 que sean tolerables y se puedan manejar fácilmente	Reacciones adversas de grado 1 y 2 de grado 2 que sean tolerables y se puedan manejar fácilmente. Considerar complementar con medidas terapéuticas de apoyo según esté clínicamente indicado.
Reacciones adversas de grado 2 que sean intolerables y que no se puedan tratar con reducción de la dosis o medidas terapéuticas de apoyo	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva o se considere de grado ≤ 1. Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según esté clínicamente indicado. Considerar reducir la dosis.

420 mm x 250 mm

hipertensión, que se tratará si es necesario con tratamiento antihipertensivo estándar. La dosis de Bozatinix se debe reducir en caso de hipertensión persistente pese al uso de antihipertensivos. La administración de Bozatinix se debe interrumpir en caso de hipertensión grave y persistente pese al uso de tratamiento antihipertensivo y reducción de la dosis. La administración de Bozatinix se debe interrumpir en caso de crisis hipertensiva.

Síndrome de entorridesia/palmo-plantar (SEPP)

Se han observado casos de síndrome de entorridesia/palmo-plantar con la utilización de Cabozantinib. Si el SEPP es grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Bozatinix. El tratamiento con Bozatinix debe reanudarse a una dosis más baja una vez que el SEPP se ha resuelto hasta grado 1.

Proteinuria

Se han observado casos de proteinuria con la utilización de Cabozantinib. Los niveles de proteína en la orina se deben monitorizar con regularidad durante el tratamiento con Bozatinix. La administración de Bozatinix se debe interrumpir en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Se han observado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), también conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), con la utilización de Cabozantinib. Este síndrome se debe considerar en cualquier paciente que presente múltiples síntomas, incluidos convulsiones, cefalea, trastornos visuales, confusión o función mental alterada. El tratamiento con Bozatinix se debe interrumpir en pacientes con SLPR.

Prolongación del intervalo QT

Bozatinix se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes que estén tomando medicamentos antiarrítmicos, o pacientes con enfermedad cardíaca preexistente relevante, bradicardia, o trastornos electrolíticos. Durante el tratamiento con Bozatinix, se debe considerar la monitorización periódica con ECG y determinación de electrolitos séricos (calcio, potasio y magnesio).

Anomalías en las pruebas bioquímicas de laboratorio

Cabozantinib se ha asociado con una mayor incidencia de anomalías electrolíticas (que incluyen hipo e hiperpotemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia). Se recomienda controlar los parámetros bioquímicos durante el tratamiento con Cabozantinib y, si es necesario, restaurar la terapia restitutiva adecuada de acuerdo con la práctica clínica habitual. Los casos de encefalopatía hepática en pacientes con CHC se pueden atribuir al desarrollo de alteraciones electrolíticas. Se debe considerar la interrupción o reducción de dosis o la interrupción permanente de Bozatinix en caso de anomalías significativas persistentes o recurrentes (ver Tabla 1).

Advertencias sobre exipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre Cabozantinib

Inhibidores e inductores de CYP3A4

Cabozantinib es un sustrato de CYP3A4. La administración de ketoconazol -un inhibidor potente de CYP3A4- a voluntarios sanos redujo el aclaramiento de Cabozantinib e incrementó la exposición plasmática (ABC) de dosis únicas de Cabozantinib. Por consiguiente, la administración conjunta de inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, jugo de pomelo) y Bozatinix debe hacerse con precaución. La administración de rifampicina -un inductor potente de CYP3A4- a voluntarios sanos incrementó el aclaramiento de Cabozantinib y redujo la exposición plasmática (ABC) de dosis únicas de Cabozantinib. Por consiguiente, se debe evitar la administración conjunta crónica de inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o remedios naturales conteniendo hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) con Bozatinix.

Agentes modificadores del pH gástrico

La administración conjunta del inhibidor de la bomba de protones (IBP) esomeprazol con una dosis única de Cabozantinib a voluntarios sanos no provocó ningún efecto farmacológico significativo sobre la exposición plasmática (ABC) de Cabozantinib.

No está indicado el ajuste de la dosis al administrar en forma conjunta agentes modificadores del pH gástrico (como IBPs, antagonistas de los receptores H₂, y antiácidos) con Bozatinix.

Inhibidores de MRP2

Los datos de estudios *in vitro* demuestran que Cabozantinib es un sustrato de MRP2. Por lo tanto, la administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de Cabozantinib.

Se debe tener precaución con la administración concomitante de inhibidores de MRP2 (como ciclosporina, efavirenz o emtricitabina) y Bozatinix.

Quelantes de las sales biliares

Los quelantes de las sales biliares, como la colestiramina y la colesvelam, pueden interactuar con Cabozantinib y afectar a la absorción (o reabsorción), ocasionando una reducción potencial de la exposición. Se desconoce la importancia clínica de estas interacciones potenciales.

Efectos de Cabozantinib sobre otros medicamentos

Anticonceptivos esteroides

No se ha investigado el efecto de Cabozantinib sobre la farmacocinética de los esteroides anticonceptivos. Dado que no puede garantizarse que no se produzcan cambios sobre el efecto anticonceptivo, se recomienda que las pacientes que emplean Bozatinix utilicen un método anticonceptivo adicional, como un método de barrera.

Warfarina

A causa de la elevada unión a proteínas plasmáticas de Cabozantinib, es posible que se produzca interacción con warfarina por desplazamiento de las proteínas plasmáticas. En caso de que se suministre dicha combinación, se deben monitorizar los valores de RIN.

Sustratos de la glucoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor, pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P

	el tratamiento con una dosis reducida.
Reacciones adversas de grado 3 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva o se considere de grado ≤ 1. Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según esté clínicamente indicado. Reiniciar el tratamiento con una dosis reducida.
Reacciones adversas de grado 4 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)	Interrumpir el tratamiento. Instaurar medidas terapéuticas adecuadas. Si la reacción adversa se resuelve hasta considerarse de grado ≤ 1, reiniciar el tratamiento con una dosis reducida. Si la reacción adversa no se resuelve, interrumpir permanentemente la administración de Bozatinix.

Medicamentos concomitantes

Bozatinix se debe utilizar con precaución los medicamentos concomitantes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. Se debe evitar el uso crónico concomitante de inductores potentes de CYP3A4. Se debe valorar la selección de un medicamento concomitante alternativo cuyo potencial de inducción o inhibición de CYP3A4 sea bajo o nulo.

Dosis omitidas

Si un paciente olvida tomar una dosis, no debe tomar esa dosis olvidada si faltan menos de 12 horas antes de la siguiente dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda un ajuste específico de la dosis de Bozatinix en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Raza

No es necesario ajustar la dosis en función de la etnia.

Insuficiencia renal

Bozatinix se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Bozatinix no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que no se han establecido la seguridad y la eficacia de Cabozantinib en esta población.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve, no se requiere ajuste de dosis. Dado que sólo se dispone de datos limitados para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), no se pueden realizar recomendaciones de dosis. En estos pacientes se recomienda una estrecha monitorización de la seguridad global. No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), por lo que Cabozantinib no está recomendado en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia cardíaca son limitados. No es posible hacer recomendaciones específicas de dosificación.

Población pediátrica

No se han establecido aún la seguridad y la eficacia de Cabozantinib en niños y adolescentes menores de 18 años.

Modo de administración

Bozatinix se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros y sin triturar. No administrar Bozatinix con alimentos; se deben dar instrucciones a los pacientes para que no ingieran ningún alimento durante al menos dos horas antes y una hora después de tomar Bozatinix.

CONTRAINDICACIONES

Bozatinix está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Dado que la mayoría de las reacciones adversas pueden manifestarse en las fases iniciales del tratamiento con Bozatinix, el médico debe evaluar al paciente cuidadosamente durante las primeras ocho semanas de la terapia para determinar si se justifica la modificación de la dosis. Entre las reacciones que se manifiestan generalmente de forma precoz se incluyen: hipocalcemia, hipopotasemia, trombocitopenia, hipertensión, síndrome de entorridesia/palmo-plantar (EPP), proteinuria y alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, inflamación de mucosas, estreñimiento, diarrea, vómitos). Las reducciones y las interrupciones de la dosis a consecuencia de eventos adversos se produjeron en el 59,8% y el 70%, respectivamente, de los pacientes con carcinoma de células renales que ya habían recibido tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o tratados con Cabozantinib en estudios clínicos publicados.

En el 19,3% de los pacientes fueron requeridos dos reducciones de la dosis. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de la dosis fue de 55 días, y de 38 días hasta la primera interrupción de dosis.

En el carcinoma de células renales sin tratamiento previo, las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis se produjeron en un 46% y un 73%, respectivamente, de los pacientes tratados con Cabozantinib en ensayos clínicos publicados.

En el carcinoma hepatocelular después de una terapia sistémica previa, se produjeron reducciones de dosis e interrupciones de la dosis en el 62% y el 84%, respectivamente, de los pacientes tratados con Cabozantinib en estudios clínicos publicados. Se requirieron dos reducciones de dosis en el 33% de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la primera reducción de la dosis fue de 38 días, y hasta la primera interrupción de la dosis fue de 28 días. Se recomendó un control más estrecho en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Efectos hepáticos

En pacientes tratados con Cabozantinib, con frecuencia se han observado anomalías en las pruebas de la función hepática (aumentos en alamina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa

del 10%); ocasionales (1% al 10%); raras (menor del 1%). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2. Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Ocasionales	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Absceso		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Trombocitopenia, neutropenia	Linfopenia	
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito, estreñimiento, hipocalcemia, hipopotasemia	Deshidratación, hipocalcemia, hipopotasemia, hipofosfatemia, hiponatremia, hipocalcemia, hiperpoteasemia, hiperbilirrubinemia, hiperglicemia, hipoglicemia		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia, cefalea, mareos	Neuropatía periférica sensitiva	Convulsiones	Accidente cerebro-vascular
Trastornos del oído y el laberinto		Tinnitus		
Trastornos cardíacos				Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Hipertensión, hemorragia	Trombosis venosa, trombosis arterial pulmonar	Aneurismas y disecciones arteriales	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Distonía, disnea, tos	Embolia pulmonar	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, dolor en la zona superior del abdomen	Perforación gastrointestinal, fistula, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, dolor oral, boca seca	Pancreatitis, glosodinia	
Trastornos hepatobiliares		Encefalopatía hepática	Hepatitis colestática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Síndrome de entorridesia/palmo-plantar, erupción	Prurito, alopecia, piel seca, dermatitis acroformia, cambios en el color del pelo	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en una extremidad	Espasmos musculares, entalgias	Osteonecrosis de la mandíbula	
Trastornos renales y urinarios				Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, inflamación de las mucosas, astenia, edema periférico			
Exploraciones complementarias	Disminución de peso, aumento de ALT y AST séricas	ALP en sangre elevada, GGT en sangre aumentada, creatinina en sangre elevada, amilasa elevada, lipasa elevada, colesterol elevado en sangre, disminución del recuento de leucocitos en sangre	Aumento de triglicéridos en sangre	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Hernia complicada	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en base a resultados de estudios clínicos publicados con Cabozantinib en pacientes con CCR y CHC.

Perforación gastrointestinal (GI)

Se notificaron perforaciones GI en un 0,9% de los pacientes con CCR tratados con Cabozantinib después del tratamiento con una terapia dirigida al VEGF. Los acontecimientos fueron de grado 2 o 3. La mediana del tiempo de aparición de las perforaciones GI fue de 10,0 semanas. En el estudio publicado de CCR sin tratamiento previo se notificaron perforaciones GI en un 2,6% de los pacientes tratados con Cabozantinib. Los acontecimientos fueron de grado 4 y 5.

En el estudio publicado de CHC se notificaron perforaciones GI en el 0,9% de los pacientes tratados con Cabozantinib. Todos los acontecimientos fueron de grado 3 o 4. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 5,9 semanas.

Se han reportado asimismo casos de perforaciones letales en el programa clínico de Cabozantinib.

Encefalopatía hepática

En el estudio publicado de CHC se notificó encefalopatía hepática (encefalopatía hepática, encefalopatía, encefalopatía hiperamnéica) en el 5,6% de los pacientes tratados con Cabozantinib;

(AST) y bilirrubina). Se recomienda realizar pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de iniciar el tratamiento con Bozatinix y vigilar de cerca durante el tratamiento. Para los pacientes con empeoramiento de las pruebas de función hepática que se considera relacionado con el tratamiento con Cabozantinib (cuando no hay una causa alternativa evidente), se deben seguir las pautas de modificación de dosis de la Tabla 1.

Cabozantinib se elimina principalmente por vía hepática. Se recomienda una supervisión más estrecha de la seguridad global en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Un mayor porcentaje relativo de pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) desarrolló encefalopatía hepática con el tratamiento con Cabozantinib. No se recomienda el uso de Bozatinix en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) ya que Cabozantinib no se ha estudiado en esta población y la exposición puede aumentar en estos pacientes.

Encefalopatía hepática

En estudios clínicos publicados en pacientes con CHC la encefalopatía hepática se notificó con mayor frecuencia en el grupo de Cabozantinib que en el de placebo. Cabozantinib se ha asociado con diarrea, vómitos, apetito disminuido y anomalías electrolíticas. En pacientes con CHC con hígado comprometido, estos efectos no hepáticos pueden ser factores desencadenantes del desarrollo de encefalopatía hepática. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de encefalopatía hepática.

Perforaciones y fistulas

Se han observado perforaciones y fistulas gastrointestinales graves, en ocasiones mortales, en pacientes tratados con Cabozantinib. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, peritonitis, diverticulitis o apendicitis), infiltración tumoral en el tracto gastrointestinal, o complicaciones de intervenciones gastrointestinales anteriores (especialmente si están asociadas con el retraso de la cicatrización o una cicatrización incompleta) deben ser evaluados cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con Bozatinix, y deben ser monitorizados estrechamente con posterioridad para detectar la aparición de síntomas compatibles con la presencia de perforaciones y fistulas, incluidos abscesos y sepsis. La ocurrencia de diarrea persistente o recurrente durante el tratamiento puede suponer un factor de riesgo para el desarrollo de fistula anal. La administración de Bozatinix debe interrumpirse en pacientes que sufran una perforación o fistula gastrointestinal que no pueda ser tratada de forma adecuada.

Trastornos gastrointestinales (GI)

Diarrea, náuseas/vómitos, apetito disminuido y estomatitis/dolor oral fueron algunas de las reacciones adversas gastrointestinales notificadas con mayor frecuencia. Se debe implementar un tratamiento médico inmediato, que incluya tratamiento de apoyo con antieméticos, antiácidos o antiácidos, para prevenir la deshidratación, los desequilibrios electrolíticos y la pérdida de peso. En caso de