

CABOMETYX 20 mg, 40 mg, 60 mg, tabletki powlekane. Skład jakościowy i ilościowy: CABOMETYX tabletki powlekane 20 mg. Każda tabletka powlekana zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 20 mg kabozantynibu. Okragłe żółte tabletki bez linii podziału, z wytłoczonym napisem „XL” po jednej stronie i „20” po drugiej stronie. Substancja pomocnicza o znanym działaniu. Każda tabletka powlekana zawiera 15,54 mg laktozy. CABOMETYX tabletki powlekane 40 mg. Każda tabletka powlekana zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 40 mg kabozantynibu. Trójkątne żółte tabletki bez linii podziału, z wytłoczonym napisem „XL” po jednej stronie i „40” po drugiej stronie. Substancja pomocnicza o znanym działaniu. Każda tabletka powlekana zawiera 31,07 mg laktozy. CABOMETYX tabletki powlekane 60 mg. Każda tabletka powlekana zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 60 mg kabozantynibu. Ovalne żółte tabletki bez linii podziału, z wytłoczonym napisem „XL” po jednej stronie i „60” po drugiej stronie. Substancja pomocnicza o znanym działaniu. Każda tabletka powlekana zawiera 46,61 mg laktozy.

Wskazania do stosowania: Rak nerkwokomórkowy (RCC) Produkt leczniczy CABOMETYX w monoterapii jest wskazywany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkwokomórkowego – jako pierwsza linia leczenia dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka - u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonnka naczyniowego (VEGF). Produkt leczniczy CABOMETYX w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazywany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkwokomórkowego u dorosłych pacjentów. Rak wątrobowokomórkowy (HCC) Produkt leczniczy CABOMETYX w monoterapii jest wskazywany do stosowania w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych soraferenibem. **Zróżnicowany rak tarczycy (DTC)** Produkt leczniczy CABOMETYX w monoterapii jest wskazywany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy u dorosłych pacjentów z pomocą jakiegoś lub promieniotwórczy lub niekwalifikujący się do tej terapii, u których stwierdzono progresję choroby w czasie poprzedniego leczenia systemowego lub po jego zakończeniu. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie produktem CABOMETYX powinno rozpoczynać lekarz z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. **Dawkowanie:** Produkty lecznicze CABOMETYX tabletki i kabozantynib w kapsułkach nie są równoważne biologicznie i nie należy ich stosować zamiennie. *Cabometyx w monoterapii* Zalecana dawka produktu CABOMETYX w RCC, HCC i DTC wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosił korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. *Produkt leczniczy CABOMETYX w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkwokomórkowego RCC* Zalecana dawka produktu leczniczego CABOMETYX wynosi 40 mg raz na dobę w skojarzeniu z niwolumabem podawanym dożylnie w dawce 240 mg co 2 tygodnie **lub** 480 mg co 4 tygodnie. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności. Stosowanie niwolumabu należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności lub przez okres do 24 miesięcy u pacjentów bez progresji choroby (informacje na temat dawkowania niwolumabu podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) niwolumabu). *Modyfikacja leczenia* Postępowanie w razie podejrzanego działania niepożądanego produktu może wymagać czasowego przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki. Jeśli w monoterapii konieczne jest zmniejszenie dawki, zaleca się zmniejszyć ją do 40 mg na dobę, a następnie do 20 mg na dobę. Gdy CABOMETYX jest podawany w skojarzeniu z niwolumabem, zaleca się zmniejszenie dawki leku CABOMETYX do 20 mg raz na dobę, a następnie do 20 mg co drugi dzień (w ChPL niwolumabu podano zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania niwolumabu). Przerwanie podawania zalecane jest w przypadku toksyczności stopnia 3. lub wyższego wg kryteriów CTCAE lub też nietolerowanej toksyczności stopnia 2. Zmniejszenie dawki zalecane jest w przypadku zdarzeń, które w razie przedłużającego się utrzymywania, mogłyby stać się poważne lub nietolerowane. W razie pominięcia dawki przez pacjenta, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki, jeśli do czasu przyjęcia kolejnej pozostało mniej niż 12 godzin.

Zalecane modyfikacje dawki produktu CABOMETYX w razie wystąpienia działań niepożądanych: Działania niepożądane i ciężkość - Modyfikacja leczenia: Działania niepożądane stopnia 1. lub stopnia 2., które są tolerowane i łatwo poddają się leczeniu - Modyfikacja dawki zwykle nie jest konieczna. W zależności od wskazań klinicznych można rozważyć leczenie wspomagające; Działania niepożądane stopnia 2., które nie są tolerowane i nie ustępują pomimo zmniejszenia dawki lub zastosowania leczenia podtrzymującego - Przerwać leczenie do czasu ustąpienia objawu niepożądanego do stopnia ≤1. Włączyć leczenie wspomagające w zależności od wskazań klinicznych. Rozważyć wznowienie leczenia w zmniejszonej dawce; Działania niepożądane stopnia 3. (z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych bez znaczenia klinicznego) - Przerwać leczenie do czasu ustąpienia objawu niepożądanego do stopnia ≤1. Włączyć leczenie wspomagające w zależności od wskazań klinicznych. Wznowić leczenie w zmniejszonej dawce; Działania niepożądane stopnia 4. (z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych bez znaczenia klinicznego) - Przerwać leczenie. Wdrożyć odpowiednią opiekę medyczną. Jeśli objaw niepożądany ustąpi do stopnia ≤1, wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. Jeśli objaw niepożądany nie ustąpi, trwale zakończyć leczenie; Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów z RCC leczonych produktem CABOMETYX w skojarzeniu z niwolumabem. --. Aktywność AlAT lub AspAT > 3-krotność GGN, ale ≤ 10-krotność GGN, jeśli jednocześnie poziom bilirubiny całkowitej nie jest ≥ 2-krotności GGN - Przerwać podawanie produktu leczniczego CABOMETYX i niwolumabu do czasu zmniejszenia się nasilenia tych działań niepożądanych do stopnia ≤ 1. W przypadku podejrzenia reakcji o podłożu immunologicznym można rozważyć podawanie kortykosteroidów (patrz ChPL dotycząca niwolumabu). Po uzyskaniu poprawy można rozważyć ponowne włączenie jednego leku lub sekwencyjne włączenie obu leków. W przypadku wznowiania leczenia niwolumabem należy zapoznać się z ChPL dotyczącą niwolumabu; Aktywność AlAT lub AspAT > 10-krotności GGN lub > 3-krotności GGN, jeśli jednocześnie poziom bilirubiny całkowitej jest ≥ 2-krotności GGN - Należy definitywnie odstawić produkt leczniczy CABOMETYX i niwolumab. W przypadku podejrzenia reakcji o podłożu immunologicznym można rozważyć podawanie kortykosteroidów (patrz ChPL dotycząca niwolumabu). Uwaga: Stopnie toksyczności określone są zgodnie z kryteriami oceny Narodowego Instytutu Raka - National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (NCI-CTCAE v4). *Jednocześnie stosowane produkty lecznicze:* Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie produkty lecznicze, które są silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4; należy również unikać jednoczesnego, długotrwałego stosowania produktów leczniczych, które są silnymi induktorami izoenzymu CYP3A4. Należy rozważyć wybór alternatywnego, jednocześnie stosowanego produktu leczniczego, który ma minimalne działanie indukujące lub hamujące CYP3A4, bądź nie ma na niego żadnego wpływu. *Szczególne populacje: Pacjenci w podeszłym wieku:* Nie zaleca się określonej modyfikacji dawki w przypadku stosowania kabozantynibu u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat). *Rasa:* Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego w zależności od pochodzenia etnicznego pacjenta. *Zaburzenia czynności nerek:* Należy zachować ostrożność, stosując kabozantynib u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego produktu leczniczego w tej grupie pacjentów. *Zaburzenia czynności wątroby:* Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na ograniczoną liczbę danych, nie ma zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugh). Zaleca się uważne monitorowanie ogólnego bezpieczeństwa takich pacjentów. Ze względu na brak doświadczenia klinicznego, kabozantynib nie jest zalecany w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugh). *Zaburzenia czynności serca:* Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat stosowania leku u pacjentów z zaburzeniem czynności serca. Nie ma konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania. *Dzieci i młodzież:* Nie określono dotyczących bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kabozantynibu u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Aktualnie dostępne dane opisano w Charakterystyce Produktu Leczniczego, ale nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania. *Sposób podawania:* Produkt CABOMETYX jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, nie dzieląc ich ani nie rozkruszając. Należy pościć pacjentów, aby nie jedli niczego co najmniej przez 2 godziny przed przyjęciem i przez 1 godzinę po przyjęciu produktu CABOMETYX. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Spejalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Ponieważ wielkość działań niepożądanych występuje we wczesnej fazie leczenia, lekarz powinien starannie oceniać stan pacjenta przez pierwsze osiem tygodni leczenia, aby określić, czy konieczna jest modyfikacja dawki. Działania niepożądane, które na ogół występują wcześniej, obejmują hipokalcemię, hipokaliemię, małopłytkowość, nadciśnienie tętnicze, erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową (zespół ręką-stopą), białkomocz oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, zapalenie błon śluzowych, zaparcie, biegunka, wymioty). Postępowanie w przypadku podejrzenia działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania lub zmniejszenia dawki kabozantynibu *W grupie pacjentów chorych na raka nerkwokomórkowego, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonnka naczyniowego (VEGF), zmniejszenie dawki i wstrzymanie podawania produktu związane z działaniami niepożądanymi wystąpiły, odpowiednio, u 59,8% i 170% pacjentów leczonych kabozantynibem w głównym badaniu klinicznym (METEOR). Dwuokrotne zmniejszenie dawki wymagało było u 19,3% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki wyniosła 55 dni, a do pierwszego wstrzymania podawania produktu wyniosła 38 dni. U nieleczonych wcześniej pacjentów z rakiem nerkwokomórkowym, zmniejszenie dawki i wstrzymanie podawania produktu wystąpiły, odpowiednio, u 46% i 73% pacjentów leczonych kabozantynibem w badaniu klinicznym (CA209SUN). Gdy kabozantynib był stosowany w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkwokomórkowego, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia kabozantynibem z powodu działań niepożądanych było konieczne u 54,1% i 73,4% pacjentów uczestniczących w badaniu klinicznym (CA2099ER). U 9,4% pacjentów konieczne było dwukrotne zmniejszenie dawki. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki wyniosła 106 dni, a do pierwszego przerwania podawania leku – 68 dni. *W badaniu klinicznym (CELESTIAL) z udziałem pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym uprzednio leczonych systemowo* dawkę zmniejszono u 62% osób otrzymujących kabozantynib, a u 84% stosowano przerwy w dawkowaniu. Dwukrotne zmniejszenie dawki było konieczne u 33% pacjentów. Mediana czasu do pierwszej redukcji dawki wynosiła 38 dni, a do pierwszego wstrzymania podania produktu 28 dni. Zaleca się uważniejsze monitorowanie stanu pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. *W badaniu klinicznym (COSMIC-311) z udziałem pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy* zmniejszono dawkę lub przerwało leczenie u odpowiednio 67% i 71% pacjentów leczonych kabozantynibem. Dwukrotne zmniejszenie dawki było wymagane u 33% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki wyniosła 57 dni, a do pierwszego przerwania leczenia – 38,5 dnia. *Hepatotoksyczność* Wśród pacjentów leczonych kabozantynibem często obserwowano nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej [AlAT], aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] i zwiększone stężenie bilirubiny). Przed rozpoczęciem terapii kabozantynibem zaleca się przeprowadzenie badań czynności wątroby (AlAT, AspAT i bilirubina) i uważne monitorowanie tych parametrów w czasie leczenia. W przypadku powstania efektów ubocznych w wyniku tych badań, będącego prawdopodobnie konsekwencją leczenia kabozantynibem (tj. w sytuacji, gdy nie ma innej wyraźnej przyczyny), należy postępować zgodnie ze schematem modyfikacji dawkowania. Gdy kabozantynib był stosowany w skojarzeniu z niwolumabem, zwiększenie aktywności AlAT i AspAT 3 i 4. stopnia u pacjentów z zaawansowanym RCC odnotowywano częściej niż gdy kabozantynib był stosowany w monoterapii. Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie leczenia należy kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. Należy przestrzegać wytycznych dotyczących postępowania w przypadku objawów (patrz Dawkowanie i sposób podawania; należy zapoznać się z ChPL niwolumabu). Kabozantynib eliminowany jest głównie drogą wątrobową. Należy uważnie monitorować ogólnie bezpieczeństwo pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh), leczonych kabozantynibem, częściej rozwijała się encefalopatia wątrobowa. Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh). *Encefalopatia wątrobowa* W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) występowanie encefalopatii wątrobowej obserwowano częściej u osób otrzymujących kabozantynib niż w grupie placebo. Stosowanie kabozantynibu jest związane z występowaniem biegunki, wymiotów, zmniejszonego łaknienia i zaburzeń elektrolitowych. U pacjentów z HCC z zaburzoną czynnością wątroby także niezwiązane z wątrobą działanie leku może być czynnikiem przyspieszającym rozwój encefalopatii wątrobowej. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych encefalopatii wątrobowej. *Perforacje i przetoki* U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki poważnych perforacji przewodu pokarmowego (GI) i przetok w obrębie przewodu pokarmowego, niekiedy zakończonych zgonem. Pacjenci z zapalną chorobą jelit (np. chorobą Leśniowskiego-Grohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, zapaleniem otrzewnej, zapaleniem uchyłków lub zapaleniem wyrostka robaczkowego), pacjenci z nowotworowym naciekaniem przewodu pokarmowego lub pacjenci z powikłaniami zabiegu chirurgicznego w obrębie przewodu pokarmowego (szczególnie związanymi z opóźnionym lub niepełnym wygojeniem) powinni przejść dokładną ocenę przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem, a następnie powinni być ściśle monitorowani w kierunku objawów perforacji i przetok, w tym ropni i posocznicy. Pacjenci z uporczywą lub nawracającą biegunką w okresie leczenia mogą być zagrożeni wystąpieniem przetoki odbytu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi perforacja lub przetoka w obrębie przewodu pokarmowego, która nie poddaje się leczeniu. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe Biegunka, nudności/wymioty, zmniejszone łaknienie i zapalenie/ból jamy ustnej to najczęściej zgłaszane działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Należy szybko wdrożyć odpowiednie leczenie, w tym leczenie wspomagające za pomocą leków przeciwymiotowych, przeciwbiegunkowych lub zobojętniających kwas żołądkowy, aby zapobiec odwodnieniu, zaburzeniom elektrolitowym i zmniejszeniu masy ciała. W przypadku utrzymujących się lub nawracających znaczących działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego należy rozważyć wstrzymanie podawania produktu, zmniejszenie dawki lub całkowite przerwanie leczenia kabozantynibem. *Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe* U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym przypadki zatorowości płuc oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, niekiedy prowadzące do zgonu. Należy zachować ostrożność stosując kabozantynib u pacjentów z czynnikami ryzyka takich zdarzeń lub z takimi zdarzeniami w wywiadzie. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) obserwowano przypadki zakrzepicy żyły wrotnej, w tym jeden śmiertelny, wśród osób otrzymujących kabozantynib. Pacjenci z zajęciem żyły wrotnej w wywiadzie zdawali się być bardziej narażeni na rozwój zakrzepicy żyły wrotnej. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpił ostry zawał mięśnia sercowego lub inne klinicznie istotne powikłanie zakrzepowo-zatorowe. *Krwotoki* U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki ciężkiego krwotoku, niekiedy prowadzącego do zgonu. Pacjenci z ciężkim krwawieniem w wywiadzie przed leczeniem, powinni przejść dokładną ocenę przed rozpoczęciem przyjmowania kabozantynibu. Nie należy podawać kabozantynibu pacjentom z ciężkim krwotokiem lub ryzykiem krwotoku. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) u osób otrzymujących kabozantynib częściej zgłaszano śmiertelne przypadki krwotoków niż w grupie placebo. Czynnikami ryzyka predysponującymi do wystąpienia ciężkiego krwotoku w populacji z zaawansowanym HCC mogą być naciekanie dużych naczyń krwionośnych przez nowotwór oraz obecność podstawowej /zasadniczej marskości wątroby, skutkującej żylakami przełyku, nadciśnieniem wrotnym i udziękami płuc. Z badania CELESTIAL obserwowano pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe lub przeciwpłytkowe. Pacjenci z nieleczonymi lub niecałkowicie wyleczonymi żylakami przełyku z występującym krwawieniem lub z dużym ryzykiem krwawienia także zostali wyłączeni z udziału w badaniu. Z badania oceniającego stosowanie kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) wyłączone pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe w dawkach terapeutycznych. *Tętniki i rozwarstwienie tętnicy* Stosowanie inhibitorów złaiku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniak i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania kabozantynibu należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie. *Małopłytkowość* W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) i w badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) obserwowano przypadki małopłytkowości i zmniejszenia liczby płytek krwi. W czasie leczenia kabozantynibem należy kontrolować liczbę płytek krwi i odpowiednio dostosować dawkę w zależności od stopnia nasilenia małopłytkowości. *Powikłania związane z ranami* U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano powikłania związane z ranami. W miarę możliwości leczenie kabozantynibem należy przerwać co najmniej 28 dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, w tym operacją dentyścijną lub inwazyjnym zabiegiem stomatologicznym. Decyzję o ponownym podjęciu leczenia kabozantynibem po zabiegu chirurgicznym należy podjąć w oparciu o kliniczną ocenę procesu gojenia się rany. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów z powikłaniami gojenia się ran, które wymagają interwencji medycznej. *Nadciśnienie tętnicze* U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki nadciśnienia tętniczego, w tym przełomów nadciśnieniowych. Po rozpoczęciu leczenia kabozantynibem, a szczególnie na wczesnych etapach leczenia należy regulaminie, monitorować ciśnienie krwi w celu wykrycia nadciśnienia i w miarę potrzeby leczyć odpowiednią terapią przeciwnadciśnieniową. W przypadku uporczywego nadciśnienia, utrzymującego się mimo zastosowania leków przeciwnadciśnieniowych, należy wstrzymać podawanie kabozantynibu do czasu uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego, po czym można wznowić leczenie kabozantynibem w zmniejszonej dawce. Należy przerwać leczenie kabozantynibem, jeśli nadciśnienie jest ciężkie i utrzymuje się mimo zastosowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego oraz zmniejszenia dawki kabozantynibu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem w przypadku wystąpienia przełomu nadciśnieniowego. *Martwica kości* Podczas stosowania kabozantynibu obserwowano przypadki martwicy kości szczęki (ONJ, ang. osteonecrosis of the jaw). Badanie jamy ustnej należy wykonać przed rozpoczęciem stosowania kabozantynibu i okresowo podczas leczenia kabozantynibem. Pacjentów należy poinformować o zasadach higieny jamy ustnej. Jeśli to możliwe, leczenie kabozantynibem należy przerwać co najmniej 28 dni przed planowaną operacją dentyścijną lub inwazyjnymi zabiegami stomatologicznymi. Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących środki związane z ONJ, takie jak bisfosfonaty. Należy przerwać leczenie kabozantynibem w przypadku wystąpienia ONJ. *Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa* U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPES, zespół ręką-stopą). W razie ciężkiej PPES należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia kabozantynibem. Leczenie kabozantynibem w zmniejszonej dawce można wznowić, gdy PPES ustąpi do stopnia 1. *Białkomocz* U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki białkomoczu. W trakcie leczenia kabozantynibem należy regulaminie monitorować zawartość białka w moczu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi zespół nerczycowy. *Zespół odwracalnej tylniej encefalopatii* U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki zespołu odwracalnej tylniej encefalopatii (PRES, ang. posterior reversible encephalopathy syndrome). Należy włączyć pod uwagę możliwość wystąpienia tego zespołu u każdego pacjenta z obecnością wielu objawów, takich jak napady padaczkowe, ból głowy, zaburzenia widzenia, spłątanie lub zaburzenia czynności psychicznych. U pacjentów z PRES należy przerwać leczenie kabozantynibem. Wykluczenie odłinka QT Kabozantynib należy ostrożnie stosować u pacjentów z wydłużeniem odłinka QT w wywiadzie, pacjentów, którzy przyjmują leki antyaritmiczne lub pacjentów z istotnymi współistniejącymi zaburzeniami krążenia, bradykardią lub zaburzeniem elektrolitów. Podczas przyjmowania kabozantynibu należy okresowo monitorować EKG oraz elektrolity w surowicy krwi (wapń, potas i magnez). *Zaburzenia czynności tarczycy* U wszystkich pacjentów zaleca się początkową ocenę czynności tarczycy w badaniach laboratoryjnych. Pacjenci z występującą wcześniej niedoczynnością lub nadczynnością tarczycy powinni być leczeni zgodnie ze standardową praktyką lekarską przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem. W czasie leczenia kabozantynibem wszystkich pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zaburzeń czynności tarczycy. Czynność tarczycy należy okresowo monitorować przez cały okres leczenia kabozantynibem. Pacjentów, u których rozwinął się zaburzenia czynności tarczycy, należy leczyć zgodnie ze standardową praktyką lekarską. *Nieprawidłowe wyniki badań biochemicznych* Stosowanie kabozantynibu powiązano ze zwiększoną częstością zaburzeń elektrolitowych (w tym hypo- i hiperkaliemii, hipomagnezemi, hipokalcemii, hiponatremii). U pacjentów z rakiem tarczycy przyjmujących kabozantynib przypadki hipokalcemii obserwowano z większą częstością i miały one większe nasilenie (w tym stopnia 3 i 4), niż u chorych na inne typy nowotworów. Zaleca się monitorowanie parametrów biochemicznych w czasie leczenia kabozantynibem i wdrożenie odpowiedniej terapii zastępczej zgodnie ze standardową praktyką kliniczną, jeśli występuje taka konieczność. Przypadki encefalopatii wątrobowej u pacjentów z HCC mogą być konsekwencją zaburzeń elektrolitowych. W przypadku utrzymujących się lub nawracających znaczących zaburzeń należy rozważyć wstrzymanie podawania produktu, zmniejszenie dawki lub całkowite przerwanie leczenia kabozantynibem. *Induktory i inhibitory izoenzymu CYP3A4* Kabozantynib jest substratem CYP3A4. Jednoczesne podawanie kabozantynibu z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem, powodowało zwiększenie ekspozycji na kabozantynib w osoczu. Należy zachować ostrożność podając kabozantynib ze środkami, które są silnymi inhibitorami CYP3A4. Jednoczesne podawanie kabozantynibu z silnym induktorem*

[illegible]