

aRCC – zaawansowany rak nerkowokomórkowy,
1L – pierwsza linia, **2L** – druga linia, **RW** – real world.

*W trzech badaniach RW, tylko 35-45% pacjentów otrzymało 2 linię leczenia[2-4].

Referencje:

1. Charakterystyka produktu leczniczego CABOMETYX®.
2. Shah N, et al. Eur Urol. 2023;49:110–118.
3. Malik A, et al. Poster 19. Presented at IKCS 2023.
4. Lai G-S, et al. PLoS One. 2023;18(11):e0294039.
5. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.

CABOMETYX® (kabozantynib) tabletki + NIWOLUMAB

IPSEN

Załącznik B.10.

LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM NERKI (ICD-10: C64)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
LECZENIE ADJUWANTOWE		
1. Kryteria kwalifikacji do leczenia *pembrolizumabem* 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z komponentem jasnokomórkowym; 2) pośrednie-wysokie lub wysokie ryzyko wznowy raka nerki lub chory w stadium M1 bez objawów choroby (NED, No Evidence of Disease): a) pośrednie-wysokie ryzyko: – pT2 ze stopniem złośliwości histologicznej 4 (ang. Grade 4) lub cechami mięsakowatymi, bez zajęcia węzłów chłonnych (N0) i przerzutów odległych (M0), – pT3, każdy stopień złośliwości histologicznej bez zajęcia węzłów chłonnych (N0) i przerzutów odległych (M0), b) wysokie ryzyko: – pT4, każdy stopień złośliwości histologicznej bez zajęcia węzłów chłonnych (N0) i przerzutów odległych (M0), – dowolny pT, każdy stopień złośliwości histologicznej z zajęciem węzłów chłonnych i nieobecnością przerzutów odległych (M0),	**1. Dawkowanie *pembrolizumabu*** Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (dalej ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną. Dopuszczalne jest zmniejszenie dawek leków zgodnie z aktualną ChPL.	**1. Badania przy kwalifikacji do leczenia *pembrolizumabem*** 1) rozpoznanie histopatologiczne raka nerkowokomórkowego z komponentem jasnokomórkowym; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenia stężenia kreatyniny; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej 7) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 8) oznaczenie stężenia fT4 i TSH; 9) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy; 10) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 11) oznaczenie poziomu glukozy; 12) oznaczenie jonogramu (sód, potas); 13) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 14) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych; 15) badanie metodą komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) klatki piersiowej/jamy brzusznej/miednicy; 16) elektrokardiogram (EKG); 17) pomiar ciśnienia tętniczego; 18) inne badania obrazowe (w tym mózgu) w razie wskazań klinicznych. Wstępne badania obrazowe muszą potwierdzić nieobecność ognisk aktywnej choroby.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
LECZENIE ADJUWANTOWE		
c) stadium M1 bez objawów choroby: – stan po wykonaniu nefrektomii radykalnej lub oszczędzającej i przeprowadzeniu doszczętnej resekcji przerzutów lub – stan po wykonaniu nefrektomii radykalnej lub oszczędzającej i przeprowadzeniu stereotaktycznej radioterapii wszystkich przerzutów z uzyskaniem ich remisji; 3) brak wcześniejszego leczenia systemowego raka nerki lub radioterapii (nie dotyczy radioterapii stereotaktycznej przerzutów raka nerki); 4) czas do rozpoczęcia leczenia uzupełniającego pembrolizumabem: a) w przypadku choroby ograniczonej do nerki (chorzy bez cechy M1) stosowanie pembrolizumabu należy rozpocząć przed upływem 12 tygodni od przeprowadzenia nefrektomii radykalnej lub oszczędzającej z uzyskaniem ujemnych marginesów chirurgicznych, b) w przypadku choroby z przerzutami (chorzy z cechą M1) stosowanie pembrolizumabu należy rozpocząć przed upływem 12 tygodni od leczenia miejscowego zmian przerzutowych; 5) ukończony 18. rok życia; 6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami w aktualnej ChPL; 8) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej ChPL; 9) stan sprawności wg skali ECOG 0-1; 10) w przypadku wcześniejszego zachorowania na inny nowotwór kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane z tym nowotworem; 11) niewystępowanie stanów klinicznych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają włączenie terapii. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.		**2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia** 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenia stężenia kreatyniny; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) oznaczenie stężenia hormonu fT4 i TSH; 7) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 8) oznaczenie poziomu glukozy; 9) oznaczenie jonogramu (sód, potas, wapń); 10) elektrokardiogram (EKG) – wg wskazań klinicznych; 11) pomiar ciśnienia tętniczego; 12) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 6 tygodni albo przed następnym podaniem leku, jeśli przerwa między podaniami jest dłuższa niż 6 tygodni. Badania monitorujące bezpieczeństwo mogą być wykonywane częściej w przypadku wskazań klinicznych. **3. Monitorowanie skuteczności leczenia** 1) badanie metodą komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) mózgu (w przypadku stwierdzenia zmian przy kwalifikacji), klatki piersiowej/jamy brzusznej/miednicy; 2) inne badania obrazowe (w tym mózgu) w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się: 1) badania klatki piersiowej/jamy brzusznej/miednicy wykonuje się nie rzadziej niż co 12 tygodni; obrazowanie mózgu i kości – w przypadku wystąpienia objawów klinicznych; 2) w ciągu miesiąca po zakończeniu leczenia;

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
LECZENIE ADJUWANTOWE		
2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie pembrolizumabem trwa 51 tygodni (17 cykli 3-tygodniowych) lub do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu wcześniej, zgodnie z kryteriami wyłączenia. **3. Kryteria wyłączenia z programu** 1) wystąpienie nawrotu nowotworu; 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na pembrolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) ciąża lub okres karmienia piersią; 4) wystąpienie zagrażającej życiu toksyczności lub istotnej klinicznie toksyczności niższego stopnia, która nawraca pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnej ChPL lub w aktualnych zaleceniach Towarzystw Onkologicznych; 5) utrzymujące się istotne pogorszenie stanu sprawności ogólnej lub jakości życia uniemożliwiające kontynuację leczenia; 6) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia; 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.		3) w chwili wyłączenia z programu, o ile wyłączenie nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić potwierdzenie utrzymywania się stanu wolnego od choroby albo stwierdzenie nawrotu choroby. **4. Monitorowanie programu** 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
I LINIA LECZENIA		
1. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych. **1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji** 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie: a) raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych – w przypadku *kabozantynibu, pazopanibu,* b) raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego lub sarkomatycznym – w przypadku *niwolumabu* z *ipilimumabem*, c) raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego – w przypadku *kabozantynibu* z *niwolumabem*; 2) nowotwór w stadium zaawansowanym bez możliwości radykalnego leczenia miejscowego; 3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki – w przypadku *pazopanibu* możliwa wcześniejsza immunoterapia z wykorzystaniem cytokin; 4) stan sprawności według skali Karnofsky'ego 70-100; 5) ukończony 18. rok życia; 6) uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstąpienie od nefrektomii potwierdzone udokumentowaną decyzją konsylium multidyscyplinarnego; 7) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych (wg aktualnej wersji RECIST);	**1. Dawkowanie** Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (dalej ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną. Dopuszczalne jest zmniejszenie dawek leków zgodnie z aktualną ChPL.	**1. Badania przy kwalifikacji do leczenia *kabozantynibem, kabozantynibem* w połączeniu z *niwolumabem, niwolumabem* w połączeniu z *ipilimumabem, pazopanibem*** 1) rozpoznanie histopatologiczne raka nerkowokomórkowego; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 7) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 8) oznaczenie stężenia TSH i fT4 - dla i*pilimumabu* z *niwolumabem*, *kabozantynibu, kabozantynibu* z *niwolumabem*; 9) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy; 10) badanie ogólne moczu – dla *kabozantynibu*, *kabozantynibu* z *niwolumabem*; 11) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 12) oznaczenie stężenia glukozy we krwi; 13) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych; 14) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym (jeśli wskazany klinicznie); 15) elektrokardiogram (EKG); 16) pomiar ciśnienia tętniczego; 17) badanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej; 18) badanie RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie;

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
I LINIA LECZENIA		
8) nieobecność aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy); 9) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem; 10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do rozpoczęcia terapii w oparciu o aktualną ChPL; 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; 12) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 13) zgoda pacjenta na zapobieganie ciąży zgodnie z aktualną ChPL stosowanych leków. **1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii** **1.2.1. *pazopanibem*** 1) korzystne lub pośrednie rokowanie według skali International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (dalej IMDC). **1.2.2. *kabozantynibem*** 1) pośrednie lub niekorzystne rokowanie według skali IMDC. **1.2.3. *niwolumabem* w skojarzeniu z *ipilimumabem*** 1) pośrednie lub niekorzystne rokowanie wg skali IMDC; 2) brak wcześniejszego leczenia raka nerki inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PD-L1, anty-CTLA4), w tym leczenia adjuwantowego;		19) badanie TK lub MR mózgu – w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszym leczeniu miejscowym przerzutów); 20) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST. **2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia** 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) badanie ogólne moczu – dla *kabozantynibu*, *kabozantynibu* z *niwolumabem*; 7) oznaczenie stężenia fT4 i TSH - dla *ipilimumabu* z *niwolumabem*, *kabozantynibu, kabozantynibu* z *niwolumabem*; 8) pomiar ciśnienia tętniczego; 9) inne badania w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się: 1) nie rzadziej niż co 4-8 tygodni - w przypadku leczenia *kabozantynibem*, *pazopanibem* i *niwolumabem* w fazie monoterapii oraz kabozantynibem i *niwolumabem* w terapii skojarzonej; 2) dodatkowo w 3, 5, 7 i 9 tygodniu w przypadku leczenia *pazopanibem* dla oznaczeń określonych w punktach 3, 4, 5; 3) co 3-6 tygodni – w fazie leczenia skojarzonego *ipilimumabem* z *niwolumabem*. Badania monitorujące bezpieczeństwo mogą być wykonywane częściej w przypadku wskazań klinicznych.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
I LINIA LECZENIA		
3) nieobecność aktywnych chorób immunologicznych z wyłączeniem zespołu Sjögrena, bielactwa, cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego; 4) niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone); 5) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie. **1.2.4. *kabozantynibem* w skojarzeniu z *niwolumabem*** 1) pośrednie lub niekorzystne rokowanie wg skali IMDC; 2) brak wcześniejszego leczenia raka nerki inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PD-L1, anty-CTLA4), w tym leczenia adjuwantowego, 3) brak wcześniejszego leczenia *kabozantynibem* w monoterapii; 4) nieobecność aktywnych chorób immunologicznych z wyłączeniem zespołu Sjögrena, bielactwa, cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego; 5) niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone); 6) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie. **2. Określenie czasu leczenia w programie** Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.		**3. Monitorowanie skuteczności leczenia** 1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru; 2) badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie KT; 3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się: 1) nie rzadziej niż co 12 tygodni (z możliwością opóźnienia do 2 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu); 2) w przypadku prowadzenia leczenia dłużej niż przez 3 lata badania obrazowe mogą być wykonywane nie rzadziej niż co 6 miesięcy (z możliwością opóźnienia do 4 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu); 3) w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby i zawsze w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST. Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy ust. 4 powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
I LINIA LECZENIA		
3. Kryteria wyłączenia z programu 1) udokumentowana progresja według aktualnych kryteriów RECIST (w przypadku *niwolumabu* z *ipilimumabem* z możliwością potwierdzenia progresji w kolejnym badaniu po upływie 4-8 tygodni); 2) w przypadku oligoprogresji (progresja nie więcej niż 5 ognisk w nie więcej niż 3 narządach, w tym w ośrodkowym układzie nerwowym), dopuszcza się kontynuację leczenia pod warunkiem zastosowania radykalnego leczenia miejscowego (chirurgia, radioterapia stereotaktyczna) tych ognisk, o ile pacjent odnosi korzyści kliniczne i utrzymuje się odpowiedź lub stabilizacja pozostałych zmian chorobowych; 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 4) ciąża lub okres karmienia piersią; 5) wystąpienie zagrażającej życiu toksyczności lub istotnej klinicznie toksyczności niższego stopnia, która nawraca pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnej ChPL lub w aktualnych zaleceniach Towarzystw Onkologicznych; 6) utrzymujące się istotne pogorszenie stanu sprawności ogólnej lub jakości życia uniemożliwiające kontynuację leczenia; 7) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia; 8) w przypadku nietolerancji *pazopanibu* możliwa jest w uzasadnionych przypadkach zmiana terapii na inny inhibitor wielokinazowy o działaniu antyangiogennym (finansowany w katalogu chemioterapii), przy czym taka zmiana nie zmienia linii leczenia. Progresja choroby w trakcie pierwotnie wdrożonego leczenia (z uwzględnieniem pkt. 2) uniemożliwia taką procedurę; 9) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem badań klinicznych tych leków, jeśli dotyczyły pierwszej linii leczenia, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.		**4. Monitorowanie programu** 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
II LINIA LECZENIA		
1. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych. **1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji** 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie: a) raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych – w przypadku *kabozantynibu*, b) raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego lub sarkomatycznym – w przypadku *niwolumabu*; 2) nowotwór w stadium zaawansowanym bez możliwości radykalnego leczenia miejscowego; 3) stan sprawności według skali Karnofsky'ego 70-100; 4) ukończony 18. rok życia; 5) uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstąpienie od nefrektomii potwierdzone na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego; 6) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych (wg aktualnej wersji RECIST); 7) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze usunięcie przerzutów lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy); 8) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;	**1. Dawkowanie** Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (dalej ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną. Dopuszczalne jest zmniejszenie dawek leków zgodnie z aktualną ChPL.	**1. Badania przy kwalifikacji do leczenia *kabozantynibem, niwolumabem*** 1) rozpoznanie histopatologiczne raka nerkowokomórkowego; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenia stężenia kreatyniny we krwi; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 7) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 8) oznaczenie stężenia TSH i fT4 - dla *kabozantynibu* i *niwolumabu*; 9) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy; 10) badanie ogólne moczu – dla *kabozantynibu*; 11) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 12) oznaczenie stężenia glukozy we krwi; 13) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych; 14) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym (jeśli wskazany klinicznie); 15) elektrokardiogram (EKG); 16) pomiar ciśnienia tętniczego; 17) badanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej; 18) badanie RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie; 19) badanie TK lub MR mózgu – w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszym leczeniu miejscowym przerzutów); 20) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
II LINIA LECZENIA		
9) nieobecność istotnych klinicznie objawów niepożądanych związanych z uprzednio stosowaną terapią przeciwnowotworową; 10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do rozpoczęcia terapii w oparciu o aktualną ChPL; 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; 12) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 13) zgoda pacjenta na zapobieganie ciąży zgodnie z aktualną ChPL stosowanych leków. **1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii** **1.2.1. *kabozantynibem*** 1) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia raka nerki z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym lub inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PD-L1, anty-CTLA4) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii z wykorzystaniem cytokin; 2) brak wcześniejszego leczenia *kabozantynibem*. **1.2.2. *niwolumabem*** 1) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia raka nerki z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym; 2) brak wcześniejszego leczenia raka nerki inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PD-L1, anty-CTLA4), w tym leczenia adjuwantowego; 3) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem zespołu Sjögrena, bielactwa, cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego; 4) niestosowanie systemowe leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg *prednizonu* na dobę lub równoważnej dawki innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu ostatnich 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone); 5) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie.		Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST. **2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia** 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenia stężenia kreatyniny; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) badanie ogólne moczu – dla *kabozantynibu*; 7) oznaczenie stężenia fT4 i TSH – dla *kabozantynibu* i *niwolumabu*; 8) pomiar ciśnienia tętniczego; 9) inne badania w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 4-8 tygodni. Badania monitorujące bezpieczeństwo mogą być wykonywane częściej w przypadku wskazań klinicznych. **3. Monitorowanie skuteczności leczenia** 1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru; 2) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT; 3) nne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się: 1) nie rzadziej niż co 12 tygodni (z możliwością opóźnienia do 2 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu); 2) w przypadku prowadzenia leczenia dłużej niż przez 3 lata badania obrazowe mogą być wykonywane nie rzadziej niż co 6 miesięcy (z możliwością opóźnienia do 4 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu); 3) w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby i zawsze w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
II LINIA LECZENIA		
2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. **3. Kryteria wyłączenia z programu** 1) udokumentowana progresja według aktualnych kryteriów RECIST (w przypadku niwolumabu z możliwością potwierdzenia progresji w kolejnym badaniu po upływie 4-8 tygodni); 2) w przypadku oligoprogresji (progresja nie więcej niż 5 ognisk w nie więcej niż 3 narządach, w tym w ośrodkowym układzie nerwowym), dopuszcza się kontynuację leczenia pod warunkiem zastosowania radykalnego leczenia miejscowego (chirurgia, radioterapia stereotaktyczna), o ile pacjent odnosi korzyści kliniczne i utrzymuje się odpowiedź lub stabilizacja pozostałych zmian chorobowych; 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 4) ciąża lub okres karmienia piersią; 5) wystąpienie zagrażającej życiu toksyczności lub istotnej klinicznie toksyczności niższego stopnia, która nawraca pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnej ChPL lub w aktualnych zaleceniach Towarzystw Onkologicznych; 6) utrzymujące się istotne pogorszenie stanu sprawności ogólnej lub jakości życia uniemożliwiające kontynuację leczenia; 7) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem badań klinicznych tych leków, jeśli dotyczyły one drugiej linii leczenia, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.		Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST. Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy ust. 4 powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów. **4. Monitorowanie programu** 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
III LINIA LECZENIA		
1. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych. **1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji** 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie: a) raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych – w przypadku *kabozantynibu*, b) raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego lub sarkomatycznym – w przypadku *niwolumabu*; 2) nowotwór w stadium zaawansowanym bez możliwości radykalnego leczenia miejscowego; 3) stan sprawności według skali Karnofsky'ego 70-100; 4) ukończony 18. rok życia; 5) uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstąpienie od nefrektomii potwierdzone na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego; 6) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych (wg aktualnej wersji RECIST); 7) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze usunięcie przerzutów lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy); 8) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;	**1. Dawkowanie** Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (dalej ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną. Dopuszczalne jest zmniejszenie dawek leków zgodnie z aktualną ChPL.	**1. Badania przy kwalifikacji do leczenia *kabozantynibem, niwolumabem*** 1) rozpoznanie histopatologiczne raka nerkowokomórkowego; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 7) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 8) oznaczenie stężenia TSH i fT4; 9) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy; 10) badanie ogólne moczu – dla *kabozantynibu*; 11) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 12) oznaczenie stężenia glukozy we krwi; 13) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych; 14) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym (jeśli wskazany klinicznie); 15) elektrokardiogram (EKG); 16) pomiar ciśnienia tętniczego; 17) badanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej; 18) badanie RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie; 19) badanie TK lub MR mózgu – w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszym leczeniu miejscowym przerzutów); 20) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
III LINIA LECZENIA		
9) nieobecność istotnych klinicznie objawów niepożądanych związanych z uprzednio stosowaną terapią przeciwnowotworową; 10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do rozpoczęcia terapii w oparciu o aktualną ChPL; 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; 12) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 13) zgoda pacjenta na zapobieganie ciąży zgodnie z aktualną ChPL stosowanych leków. **1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia** **1.2.1. *kabozantynibem*** 1) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym w 1. linii leczenia (możliwa wcześniejsza immunoterapia z wykorzystaniem cytokin) oraz *niwolumabem* w 2. linii leczenia; 2) brak wcześniejszego leczenia *kabozantynibem.* **1.2.2. *niwolumabem*** 1) udokumentowane niepowodzenie dwóch linii wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym (możliwa wcześniejsza immunoterapia z wykorzystaniem cytokin); 2) brak wcześniejszego leczenia raka nerki inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PD-L1, anty-CTLA4), w tym leczenia adjuwantowego; 3) nieobecność aktywnych chorób immunologicznych z wyłączeniem zespołu Sjögrena, bielactwa, cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego;		Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST. **2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia** 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) badanie ogólne moczu – dla *kabozantynibu*; 7) oznaczenie stężenia fT4 i TSH; 8) pomiar ciśnienia tętniczego; 9) inne badania w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 4-8 tygodni. Badania monitorujące bezpieczeństwo mogą być wykonywane częściej w przypadku wskazań klinicznych. **3. Monitorowanie skuteczności leczenia** 1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru; 2) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT; 3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się: 1) nie rzadziej niż co 12 tygodni (z możliwością opóźnienia do 2 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu); 2) w przypadku prowadzenia leczenia dłużej niż przez 3 lata badania obrazowe mogą być wykonywane nie rzadziej niż co 6 miesięcy (z możliwością opóźnienia do 4 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu); 3) w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby i zawsze w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
III LINIA LECZENIA		
4) niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem (kortykosteroidy wziewne są dozwolone); 5) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie. **2. Określenie czasu leczenia w programie** Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. **3. Kryteria wyłączenia z programu** 1) udokumentowana progresja według aktualnych kryteriów RECIST (w przypadku niwolumabu z możliwością potwierdzenia progresji w kolejnym badaniu po upływie 4-8 tygodni); 2) w przypadku oligoprogresji (progresja nie więcej niż 5 ognisk w nie więcej niż 3 narządach, w tym w ośrodkowym układzie nerwowym), dopuszcza się kontynuację leczenia pod warunkiem zastosowania radykalnego leczenia miejscowego (chirurgia, radioterapia stereotaktyczna), o ile pacjent odnosi korzyści kliniczne i utrzymuje się odpowiedź lub stabilizacja pozostałych zmian chorobowych; 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 4) ciąża lub okres karmienia piersią; 5) wystąpienie zagrażającej życiu toksyczności lub istotnej klinicznie toksyczności niższego stopnia, która nawraca pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnej ChPL lub w aktualnych zaleceniach Towarzystw Onkologicznych; 6) utrzymujące się istotne pogorszenie stanu sprawności ogólnej lub jakości życia uniemożliwiające kontynuację leczenia;		Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST. Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy ust. 4 powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów. **4. Monitorowanie programu** 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
III LINIA LECZENIA		
7) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem badań klinicznych tych leków, jeśli dotyczyły one trzeciej linii leczenia, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.		

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. Okrągłe 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. Owalne 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 nerkowokomórkowy (RCC) Produkt leczniczy CABOMETYX w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego: - jako pierwsza linia leczenia dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka - u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF). Produkt leczniczy CABOMETYX w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów. Rak wątrobowokomórkowy (HCC) Produkt leczniczy CABOMETYX w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem. Zróżnicowany rak tarczycy (DTC) Produkt leczniczy CABOMETYX w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy u dorosłych pacjentów z opornością na jod promieniotwórczy lub niekwalifikujących 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 powinien rozpocząć 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 odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. *Produkt leczniczy CABOMETYX w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego 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 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 podejrzewanego 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: Działanie 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 AIAT 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 podejrzewania 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 wznawiania leczenia niwolumabem należy zapoznać się z ChPL dotyczącą niwolumabu.; Aktywność AIAT lub AspAT > 10-krotności GGN lub > 3-krotności GGN, jeśli jednocześnie poziom bilirubiny całkowitej jest ≥ 2-krotność GGN - Należy definitywnie odstawić produkt leczniczy CABOMETYX i niwolumab. W przypadku podejrzewania 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 v.4). *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 dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kabozantynibu u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Aktualnie dostępne dane opisano w Charaktrystyce 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 pouczyć 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. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Ponieważ większość 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 wcześnie, obejmują hipokalcemię, hipokaliemię, małopłytkowość, nadciśnienie tętnicze, erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową (zespół ręka-stopa), białkomocz oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, zapalenie błon śluzowych, zaparcie, biegunka, wymioty). Postępowanie w przypadku podejrzewania działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania lub zmniejszenia dawki kabozantynibu *W grupie pacjentów chorych na raka nerkowokomórkowego, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF)*, zmniejszenie dawki i wstrzymanie podawania produktu związane z działaniami niepożądanymi wystąpiły, odpowiednio, u 59,8% i 70% pacjentów leczonych kabozantynibem w głównym badaniu klinicznym (METEOR). Dwukrotne zmniejszenie dawki wymagane 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 nerkowokomórkowym*, zmniejszenie dawki i wstrzymanie podawania produktu wystąpiły, odpowiednio, u 46% i 73% pacjentów leczonych kabozantynibem w badaniu klinicznym (CABOSUN). *Gdy kabozantynib był stosowany w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego*, 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 przerwano 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 [AIAT], aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] i zwiększone stężenie bilirubiny). Przed rozpoczęciem terapii kabozantynibem zaleca się przeprowadzenie badań czynności wątroby (AIAT, AspAT i bilirubina) i uważne monitorowanie tych parametrów w czasie leczenia. W przypadku pogorszenia się wyników 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 AIAT 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 obu leków (patrz Dawkowanie i sposób podawania; należy zapoznać się z ChPL niwolumabu). Zgłaszano rzadkie przypadki zespołu zanikających dróg żółciowych. Wszystkie przypadki wystąpiły u pacjentów, którzy otrzymywali inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych przed leczeniem kabozantynibem lub równocześnie z leczeniem kabozantynibem Kabozantynib eliminowany jest głównie drogą wątrobową. Należy uważniej monitorować ogólne 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 takie 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- Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, zapaleniem otrzewnej, zapaleniem uchyłków lub zapaleniem wyrostka robaczkowego), pacjenci z nowotworowym naciekiem 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 przeciwwymiotnych, 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 żylne 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 wystąpi ostry zawał mięśnia sercowego lub inne kliniczne istotne powikłanie zakrzepowo-zatorowe. Krwotok 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 małopłytkowością. Z badania CELESTIAL wyłączono 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) wyłączono pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe w dawkach terapeutycznych. Tętniak i rozwarstwienie tętnicy Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka 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 dentystyczną lub inwazyjnym zabiegiem stomatologicznym. Decyzję o ponownym podjęciu leczenia kabozantynibem po zabiegu chirurgicznym należy podjąć w oparciu o kliniczną ocenę procesu gojenia się ran. 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 regularnie, 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 dentystyczną lub inwazyjnymi zabiegami stomatologicznymi. Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących środki zwiększane z ONJ, takie jak bisfosfoniany. Należy przerwać leczenie kabozantynibem w przypadku wystąpienia ONJ. Erytrodysestezja dłoniowo-podeszwowa U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki erytrodysestezji dłoniowo- podeszwowej (PPES, zespół ręka-stopa). 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 regularnie monitorować zawartość białka w moczu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi zespół nerczycowy. Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES, ang. posterior reversible encephalopathy syndrome). Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tego zespołu u każdego pacjenta z obecnością wielu objawów, takich jak napady padaczkowe, ból głowy, zaburzenia widzenia, splątanie lub zaburzenia czynności psychicznych. U pacjentów z PRES należy przerwać leczenie kabozantynibem. Wydłużenie odcinka QT Kabozantynib należy ostrożnie stosować u pacjentów z wydłużeniem odcinka QT w wywiadzie, pacjentów, którzy przyjmują leki antyarytmiczne 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 rozwiną 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 hipo- i hiperkaliemii, hipomagnezemii, 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 CYP3A4, ryfampicyną, powodowało zmniejszenie ekspozycji na kabozantynib w osoczu. W związku z tym należy unikać długotrwałego podawania środków o silnym działaniu indukującym CYP3A4 razem z kabozantynibem. Substraty glikoproteiny P Kabozantynib okazał się być inhibitorem (IC_{50} = 7,0 µM), ale nie substratem działania transportującego glikoproteiny P (P-gp) w dwukierunkowym układzie testowym z wykorzystaniem komórek MDR1-MDCK (komórki psiej nerki Madin-Darby'ego z przeniesionym genem MDR1). W związku z tym kabozantynib może powodować zwiększenie stężenia w osoczu podanych jednocześnie substratów P-gp. Należy pouczyć pacjentów o konieczności zachowania ostrożności w razie przyjmowania substratów P-gp (np. feksofenadyny, aliskirenu, ambrisentanu, eteksylanu dabigatranu, digoksyny, kolchicyny, marawiroku, pozakonazolu, ranolazyny, saksagliptyny, sitagliptyny, talinololu, tolwaptanu) podczas leczenia kabozantynibem. Inhibitory białka MRP2 Podanie inhibitorów MRP2 może spowodować zwiększenie stężenia kabozantynibu w osoczu. Z tego względu należy starannie rozważyć możliwość jednoczesnego stosowania inhibitorów MRP2 (np. cyklosporyny, efawirenzu, emtrycytabiny). Substancje pomocnicze *Laktoza* Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. *Sód* Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletce, co znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu". **Działania niepożądane:** *Kabozantynib w monoterapii* Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Najczęstsze ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji z RCC (występujące u ≥ 1% pacjentów) to zapalenie płuc, ból brzucha, biegunka, nudności, nadciśnienie tętnicze, zator, niponatremia, zatorowość płucna, wymioty, odwodnienie, zmęczenie, astenia, zmniejszone łaknienie, zakrzepica żył głębokich, zawroty głowy, hipomagnezemia i erytrodysestezja dłoniowo-podeszwowa (ang. PPES). Najczęstsze działania niepożądane dowolnego stopnia (występujące u co najmniej 25% pacjentów) w populacji z RCC to biegunka, zmęczenie, nudności, zmniejszenie apetytu, PPES, nadciśnienie tętnicze, zmniejszenie masy ciała, wymioty, zaburzenia smaku, zaparcia i zwiększenie aktywności AspAT. Nadciśnienie tętnicze obserwowano częściej w populacji nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (67%) w porównaniu z pacjentami z RCC, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (37%). Najczęstsze powyżej działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji HCC (występujące u ≥ 1% pacjentów) to encefalopatia wątrobowa, astenia, zmęczenie, PPES, biegunka, hiponatremia, wymioty, ból brzucha i trombocytopenia. Najczęstsze działania niepożądane o dowolnym nasileniu (występujące u co najmniej 25% pacjentów) w populacji z HCC to biegunka, zmniejszone łaknienie, PPES, zmęczenie, nudności, nadciśnienie tętnicze i wymioty. Najczęstsze poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji z DTC (występujące u ≥ 1% pacjentów) to biegunka, wysięk opłucnowy, zapalenie płuc, zatorowość płucna, nadciśnienie tętnicze, niedokrwistość, zakrzepica żył głębokich, hipokalcemia, martwica kości szczęki, ból, erytrodysestezja dłoniowo-podeszwowa, wymioty i zaburzenia czynności nerek. Najczęstsze działania niepożądane o dowolnym nasileniu (występujące u co najmniej 25% pacjentów) w populacji z DTC to biegunka, PPES, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, zmniejszenie apetytu, nudności, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i hipokalcemia. Zestawienie działań niepożądanych: Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczym zestawie danych dotyczących pacjentów z RCC, HCC i DTC leczonych kabozantynibem w monoterapii (n = 1128) lub po wprowadzeniu kabozantynibu do obrotu wymienione poniżej, są uporządkowane zgodnie z przyjętą w MedDRA klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Podane częstości obejmują wszystkie stopnie działań niepożądanych i zdefiniowane są następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w obrębie każdej grupy częstości występowania wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane leku (ang. ADRs) zgłaszane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów otrzymujących kabozantynib w monoterpaii: Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: *Często:* ropień, zapalenie płuc; Zaburzenia krwi i układu chłonnego: *Bardzo często:* niedokrwistość, małopłytkowość, *Często:* neutropenia, limfopenia; Zaburzenia endokrynologiczne: *Bardzo często:* niedoczynność tarczycy[*]; Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: *Bardzo często:* zmniejszenie łaknienia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hipoalbuminemia, *Często:* odwodnienie, hipofosfatemia, hiponatremia, hipokalcemia, hiperkaliemia, hiperbilirubinemia, hiperglikemia, hipoglikemia; Zaburzenia układu nerwowego: *Bardzo często:* zaburzenie smaku, ból głowy, zawroty głowy, *Często:* neuropatia obwodowa[a] , *Niezbyt często:* drgawki, incydent naczyniowo-mózgowy, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii; Zaburzenia ucha i błędnika: *Często:* szumy uszne; Zaburzenia serca: *Niezbyt często:* ostry zawał mięśnia sercowego; Zaburzenia naczyniowe: *Bardzo często:* nadciśnienie tętnicze, krwotok[b*], *Często:* zakrzepica żylna[c], *Niezbyt często:* przełom nadciśnieniowy, zakrzepica tętnicza, zator tętniczy, *Częstość nieznana:* tętniak i rozwarstwienie tętnicy; Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: *Bardzo często:* dysfonia, duszność, kaszel, *Często:* zatorowość płucna, *Niezbyt często:* odma opłucnowa; Zaburzenia żołądka i jelit: *Bardzo często:* biegunka[*], nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, ból brzucha, niestrawność, *Często:* perforacja przewodu pokarmowego[*], zapalenie trzustki, przetoka[*], refluks żołądkowo-przełykowy, guzki krwawnicze, ból w jamie ustnej, suchość w jamie ustnej, dysfagia, *Niezbyt często:* ból języka; Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: *Często:* encefalopatia wątrobowa[*], *Niezbyt często:* cholestatyczne zapalenie wątroby; Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: *Bardzo często:* erytrodysestezja dłoniowo-podeszwowa, wysypka, *Często:* świąd, łysienie, suchość skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, zmiana koloru włosów, hiperkeratoza, rumień, *Częstość nieznana*: zapalenie naczyń skóry; Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej: *Bardzo często:* ból kończyn, *Często:* skurcze mięśni, bóle stawów, *Niezbyt często:* martwica kości szczęki; Zaburzenia nerek i dróg moczowych: *Często:* białkomocz; Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: *Bardzo często:* zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astenia, obrzęki obwodowe; Badania diagnostyczne[d]: *Bardzo często:* zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności AIAT i AspAT w surowicy, *Często:* zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności GGT, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia triglicerydów; Urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach: *Niezbyt często:* zaburzenia gojenia się ran[e]. [*] Patrz poniżej **-** Opis wybranych działań niepożądanych w celu dalszej charakterystyki; [a]W tym polineuropatia; neuropatia obwodowa, głównie o charakterystyce czuciowej; [b]W tym krwawienie z nosa jako najczęściej zgłaszane działanie niepożądane; [c] Zakrzepica żylna każdego typu, w tym zakrzepica żył głębokich; [d]W oparciu o zgłoszone działania niepożądane; [e]Zaburzenia gojenia, powikłania w miejscu nacięcia i rozejście się brzegów rany. *Produkt leczniczy CABOMETYX w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC* Podsumowanie profilu bezpieczeństwa; Przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem w skojarzeniu z niwolumabem należy zapoznać się z ChPL niwolumabu. Aby uzyskać dodatkowe informacje o profilu bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego w monoterapii należy zapoznać się z ChPL niwolumabu. Wyniki zebrane dla kabozantynibu podawanego w dawce 40 mg raz na dobę w skojarzeniu niwolumabem w dawce 240 mg co dwa tygodnie w leczeniu RCC (n = 320), z minimalnym okresem obserwacji 16,0 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (≥ 1% przypadków) były: biegunka, infekcja płuc, zator tętnicy płucnej, zapalenie płuc, hiponatremia, gorączka, niewydolność nadnerczy, wymioty, odwodnienie. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥25%) były biegunka, zmęczenie, zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej, zapalenie jamy ustnej, bóle mięśniowo-szkieletowe, nadciśnienie, wysypka, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, nudności, ból brzucha. Większość działań niepożądanych była łagodna do umiarkowanej (stopień 1 lub 2). Zestawienie działań niepożądanych Działania niepożądane zgłaszane w badaniu klinicznym kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem wymieniono poniżej zgodnie z przyjętą w MedDRA klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Podane częstości obejmują wszystkie stopnie działań niepożądanych i zdefiniowane są następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w obrębie każdej grupy częstości występowania wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: *Bardzo często*: zakażenia górnych dróg oddechowych, *Często:* zapalenie płuc; Zaburzenia krwi i układu chłonnego: *Często:* eozynofilia; Zaburzenia układu immunologicznego: *Często:* nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna), *Niezbyt często:* reakcja nadwrażliwości związana z wlewem dożylnym; Zaburzenia endokrynologiczne: *Bardzo często:* niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, *Często:* niewydolność nadnerczy, *Niezbyt często:* zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy; Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: *Bardzo często*: zmniejszenie apetytu, *Często:* odwodnienie; Zaburzenia układu nerwowego: *Bardzo często*: zaburzenia smaku, zawroty głowy, ból głowy, *Często:* polineuropatia obwodowa, *Niezbyt często*: autoimmunologiczne zapalenie mózgu, zespół Guillain Barré, zespół osłabienia mięśniowego; Zaburzenia ucha i błędnika: *Często*: szumy uszne; Zaburzenia oka: *Często:* zespół suchego oka, niewyraźne widzenie, *Niezbyt często*: zapalenie błony naczyniowej oka; Zaburzenia serca: *Często*: migotanie przedsionków, częstoskurcz, *Niezbyt często*: zapalenie mięśnia sercowego; Zaburzenia naczyniowe: *Bardzo często*: nadciśnienie, *Często*: zapalenie naczyń[a], *Niezbyt często:* zator tętniczy; Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: *Bardzo często*: dysfonia, duszność, kaszel, *Często*: zapalenie płuc, zatorowość płucna, krwawienie z nosa, wysięk opłucnowy; *Niezbyt często*: odma opłucnowa; Zaburzenia żołądka i jelit: *Bardzo często*: biegunka, wymioty, nudności, zaparcie, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha, niestrawność, *Często*: zapalenie jelita grubego, zapalenie żołądka, ból jamy ustnej, suchość w ustach, hemoroidy, *Niezbyt często*: zapalenie trzustki, perforacja jelita cienkiego[b], glossodynia; Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: *Często*: zapalenie wątroby, *Częstość nieznana*: zespół zanikających dróg żółciowych[c]; Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: *Bardzo często*: zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypka[d], świąd, *Często*: łysienie, sucha skóra, rumień, zmiana zabarwienia włosów, *Niezbyt często*: łuszczyca, pokrzywka, *Częstość nieznana*: zapalenie naczyń skóry; Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej: *Bardzo często*: bóle mięśniowo-szkieletowe[e], ból stawów, skurcz mięśni, *Często*: zapalenie stawów, *Niezbyt często*: miopatia, martwica kości szczęki, przetoka; Zaburzenia nerek i dróg moczowych: *Bardzo często*: białkomocz, *Często*: niewydolność nerek, ostre uszkodzenie nerek, *Niezbyt często*: zapalenie nerek; Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: *Bardzo często*: uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk, *Często*: ból, ból w klatce piersiowej; Badania diagnostyczne[f]: *Bardzo często*: zwiększenie aktywności AIAT, zwiększenie aktywności AspAT, hipofosfatemia, hipokalcemia, hipomagnezemia, hiponatremia, hiperglikemia, limfocytopenia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, małopłytkowość, zwiększenie stężenia kreatyniny, niedokrwistość, leukopenia, hiperkaliemia, neutropenia, hiperkalcemia, hipoglikemia, hipokaliemia, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała, *Często*: zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, hipertriglicerydemia. Przedstawione powyżej częstości występowania działań niepożądanych nie mogą być w pełni przypisane kabozantynibowi, ale mogą również wynikać z choroby podstawowej lub być spowodowane niwolumabem stosowanym w skojarzeniu. [a] Zakrzepica to złożony termin obejmujący zakrzepicę żyły wrotnej, zakrzepicę żył płucnych, zakrzepicę płuc, zakrzepicę aorty, zakrzepicę tętniczą, zakrzepicę żył głębokich, zakrzepicę żył miednicy, zakrzepicę żyły głównej, zakrzepicę żył, zakrzepicę żył kończyn. [b] Notowano przypadki śmiertelne. [c] Z wcześniejszą lub jednoczesną ekspozycją na inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego. [d] Wysypka jest złożonym terminem obejmującym zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypkę złuszczającą, wysypkę rumieniowatą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę plamkową, wysypkę plamkowo-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę świądową i wysypkę polekową. [e] Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn, bóle kręgosłupa. [f] Częstość wyników laboratoryjnych odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyniku badania laboratoryjnego z wyjątkiem zmniejszenia masy ciała, zwiększenia stężenia cholesterolu we krwi i hipertriglicerydemii. Opis wybranych działań niepożądanych: Dane dotyczące następujących działań niepożądanych pochodzą od pacjentów, którzy otrzymywali produkt CABOMETYX, w monoterapii w dawce 60 mg raz na dobę doustnie w kluczowych badaniach u pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), u nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC, u pacjentów z HCC poprzednio leczonych systemowo i u pacjentów z DTC z opornością na jod promieniotwórczy lub niekwalifikujących się do tej terapii, u których stwierdzono progresję choroby w czasie poprzedniego leczenia systemowego lub po jego zakończeniu, oraz u pacjentów, którzy otrzymywali CABOMETYX w dawce 40 mg raz na dobę doustnie w skojarzeniu z niwolumabem w pierwszej linii zaawansowanego RCC. Perforacja przewodu pokarmowego W badaniu z udziałem pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (METEOR), perforację przewodu pokarmowego zgłoszono u 0,9% (3/331) pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem. Zdarzenia te miały stopień 2 lub 3. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 10,0 tygodni. W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN), perforację przewodu pokarmowego zgłoszono u 2,6% (2/78) pacjentów leczonych kabozantynibem. Zdarzenia te miały nasilenie stopnia 4. i 5. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) perforacje przewodu pokarmowego odnotowano u 0,9% (4/467) pacjentów otrzymujących kabozantynib. Wszystkie zdarzenia miały nasilenie stopnia 3. lub 4. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 5,9 tygodnia. W badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) perforację przewodu pokarmowego 4. stopnia zgłoszono u jednego pacjenta (0,6%) spośród pacjentów leczonych kabozantynibem i wystąpiła ona po 14 tygodniach leczenia. W przypadku stosowania w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) częstość występowania perforacji przewodu pokarmowego wśród leczonych pacjentów wyniosła 1,3% (4/320). Odnotowano jedno zdarzenie 3. stopnia, dwa zdarzenia 4. stopnia i jedno zdarzenie 5. stopnia (prowadzące do zgonu). W programie badań klinicznych kabozantynibu wystąpiły przypadki perforacji, zakończone zgonem. Encefalopatia wątrobowa W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) przypadki encefalopatii wątrobowej (encefalopatia wątrobowa, encefalopatia, encefalopatia hiperamonemiczna) odnotowano u 5,6% (26/467) pacjentów otrzymujących kabozantynib; 2,8% z tych przypadków to zdarzenia o stopniu nasilenia 3. lub 4., a jeden (0,2%) o 5. stopniu nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 5,9 tygodnia. Nie zgłoszono żadnych przypadków encefalopatii wątrobowej w badaniach dotyczących RCC (METEOR, CABOSUN i CA2099ER) ani w badaniu dotyczącym DTC (COSMIC-311). Biegunka W badaniu z udziałem pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (METEOR), biegunkę odnotowano u 74% (245/331) pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem; 11% z tych zdarzeń miało 3. lub 4. stopień nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 4,9 tygodnia. W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN) biegunkę odnotowano u 73% (57/78) pacjentów leczonych kabozantynibem; 10% z tych zdarzeń miało 3. lub 4. stopień nasilenia. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) biegunkę odnotowano u 54% (251/467) pacjentów; 9,9% z tych zdarzeń miało 3. lub 4. stopień nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 4,1 tygodnia. Biegunka prowadziła do: modyfikacji dawki u 84/467 (18%) pacjentów, wystąpienia przerw w podawania produktu u 69/467 (15%) pacjentów i do całkowitego przerwania leczenia u 5/467 (1%) pacjentów. W badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) biegunkę odnotowano u 62% pacjentów leczonych kabozantynibem (105/170); 7,6% z tych zdarzeń miało nasilenie 3.–4. stopnia. Biegunka prowadziła do zmniejszenia dawki i przerwania leczenia odpowiednio u 24/170 (14%) i 36/170 (21%) pacjentów. W przypadku stosowania w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) częstość występowania biegunki wśród leczonych pacjentów wyniosła 64,7% (207/320); zdarzenia 3–4 stopnia odnotowano u 8,4% (27/320) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wszystkich zdarzeń wyniosła 12,9 tygodnia. Opóźnienie w podaniu dawki lub zmniejszenie dawki odnotowano w przypadku 26,3% (84/320) pacjentów, a przerwanie leczenia – w przypadku 2,2% (7/320) pacjentów z biegunką. Przetoki W badaniu z udziałem pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (METEOR), przetoki zgłoszono u 1,2% (4/331) pacjentów leczonych kabozantynibem, w tym przetoki odbytu u 0,6% (2/331) pacjentów leczonych kabozantynibem. Jedno zdarzenie miało stopień 3, pozostałe miały stopień 2. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 30,3 tygodnia. W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN), nie zgłoszono żadnych przypadków przetok. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) przetoki odnotowano u 1,5% (7/467) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 14 tygodni. W badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) przetoki (dwie odbytu i jedna przetokę gardła) zgłoszono u 1,8% (3/170) pacjentów leczonych kabozantynibem. W przypadku stosowania w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) częstość występowania przetoki wśród leczonych pacjentów wyniosła 0,9% (3/320); było to zdarzenie 1. stopnia. W programie badań klinicznych kabozantynibu wystąpiły przypadki przetok zakończone zgonem. Krwotok W badaniu z udziałem pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (METEOR), częstość występowania ciężkich zdarzeń krwotocznych (stopnia ≥ 3.) u pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem wynosiła 2,1% (7/331). Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 20,9 tygodnia. W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN), częstość występowania ciężkich zdarzeń krwotocznych (stopnia ≥ 3) u pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem wynosiła 5,1% (4/78). W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) ciężkie zdarzenia krwotoczne (stopnia ≥ 3) wystąpiły u 7,3% (34/467) pacjentów leczonych kabozantynibem. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 9,1 tygodnia. W przypadku stosowania w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) częstość występowania krwotoku ≥ 3. stopnia wśród leczonych pacjentów wyniosła 1,9% (6/320). W badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) ciężkie zdarzenia krwotoczne (stopnia ≥ 3.) wystąpiły u 2,4% (4/170) pacjentów leczonych kabozantynibem. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 80,5 dnia. W programie badań klinicznych kabozantynibu wystąpiły przypadki krwotoków zakończone zgonem. Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) W badaniach METEOR, CABOSUN, CA2099ER i CELESTIAL nie wystąpiły żadne przypadki PRES, jednakże zgłoszono PRES u jednego pacjenta w badaniu dotyczącym DTC (COSMIC-311) i odnotowano jego rzadkie przypadki w innych badaniach klinicznych (u 2/4872 pacjentów; 0,04%). *Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych po zastosowaniu niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu RCC* W badaniach klinicznych, u wcześniej nieleczonych pacjentów z RCC, otrzymujących kabozantynib w skojarzeniu z niwolumabem stwierdzono większą liczbę przypadków zwiększenia aktywności AIAT (10,1%) i AspAT (8,2%) stopnia 3. i 4. w porównaniu do pacjentów z zaawansowanym RCC otrzymujących kabozantynib w monoterapii (w badaniu METEOR zwiększenie aktywności AIAT o 3,6% i AspAT o 3,3%). U pacjentów ze zwiększeniem aktywności AIAT i AspAT stopnia ≥2 mediana czasu do wystąpienia wynosiła 10,1 tygodnia (zakres: 2 do 106,6 tygodnia; n=85). U pacjentów ze zwiększeniem aktywności AIAT i AspAT stopnia ≥2 powrót do stopnia 0-1 wystąpił u 91% z medianą czasu do ustąpienia objawów wynoszącą 2,29 tygodnia (zakres: 0,4 do 108,1+ tygodnia). Spośród 45 pacjentów ze zwiększeniem aktywności AIAT lub AspAT stopnia ≥2., którzy otrzymali ponownie kabozantynib (n=10) lub niwolumab (n=10) w monoterapii lub leczenie skojarzone (n=25), ponowne zwiększenia aktywności AIAT lub AspAT stopnia ≥2. stwierdzono u 4 pacjentów otrzymujących kabozantynib, 3 pacjentów otrzymujących niwolumab i 8 pacjentów otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem. *Niedoczynność tarczycy* W badaniu z udziałem pacjentów z RCC po terapii ukierunkowanej na VEGF (METEOR) częstość występowania niedoczynności tarczycy wyniosła 21% (68/331). W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN) częstość występowania niedoczynności tarczycy wśród pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem wyniosła 23% (18/78). W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) częstość występowania niedoczynności tarczycy wśród pacjentów leczonych kabozantynibem wyniosła 8,1% (38/467), a zdarzeń 3. stopnia – 0,4% (2/467). W badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) częstość występowania niedoczynności tarczycy wyniosła 2,4% (4/170). Wszystkie przypadki były stopnia 1.–2. i żaden nie wymagał modyfikacji leczenia. W przypadku stosowania w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) częstość występowania niedoczynności tarczycy wśród leczonych pacjentów wyniosła 35,6% (114/320). *Dzieci i młodzież* W badaniu ADVL1211, oceniającym ograniczone zwiększanie dawki kabozantynibu u dzieci i młodzieży z nawracającymi lub opornymi na leczenie guzami litymi, w tym z guz

