

# INNOVATION IN ONCOLOGY III

1-3  
ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ  
2021

Σ. Μουστάκας



ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ  
MEDITERRANEAN  
PALACE  
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΘΟΥΝ  
21 ΜΟΡΙΑ  
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ  
(CME-CPD)

ΟΡΓΑΝΩΣΗ



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ  
ΨΥΧΟΣΤΗΡΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ:



Τηλ.: 210 6897552-3  
Φαξ: 210 6897555  
E-mail: info@gk.gr  
Site: www.gk.gr

ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ



Κοσμητεία Σχολή  
Επιστημών Υγείας

**BINO** | Balkanian Investigation  
Network Of Oncology



ΙΑΤΡΙΚΟ  
ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ  
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ



# INNOVATION IN ONCOLOGY III

## ΠΡΟΕΔΡΟΣ

Μπάκα Σοφία

## ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ

Κοσμίδης Χριστόφορος

### ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ανωγειανάκη Αντωνία  
Ανθιμίδης Γεώργιος  
Βαρσάμης Νικόλαος  
Βασιλείου Δέσποινα  
Γεωργακούδη Ελένη  
Θεοδώρου Βασιλική  
Κουλούρης Χαρίλαος  
Μετοχειανάκη Αικατερίνη  
Μαυρουδής Νίκος  
Μυστακίδου Χρυσή Μαρία  
Παπαδοπούλου Ελένη  
Παπαδοπούλου Ευανθία  
Παπαδοπούλου Κωνσταντίνα  
Ρούλια Παναγιώτα

### ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

#### Πρόεδρος:

Ανωγειανάκη Αντωνία

#### Μέλη:

Krasteva Rositza  
Manegold Christian  
Pilz Lothar  
Yang Johannes  
Weiland Voigt  
Αυγερινός Αντώνιος  
Ανωγειανάκη Αντωνία  
Βαλούκας Δημήτριος  
Ελευθεριάδης Ελευθέριος  
Δαρδαβέσης Θεόδωρος  
Καραγιάννης Αστέριος  
Κοσμίδης Χριστόφορος  
Μακραντωνάκης Παρίσης  
Μπαλιάκα Αγγελική  
Μπιδέλη Δήμητρα  
Σαρόγλου Μαρία  
Τσακίριδης Κοσμάς  
Χαρταμπίλας Ευάγγελος

1-3  
ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2021

MEDITERRANEAN PALACE, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ



Αγαπητοί φίλοι και συνεργάτες,  
Αξιότιμες κυρίες και κύριοι,

Με ιδιαίτερη χαρά σας προσκαλούμε στο Πανελλήνιο συνέδριο με τίτλο **«Innovation in Oncology III»** που διοργανώνει το **Ελληνικό Ογκολογικό Ινστιτούτο Υποστήριξης Ασθενών** και θα πραγματοποιηθεί στις **1-3 Οκτωβρίου 2021** στο ξενοδοχείο **Mediterranean Palace** στη **Θεσσαλονίκη**, με την ελπίδα πως θα αποτελέσει και φέτος σημείο αναφοράς με ένα υψηλό επίπεδο θεματολογίας.

Όπως κάθε χρόνο στόχος μας είναι να συζητούνται όλα τα νέα δεδομένα που αφορούν στους βασικούς τομείς της ογκολογίας. Οι νέες θεραπείες, οι κλινικές μελέτες, αλλά και τα προβλήματα που αντιμετωπίζουν οι συνάδελφοι, στον καθημερινό αγώνα απέναντι στον καρκίνο, είναι θέματα που θα συζητηθούν.

Για το λόγο αυτό έχουμε προσκαλέσει καταξιωμένους συναδέλφους από την Ελλάδα και την Ευρώπη, την Αμερική και την Κίνα, ώστε να επιτύχουμε έναν ουσιαστικό και εποικοδομητικό διάλογο.

Στόχος μας επίσης είναι η εκπαίδευση και η ανταλλαγή απόψεων μεταξύ νεότερων και μη συναδέλφων, οι οποίοι έχουν αποκτήσει μεγάλη κλινική και ερευνητική εμπειρία.

Σας καλούμε λοιπόν, να μας τιμήσετε με την παρουσία σας και να συμβάλετε ουσιαστικά στην επιτυχία του συνεδρίου με την ενεργό συμμετοχή σας!

Με εκτίμηση,

Η Πρόεδρος

**Σοφία Μπάκα**

Παθολόγος – Ογκολόγος,  
«ΙΑΤΡΙΚΟ ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ»

# INNOVATION IN ONCOLOGY III

Παρασκευή 1 Οκτωβρίου

**15:00 – 15:50** Εγγραφές

**15:50 – 16:00**

ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΙ

● Υπουργός Υγείας,

**κ. Πλεύρης Αθανάσιος**

Βουλευτής Α΄ Αθηνών

● Κοσμήτορας Σχολής Επιστημών  
Υγείας, Α.Π.Θ.

**κ. Δαρδαβέσης Θεόδωρος**

● Πρόεδρος Συνεδρίου

**κ. Μπάκα Σοφία**

**16:00 – 17:20**

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:

**Το βήμα των ειδικευόμενων  
ιατρών**

Προεδρείο:

Α. Ανωγειανάκη, Δ. Παπαδοπούλου,  
Σ. Στυλιανίδου

**Ογκολογία: Παρουσίαση  
ενδιαφέροντος περιστατικού**

Εισηγήτρια: Κ. Παπαδοπούλου

**Ο δρόμος του ασθενούς με  
καρκίνο του πνεύμονα από την  
ακτινολογική διάγνωση μέχρι  
τη θεραπεία**

Εισηγήτρια: Δ. Μπιδέλη

**Ακτινοθεραπεία. Παρουσίαση  
ενδιαφέροντος περιστατικού**

Εισηγητής: Γ. Μόσχος

**Ογκολογία: Παρουσίαση  
ενδιαφέροντος περιστατικού**

Εισηγήτριες: Ε. Γεωργακούδη,  
Ε. Παπαδοπούλου

**17:20 – 17:50**

LECTURE:

**Young investigators session  
(BINO). How to prepare an  
excellent poster**

Chairs:

C. Manegold, S. Baka

Speaker: R. Krasteva

**17:50 – 18:20**

LECTURE:

**Ovarian cancer: Maintenance  
treatment. Clinical value and  
role of PARPi in 1st line**

Chairs:

S. Baka, D. Valoukas

Speaker: A. Consoulova

1-3  
ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2021

MEDITERRANEAN PALACE, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ



**18:20 – 18:40** ΔΙΑΛΕΞΗ:  
**Συστηματική θεραπεία στην 1η γραμμή στον καρκίνο των ωοθηκών: Τι ισχύει σήμερα**

Προεδρείο:

Π. Παπακοτούλας, Ν. Τουρούτογλου

Εισηγητής: Δ. Βαλούκας

**18:40 – 19:00** ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

**19:00 – 19:30** ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:

**Μελάνωμα**

Προεδρείο:

Χ. Κοσμίδης, Π. Μακραντωνάκης

**Επιλογή θεραπείας 1ης γραμμής μεταστατικού μελανώματος BRAF θετικού**

Εισηγητής: Γ. Λαζαρίδης

Sponsored by



**Επιλέγοντας τον ασθενή για προληπτική θεραπεία**

Εισηγητής: Θ. Κορογιάννος

**19:30 – 20:00** LECTURE:  
**Immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy and targeted therapy (ICTriplex) yield very high remission rates in advanced cancer diseases**

Chair:

C. Manegold, S. Baka

Speaker: Ph. Salem

## Σάββατο 2 Οκτωβρίου

**09:30 – 10:50** ROUND TABLE:

**Oncology and innovative lab support**

Chairs:

S. Aggelaki, E. Hartabilas

**NGS lab with working workflow – the core of precise advanced molecular diagnostic for oncology patients**

Speaker: J. Kisluk

**Hospital – integrated biobanking as the foundation of precision medicine**

Speaker: A. Michalska – Falkowska

**Predicting anticancer drug response with high content imaging and AI**

Speaker: A. Posch

**Breast cancer detection using exhaled breath – principle, current evidence and how it might integrate into current screening concepts**

Speaker: W. Voigt

10:50 – 11:50

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:

## Σταδιοποίηση και διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα

Προεδρείο:

Κ. Πορπόδης, Α. Μπαλιάκα

## Καρκίνος του πνεύμονα.

### Τα cutoffs στις διαφορετικές δοκιμασίες για το PD-L1

Εισηγητής: Ε. Ελευθεριάδης

## Η χρήση της τεχνολογίας NGS στην κλινική πράξη

Εισηγήτρια: Φ. Παπαγεωργίου

## Η συμβολή της βρογχοσκόπησης στη διάγνωση

Εισηγητής: Σ. Τρύφων

11:50 – 12:10

ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

12:10 – 13:30

ROUND TABLE:

## Lung cancer treatments

Chairs:

C. Emmanouilidis, P. Makrantonakis

## Targeted therapy for advanced NSCLC: RET

Speaker: C. Manegold

## Biomarkers as therapy predictors: The position of a clinical statistician; or study design concepts in times of MET and RET targeted therapies

Speaker: L. Pilz

## Early NSCLC: Adjuvant targeted and immune therapies

Speaker: R. Pirker

## The emerging treatment landscape for ALK positive NSCLC

Εισηγητής: Α. Πούπτσον

Sponsored by



ONCOLOGY

1-3  
ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2021

MEDITERRANEAN PALACE, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

**13:30 – 14:30** ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΕΣ ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ:

Προεδρείο:  
Α. Βαγιώνας, Σ. Λαμπάκη,  
Α. Αδαμίδης

**Ανοσοθεραπεία σαν  
επικουρική θεραπεία  
στα πρώιμα στάδια του ΜΜΚΠ**

Εισηγητής: Φ. Κοϊνvs

Sponsored by 

**Ετερογένεια στις θεραπευτικές  
επιλογές για το στάδιο III  
ΜΜΚΠ**

Εισηγήτρια: Α. Ανωγειανάκη

Sponsored by 

**Αναπτύσσοντας 3ης γενιάς  
αναστολείς για τη διαχείριση  
του ALK+ NSCLC**

Εισηγήτρια: Α. Καντζιούρα

Sponsored by 

**14:30 – 15:20** ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

**15:20 – 15:40** ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ:

**KRAS G12C mutation:  
A new druggable target in  
NSCLC**

Προεδρείο:  
Δ. Βαλούκας  
Εισηγητής: Γ. Ράλλης

Sponsored by 

**15:40 – 16:00** ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ:

**Ο ρόλος του διπλού  
ανοσοαποκλεισμού στην 1η  
γραμμή του μεταστατικού  
ΜΜΚΠ**

Προεδρείο:  
Δ. Κασαράκης  
Εισηγητής: Ν. Διαμαντόπουλος

Sponsored by 

**16:00 – 16:20** LECTURE:

**Association of the advanced  
lung cancer inflammation  
index (ALI) with immune  
checkpoint inhibitor efficacy  
in patients with advanced  
non-small cell lung cancer**

Chairs:  
Α. Vagionas, G. Polychronidou  
Speaker: I. Mountzios

16:20 – 17:00

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:

## **Χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα**

Προεδρείο:

Θ. Καραϊσκος, C. Manegold

**NSCLC STAGE III:**

## **Surgical management**

Εισηγητής: S. Zaremba

## **Εξελίξεις στην ελάχιστη επεμβατική χειρουργική θώρακος**

Εισηγητές:

Κ. Τσακιρίδης,

Κ. Τριανταφυλλοπούλου

17:00 – 17:20

ΔΙΑΛΕΞΗ:

## **Προγνωστικοί δείκτες στον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα**

Προεδρείο:

Δ. Καραχάλιος

Εισηγήτρια: Μ. Σαρόγλου

17:20 – 17:30

ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

17:30 – 18:30

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:

## **Νεότερα δεδομένα σε όγκους του πεπτικού**

Προεδρείο:

Α. Αυγερινός, Ν. Τουρούτογλου

## **Immunoscore: Η χρησιμότητα του στην αντιμετώπιση του καρκίνου παχέος εντέρου**

Εισηγητής: Δ. Χατζημηπούγιας

## **Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας στα νεοπλάσματα του πεπτικού: Το παράδειγμα του καρκίνου παχέως εντέρου και του καρκινώματος του οισοφάγου**

Εισηγητής: Α. Μπούτνης

Sponsored by



## **Εξελίξεις στην θεραπεία του ανωτέρου πεπτικού: Η προσφορά της ανοσοθεραπείας**

Εισηγήτρια: Α. Ανδρεάδου

Sponsored by



1-3  
ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2021

MEDITERRANEAN PALACE, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

**18:30 – 19:30** ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:  
**Όγκοι ουροποιογεννητικού.  
Νεότερα δεδομένα**  
Προεδρείο:  
Π. Σουντουλίδης, Α. Χριστοπούλου,  
Ε. Καραμπρούσης

**Θεραπευτικός αλγόριθμος  
στην αντιμετώπιση του  
καρκίνου του προστάτη  
το 2021**

Εισηγήτρια: Ε. Μαραγκούλη

**Κριτήρια θεραπευτικών  
επιλογών για την 1η και 2η  
γραμμή θεραπείας του  
μεταστατικού καρκίνου  
νεφρού**

Εισηγητής: Γ. Κεσίσης

Sponsored by  **IPSEN**  
Innovation for patients.com

**Ο ρόλος της PET/CT στον  
καρκίνο του προστάτη**  
Εισηγητής: Δ. Δρούγκας

**19:30 – 19:50** ΔΙΑΛΕΞΗ:  
**Νεότερα δεδομένα στην  
αντιμετώπιση του καρκίνου  
αγνώστου πρωτοπαθούς**  
Προεδρείο:  
Ε. Χαμαλίδου, Κ. Μποτσόλης  
Εισηγήτρια: Α. Φωταρέλλη

**19:50 – 20:10** ΔΙΑΛΕΞΗ:  
**Η είσοδος της ανοσοθεραπείας  
στον τριπλά αρνητικό καρκίνο  
του μαστού**  
Προεδρείο:  
Ι. Κοραντζής  
Εισηγήτρια: Ε. Ζαΐρη

**20:10 – 20:30** ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ:  
**Πώς η εξέλιξη της υποδόριας  
μορφής μεταμορφώνει τη  
διαδρομή της ασθενούς με  
HER2-θετικό καρκίνο του  
μαστού**  
Προεδρείο:  
Β. Μπαρμπούνης  
Εισηγήτρια: Σ. Ζλατίντση

Sponsored by  **Roche**

Κυριακή 3 Οκτωβρίου

09:00 – 10:00

ROUND TABLE:

**East meets West:  
Chinese – European alliance  
of oncology**

Chairs:

S. Baka, R. Krasteva, Ch. Samsouris

**Exploration of optimal  
surgery procedure and  
post-OP prognostic  
biomarkers in NSCLC  
Studies from TGH/TLCI**

Speaker: S. Xu

**Safety and efficacy of  
dendritic cell-based  
immunotherapy (DCVAC/LuCa)  
combined with carboplatin/  
pemetrexed for patients with  
advanced non-squamous  
non-small cell lung cancer  
without oncogenic drivers**

Speaker: X. Ling

10:00 – 11:00

ROUND TABLE:

**Clinical trials in 2021**

Chairs:

A. Καραγιάννης, Σ. Αγγελάκη,  
Ε. Παπαδοπούλου

**Προϋποθέσεις για την  
ανάπτυξη των κλινικών  
δοκιμών στην Ελλάδα**

Εισηγητής: Ι. Χονδρέλης

**Διεξαγωγή ογκολογικών  
κλινικών δοκιμών κατά τη  
διάρκεια της πανδημίας  
COVID-19**

Εισηγητής: Κ. Ντζαμάρας

1-3  
ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2021

MEDITERRANEAN PALACE, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ



**Οι προκλήσεις του επιτηρητή κλινικών δοκιμών κατά τη διεξαγωγή των ογκολογικών κλινικών δοκιμών**

Εισηγητής: Α. Πλωμαρίτης

**11:00 – 11:20** ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

**11:20 – 12:00** ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ:

**Κλινικές μελέτες.  
Τα δεδομένα στην Ελλάδα**

Προεδρείο:

Φ. Κοϊνής, Δ. Καραχάλιος

**Οι κλινικές δοκιμές ως  
δυναμικός παράγοντας  
ανάπτυξης της ελληνικής  
ογκολογίας**

Εισηγητής: Κ. Ντζαμάρας

**Επενδύοντας στις κλινικές  
μελέτες – Σύγχρονοι  
προβληματισμοί με μια ματιά  
στο μέλλον**

Εισηγητής: Κ. Πουλημένος

**12:00 – 13:15** ROUND TABLE:

**Innovation in oncology**

Chairs:

Κ. Papazisis, S. Baka

**BMS Oncology pipeline  
Maximizing Immunotherapy:  
Milestones and Future**

Speaker: V. Grammatikou

**Lilly oncology pipeline:  
Discovering new therapeutic  
solutions to make a  
meaningful difference**

Speaker: M. Christopoulou

**MSD innovative approaches  
for personalized medicine in  
cancer**

Speaker: I. Dimitriadis

**Emerging therapeutic options  
in oncology. Transform  
tomorrow today**

Speaker: A. Karadimou

**Commitment in science and  
confidence to improve patient  
life**

Speaker: S. Koulouris

**13:15**

Λήξη συνεδρίου – Συμπεράσματα

# INNOVATION IN ONCOLOGY III

## ΤΙΤΛΟΙ ΠΡΟΕΔΡΩΝ – ΟΜΙΛΗΤΩΝ

### **Kisluk Joanna**

PhD, Molecular Biologist, Department of Clinical Molecular Biology, Medical University of Bialystok, Poland

### **Konsoulova Assia**

Medical Oncologist, Assoc. Professor, Comprehensive Cancer Center, Burgas

### **Krasteva Ruseva Rositza**

Head of Medical Oncology Clinic, Central Bulgarian Comprehensive Cancer Services/CBCCS/ Uni Hospital Bulgaria

### **Li Huihui**

MD, PhD, Postdoctoral, Deputy Director, Chief Physician; Graduate Instructor  
Department of Breast Medical Oncology, Shandong Cancer Hospital and Institute,  
Shandong First Medical University and Shandong Academy of Medical Sciences,  
Jinan, Shandong Province, China Visiting Scholar of the US MD Anderson Cancer Center  
Qilu Outstanding Young Talents in Health and Wellness  
Huaiyin leading talents  
Youth Editor of JCO Chinese Edition-Breast Cancer Special Issue and Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment

### **Ling Xuxinyi**

MD in Pulmonary Medicine, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University  
MBBS in Clinical Medicine, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China  
Resident, Department of Pulmonary Medicine, Shanghai Chest Hospital  
Intern, Xin Hua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

### **Manegold Christian**

MD, Prof. of Medicine, Heidelberg University, Medical Faculty Mannheim Germany

### **Michalska-Falkowska Anna**

Doctor of Philosophy in Medical Sciences and my specialization is Clinical Pharmacy

### **Pilz Lothar**

Senior Consultant for Statistics, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg

### **Pirker Robert**

Professor of Medicine, Department of Medicine I, Medical University of Vienna

### **Posch Andreas**

Doctor, PhD in Applied Bioscience Technology, University of Vienna, Special Advisor, Ares Genetics

### **Dr. Salem Philip A.**

President of Salem Oncology Centre (SOC),  
Chair of the Philip A. Salem, M.D. Cancer Research Chair at Baylor/St. Luke's Medical Center

### **Voigt Wieland**

MD, Professor, Specialist for Internal Medicine, Hematology and Oncology, Palliative Care, Head of Innovation in Oncology, Medical Innovation & Management, Steinbeis University Berlin GmbH, Berlin Germany

### **Xu Song**

MD, PhD, Associate Professor, Associate Chief Physician, Dept. of Lung Cancer Surgery  
Tianjin Medical University General Hospital

1-3  
ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2021

MEDITERRANEAN PALACE, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

**Zaremba Sigitas**

Thoracic Surgeon, Department of Thoracic Surgery and Oncology, National Cancer Institute, Vilnius, Lithuania

**Αγγελάκη Σοφία**

Αναπλ. Καθηγήτρια Παθολογικής Ογκολογίας, Παθολογική – Ογκολογική κλινική, ΠΑΓΝΗ, Εργαστήριο Μεταφραστικής Ογκολογίας, Πανεπ. Κρήτης

**Αδαμίδης Αχιλλέας**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Κλινική «ΑΓΙΟΣ ΛΟΥΚΑΣ», «ΙΑΤΡΙΚΟ ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ»

**Ανδρεάδου Άννα**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμ. Α΄, Γ΄ Ογκολογική Κλινική, Α.Ν.Θ. «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ»

**Ανωγειανάκη Αντωνία**

MD, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος

**Αυγερινός Αντώνιος**

MD, PhD, FEBG, Δ/ντής Γαστρεντερολογίας, Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Θ. «Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

**Βαγιωνάς Αναστάσιος**

MD, MSc, PhDc, Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιστ. Συνεργάτης Πνευμονολογικής Κλινικής ΑΠΘ, Γ.Ν. «Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

**Βαλούκας Δημήτριος**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμ. Α΄, Γ.Ν.Θ. «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ»

**Γεωργακούδη Ελένη**

MD, Ειδικ. Παθολογίας, Γ.Ν. Κατερίνης

**Γραμματικού Βιολέτα**

MD, Senior Scientific Advisor Oncology, Medical Affairs, BMS Greece

**Δαρδαβέσης Θεόδωρος**

Καθηγητής Τμήματος Ιατρικής, Κοσμήτορας Σχολής Επιστημών Υγείας Α.Π.Θ.

**Δημητριάδης Ιωάννης**

MD, MSc, Παθολόγος – Ογκολόγος, Oncology Medical Lead MSD

**Διαμαντόπουλος Νικόλαος**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμ. Α΄, Β΄ Παθολογική Ογκολογική Κλινική Α.Ν.Θ. «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ»

**Δρούγκας Δημήτριος**

Πυρηνικός Ιατρός, Δ/ντής Τμήματος PET/CT, «ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ» Θεσσαλονίκη

**Ελευθεριάδης Ελευθέριος**

MD, PhD, MBA, IFCAP, Δ/νων Σύμβουλος, «ΙΣΤΟΔΙΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΑΕ»

**Εμμανουηλίδης Χρήστος**

Ογκολόγος – Παθολόγος, «ΙΑΤΡΙΚΟ ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ», (former Asssoc. Prof. UCLA)

**Ζαΐρη Ελένη**

MD, Bsc (MLS), Παθολόγος – Ογκολόγος, Κλινική «ΑΓΙΟΣ ΛΟΥΚΑΣ», Θεσσαλονίκη

**Ζλατίντση Σουλτάνα**

MD, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος, Κλινική «ΑΓΙΟΣ ΛΟΥΚΑΣ»

**Καντζιούρα Αρετή**

MD, MSc, PhDc, Ογκολόγος – Παθολόγος, Β Χημειοθ/κό – Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ»

# INNOVATION IN ONCOLOGY III

## **Καραγιάννης Αστέριος**

Ομότ. Καθηγητής Παθολογίας, Α.Π.Θ.

## **Καραδήμου Αλεξάνδρα**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Medical Lead  
Oncology/Hematology, AstraZeneca

## **Καραϊσκος Θεόδωρος**

Χειρουργός Καρδιάς Θώρακος, Δ/ντής Ε.Σ.Υ.,  
Γ.Ν.Θ. «Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

## **Καραμτρούσης Ευάγγελος**

MD, PhD, MSc, BSc, Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Επιμ. Β', Κλινική Παθολογικής Ογκολογίας Α.Π.Θ.,  
Γ.Ν.Θ. «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ»

## **Καραχάλιος Δημήτριος**

Παθολόγος – Ογκολόγος,  
«ΙΑΤΡΙΚΟ ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ»

## **Κασαράκης Δημήτριος**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Δ/ντής, Β' Ογκολογική Κλινική,  
Α.Ν.Θ. «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ»

## **Κεσίσης Γεώργιος**

Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Κλινική «ΑΓΙΟΣ ΛΟΥΚΑΣ», Θεσσαλονίκη

## **Κοϊνης Φίλιππος**

Επίκ. Καθηγητής Παθολογίας – Ογκολογίας, Π.Γ.Ν. Λάρισας

## **Κοραντζής Ιπποκράτης**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Κλινική «ΑΓΙΟΣ ΛΟΥΚΑΣ»,  
Θεσσαλονίκη

## **Κορογιάννης Αθανάσιος**

Παθολόγος – Ογκολόγος, «MEDITERRANEO HOSPITAL»

## **Κοσμίδης Χριστόφορος**

Αναπλ. Καθηγητής Χειρουργικής Α.Π.Θ.,  
Γ' Χειρουργική Κλινική, Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»

## **Κουλούρης Σωκράτης**

MD, Allergist Medical Director, Roche (Hellas) S.A.

## **Λαζαρίδης Γεώργιος**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμ. Α', Κλινική Παθολογίας  
Ογκολογίας Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ»

## **Λαμπάκη Σοφία**

MD, PhD, Πνευμονολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος  
Α.Π.Θ., Πνευμονολογική Κλινική Α.Π.Θ.,  
Γ.Ν.Θ. «Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

## **Μακρantonάκης Παρίσης**

MD, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος,  
«ΙΑΤΡΙΚΟ ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ»

## **Μαραγκούλη Ελένη**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Γ.Ν Τρικάλων, Βιολόγος, Α.Π.Θ.

## **Μόσχος Γεώργιος**

MD, MSc, Ειδικ. Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας,  
Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»

## **Μούντζιος Ιωάννης**

MD, MSc, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος,  
Δ/ντής Δ' Ογκολογικής Κλινικής & Μονάδας Κλινικών  
Μελετών, «ΕΡΡΙΚΟΣ ΝΤΥΝΑΝ» Hospital Center

## **Μπάκα Σοφία**

MD, MSc, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος,  
«ΙΑΤΡΙΚΟ ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ»

1-3  
ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2021

MEDITERRANEAN PALACE, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

### **Μπαλιάκα Αγγελική**

Παθολογοανατόμος, Επιμ. Β΄,  
Γ.Ν.Θ. «Ο ΑΓΙΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ»

### **Μπαρμπούνης Βασίλειος**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Δ/ντής, Γ΄ Ογκολογική Κλινική,  
«METROPOLITAN HOSPITAL»

### **Μπιδέλη Δήμητρα**

Ειδικ. Παθολογικής Ογκολογίας

### **Μποτσόλης Κωνσταντίνος**

Παθολόγος – Ογκολόγος,  
«ΙΑΤΡΙΚΟ ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ», Θεσσαλονίκη

### **Μπούτης Αναστάσιος**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Α.Ν.Θ. «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ»

### **Ντζαμάρας Κωνσταντίνος**

Χημικός Μηχανικός, MBA, Senior Διευθυντής Ομάδας  
CRA, Ιατρικό Τμήμα, ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε

### **Παπαγεωργίου Φωτεινή**

Βιολόγος, PhD, Diagnostics Lead, AstraZeneca

### **Παπαδοπούλου Δέσποινα**

Ειδικός Παθολόγος – Διαβητολόγος, Επιμ. Α΄,  
ΜΜΑ – Α΄ Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»

### **Παπαδοπούλου Ελένη**

BSc, MSc, PhD, Μοριακή Βιολόγος, Τμήμα Κλινικών  
Μελετών, «ΙΑΤΡΙΚΟ ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ»

### **Παπαδοπούλου Ευανθία**

Φοιτήτρια Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κύπρου

### **Παπαδοπούλου Κωνσταντίνα**

Ιατρός, «ΙΑΤΡΙΚΟ ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ»

### **Παπαζήσης Κωνσταντίνος**

Ογκολόγος – Παθολόγος, Δ/ντής, Ογκολογικό Τμήμα,  
«EUROMEDICA» Γενική Κλινική, Θεσ/κπ

### **Παπακοτούλας Παύλος**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Δ/ντής, Α΄ Τμήμα Παθολογικής  
Ογκολογίας, Α.Ν.Θ. «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ»

### **Πλεύρης Αθανάσιος**

Υπουργός Υγείας, Βουλευτής Α΄ Αθηνών

### **Πλωμαρίτης Άρνης**

Φαρμακοποιός, Clinical Project Manager, Ιατρικό Τμήμα,  
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε

### **Πολυχρονίδου Γενοβέφα**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμ. Β΄,  
Γ.Ν.Θ. «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

### **Πορπόδης Κωνσταντίνος**

Πνευμονολόγος, Επίκ. Καθηγητής Α.Π.Θ.,  
Γ.Ν. «ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

### **Πουλημένος Κωνσταντίνος**

Επικεφαλής Μονάδας Κλινικών Μελετών,  
Ιατρικό Τμήμα, Roche Hellas

### **Πούτσος Αθανάσιος**

MD, Παθολόγος – Ογκολόγος, Oncomedicare,  
«Euromedica Γενική Κλινική», Θεσσαλονίκη

### **Ράλλης Γρηγόριος**

MD, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμ. Α΄,  
Β΄ Χημειοθεραπευτική Κλινική, Α.Ν.Θ. «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ»

### **Σαμσούρης Χρήστος**

MSc, Βιολόγος, Υποψ. Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών

# INNOVATION IN ONCOLOGY III

## **Σαρόγλου Μαρία**

MD, MSc, PhD, Πνευμονολόγος, Επιμ. Α',  
Γ.Ν.Θ. «Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

## **Σουντουλίδης Πέτρος**

Επικ. Καθηγητής Ουρολογίας, Α.Π.Θ.

## **Στυλιανίδου Στυλιανή**

MD, MSc, PhD(c), Ακτινοθεραπεύτρια – Ογκολόγος  
Επιμ. Α', Επιστ. Υπεύθυνη Τμήματος Ακτινοθεραπευτικής  
Ογκολογίας Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ», Θεολόγος, MSc  
Θεολογικής Σχολής Α.Π.Θ., MSc Ιατρικής Σχολής,  
Βιοηθικής Α.Π.Θ., MSc Νομικής Σχολής Α.Π.Θ., PGCer  
Συμβουλευτικής Ψυχολογίας Med.College, PhD(c)  
Κοινωνικής Θεολογίας και Χριστιανικού Πολιτισμού  
Θεολογικής Σχολής Α.Π.Θ.

## **Τουρούτογλου Νικόλαος**

MD, PhD, Παθολόγος Ογκολόγος,  
«ΙΑΤΡΙΚΟ ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ», Θεσσαλονίκη

## **Τριανταφυλλοπούλου Κωνσταντίνα**

Χειρουργός Θώρακος – Καρδιάς,  
«ΙΑΤΡΙΚΟ ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ»

## **Τρύφων Σταύρος**

MD, PhD, FCCP, FERS, Δ/ντής Ε.Σ.Υ., Πνευμονολόγος,  
Γ.Ν. «Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

## **Τσακιρίδης Κοσμάς**

MD, PhD, FEBTS, Δ/ντής Καρδιο - ΘωρακοΧειρουργικής  
Κλινικής, «ΙΑΤΡΙΚΟ ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ»

## **Φωταρέλλη Αγγελική**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμ. Β',  
Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας, Α.Ν.Θ. «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ»

## **Χαμαλίδου Ελένη Παναγιώτα**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμ. Α', Π.Γ.Ν. «ΑΧΕΠΑ»

## **Χαρταμπίλας Ευάγγελος**

Ακτινολόγος, Επιμ. Β', Ακτινολογικό Τμήμα Π.Γ.Ν. «ΑΧΕΠΑ»

## **Χατζημπούγιας Δημήτριος**

MD, MSc, PhD, Παθολογοανατόμος,  
Υπεύθυνος Διαχείρισης, ΜΙΚΡΟΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ Ε.Ε.

## **Χονδρέλης Ιωάννης**

Δ/ντής Ιατρικού Τμήματος, ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ,  
Συντονιστής Ομάδας Κλινικών Μελετών Σ.Φ.Ε.Ε.

## **Χριστοπούλου Αθηνά**

Παθολόγος – Ογκολόγος, Δ/ντρια Παθολογικής  
Ογκολογίας, Υπεύθυνη Ογκολογικής Μονάδας,  
Γ.Ν. Πατρών «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ», Διδάκτωρ Ιατρικής  
Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Ταμία Δ.Σ. ΕΟΠΕ

## **Χριστοπούλου Μαρία**

MD, MBA, MSc, Medical Advisor, Ιατρικό Τμήμα,  
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ

1-3  
ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2021

MEDITERRANEAN PALACE, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ



## ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### ΧΩΡΟΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

#### **Mediterranean Palace**

Σαλαμίνο 3, Θεσσαλονίκη, τ.κ. 546 26  
Τηλέφωνο: 231 124 0400

### ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΕΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

**1 – 3 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2021**

### ΟΡΓΑΝΩΣΗ



**ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ  
ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ**

### ΑΙΓΙΔΑ



**Κοσμητεία Σχολή  
Επιστημών Υγείας**

**BINO** | Balkanian Investigation  
Network Of Oncology

 **ΙΑΤΡΙΚΟ  
ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ  
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ**



### ΕΠΙΣΗΜΗ ΓΛΩΣΣΑ

Η επίσημη γλώσσα του συνεδρίου είναι η ελληνική. Οι διαλέξεις των ξένων ομιλητών θα δοθούν στην αγγλική γλώσσα.

### ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΜΕΣΩ Η/Υ

Η αίθουσα διεξαγωγής του forum θα είναι εξοπλισμένη με video projector για παρουσιάσεις μέσω Η/Υ. Το υλικό θα πρέπει να παραδίδεται μία τουλάχιστον ώρα πριν τη συνεδρίαση στη γραμματεία παραλαβής εργασιών

### ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ

Μετά τη λήξη του συνεδρίου θα δίνεται πιστοποιητικό σε όσους έχουν παρακολουθήσει τουλάχιστον 60% των εργασιών του προγράμματος. Βάσει της ισχύουσας εγκυκλίου του ΕΟΦ, θα υπάρχει σύστημα καταμέτρησης του χρόνου παρακολούθησης. Ο αριθμός μορίων Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD) που θα χορηγηθεί στους συμμετέχοντες θα υπολογισθεί βάσει του χρόνου παρακολούθησης.

### ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

**GK** | CONFERENCE MANAGEMENT  
PR & COMMUNICATION

Τηλ.: 210 6897552-3

Φαξ: 210 6897555

E-mail: info@gk.gr

Site: www.gk.gr

Χ Ο Ρ Η Γ Ο Ι



ΕΓΓΕΚΡΙΜΕΝΟ ΠΛΕΟΝ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΟΝ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΟΡΜΟΝΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ (mHSPC)



# Ο ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΔΕ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΠΕΡΙΜΕΝΕΙ ΞΕΚΙΝΗΣΤΕ ΜΕ ΧΤΑΝΔΙ™

ΧΤΑ/ADV1/05.2021



**Όταν οι ασθενείς σας παρουσιάζουν προχωρημένο καρκίνο του προστάτη είναι καιρός για δράση.**

Το **ΧΤΑΝΔΙ™** είναι μια από του στόματος χορηγούμενη θεραπεία με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην πρώτη γραμμή του mHSPC, του υψηλού κινδύνου nmCRPC και του ασυμπτωματικού / ήπια συμπτωματικού mCRPC.<sup>1-5</sup>

**ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΓΙΑ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ**

Για περαιτέρω πληροφορίες συμβουλευτείτε την ΠΧΠ που διατίθεται από την Astellas Pharmaceuticals AEBE, κατόπιν αιτήσεως.

Νοσοκομειακή τιμή (Κουτί x 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία - 40 mg /TAB): €2.261,67

Η σύντομη ΠΧΠ του προϊόντος δημοσιεύεται στην επόμενη σελίδα του παρόντος εντύπου.

Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εξασθένιση/κόπωση, εξάψεις, υπέρταση, κατάγματα, και πτώση<sup>1</sup>.

mHSPC: μεταστατικός ορμονοευαίσθητος καρκίνος του προστάτη, nmCRPC: μη μεταστατικός, ανθεκτικός στον ενουοαχμό, καρκίνος του προστάτη,

mCRPC: μεταστατικός, ανθεκτικός στον ενουοαχμό καρκίνος του προστάτη

1. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος ΧΤΑΝΔΙ™, 2. Sternberg CN et al. N Engl J Med 2020; 382: 2197–206, 3. Beer TM et al. Eur Urol 2017; 71: 151–54

4. Armstrong AJ et al. J Clin Oncol 2019; 37(32): 2974–86, 5. Hussain M et al. N Engl J Med 2018; 378(26): 2465–74



Astellas Pharmaceuticals A. E. B. E.  
Αγρολιάου 6-8, 151 23 Μαρούσι, Αθήνα  
Τηλ. 210 8189 900, Φαξ: 216 8008 998  
www.astellas.com/gr

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και  
Αναφέρετε  
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες, για ΟΛΑ τα φάρμακα  
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

 **Xtandi™**  
enzalutamide







**Ogivri<sup>®</sup>**  
(trastuzumab)



Η διαφήμιση είναι σύμφωνη με την ισχύουσα νομοθεσία -  
Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3(α)/32221 (ΦΕΚ 1049Β/29-04-2013)  
και τον Κώδικα Δεοντολογίας του ΣΦΕΕ.

OGI2021-0034\_GR



21<sup>η</sup> χλμ, Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας, 14568 Κρυονέρι, Αττικής, Ελλάδα  
T: +30 210 8161802, F: +30 210 8161587, W: www.demo.gr



# Akynzeo®

## netupitant/palonosetron

Ένα καψάκιο περιέχει 300 mg netupitant και 0,5 mg palonosetron

 **Galenica a.e.**

Αθήνα: Ελευθερίας 4, Κηφισιά 145 64, τηλ.: 210 5281700,  
Θεσσαλονίκη: Κουντουριώτου & Φασσιανού 2, τηλ.: 2310 542685  
**Επιστημονικό Τμήμα** τηλ.: 210 5281731  
**Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης** τηλ.: 210 5281805  
[www.galenica.gr](http://www.galenica.gr)

**Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και  
Αναφέρετε  
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για  
ΟΛΑ τα φάρμακα  
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»**

 **HEL SINN**  
Building quality cancer care together

Διανέμεται κατόπιν αδείας της Helsinn Healthcare S.A, Ελβετία

Περαιτέρω πληροφορίες περιλαμβάνονται στη  
συνοπτική Περιγραφή Χαρακτηριστικών Προϊόντος





**ZIEXTENZO**<sup>®</sup>  
pegfilgrastim



ZIEX\_ADV\_001\_Sept2021\_6R2109011251

**Τρόπος διάθεσης:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η διάγνωση &/ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο & μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό νοσοκομειακή παρακολούθηση.

**Νοσοκομειακή τιμή:** ZIEXTENZO INJ.S0.PFS 6MG Bx1 PF.SYR 314,07€

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Ανοσώρετε.

ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για **ΟΛΑ** τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την «**ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**»

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που διατίθεται σε επόμενη σελίδα

**SANDOZ** A Novartis Division

**KAK: Sandoz GmbH**

Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Αυστρία

Στοιχεία επικοινωνίας στην Ελλάδα:

**Novartis (Hellas) A.E.B.E./Sandoz division**

Φραγκοκκλησίας 7β, 151 25 Μαρούσι, Αθήνα

Τηλ.: 2102811712, Φαξ: 210 6857655

Lectus adv.



## ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** Ziexenzo 6 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεομενόμενη σύριγγα. Pegfilgrastim (pegfilgrastim). **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε προγεομενόμενη σύριγγα περιέχει 6 mg pegfilgrastim\* (pegfilgrastim) σε 0,6 ml ενέσιμου διαλύματος. Η συγκέντρωσή, βάσει μόνο της πρωτεΐνης, είναι 10 mg/ml\*\*. \* Παράγεται σε κύτταρα *Escherichia coli*, με εφαρμογή τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA, ακολουθούμενη από σύζευξη με πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG). \*\* Η συγκέντρωσή είναι 20 mg/ml εάν συμπληρωθεί το τμήμα PEG. Η δραστικότητα του προϊόντος αυτού δεν θα πρέπει να συγκρίνεται με τη δραστικότητα άλλων πεγκυλιωμένων ή μη πεγκυλιωμένων πρωτεϊνών της ίδιας θεραπευτικής κατηγορίας. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 5.1. Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε προγεομενόμενη σύριγγα περιέχει 10 mg σορβιτόλης (E 420). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Μείωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας και της συχνότητας εμφάνισης της εμπύρετου ουδετεροπενίας σε ενήλικες ασθενείς που ακολουθούν κυταροτοξική χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση κακοήθους νόσου (με εξήρεση τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία και τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα). **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Ιχθυλοσιμότητα: Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχθυλοσιμότητα των παραγόντων διέγερσης σποικίων κοκκιοκυττάρων (G-CSFs), το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. Γενικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις: Περιορισμένα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν παρόμοια επίδραση της pegfilgrastim έναντι της filgrastim στον χρόνο ανήγησης από σοβαρά ουδετεροπενία σε ασθενείς με *de novo* οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML) (βλ. παράγραφο 5.1). Οποστό, τα μικροπρόθεσμα αποτελέσματα της pegfilgrastim στην AML δεν έχουν τεκμηριωθεί και συνεπώς θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Ο παράγοντας διέγερσης σποικίων κοκκιοκυττάρων μπορεί να ενισχύσει την ανάπτυξη μυελογενών κυττάρων *in vitro* και παρόμοια επίδραση μπορεί να παρατηρηθεί σε ορισμένα μη μυελογενά κύτταρα *in vitro*. Η ασφαλεία και η αποτελεσματικότητα της pegfilgrastim δεν έχουν διερευνηθεί σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, χρόνια μυελογενή λευχαιμία και σε ασθενείς με δευτερογενή AML, συνεπώς δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται προκειμένου να γίνει διάκριση της διάννησης του μετασχηματισμού των βλαστών της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας από την AML. Η ασφαλεία και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης pegfilgrastim σε ασθενείς με *de novo* AML ηλικίας < 55 ετών με κυταρογενετική I(15,17) δεν έχουν τεκμηριωθεί. Η ασφαλεία και η αποτελεσματικότητα της pegfilgrastim σε ασθενείς που υποβάλλονται σε υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας δεν έχουν διερευνηθεί. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για αύξηση της δόσης κυταροτοξικής χημειοθεραπείας πέρα από τα καθορισμένα δοσολογικά σχήματα. Πνευμονικό ανεπιθύμητο συμβάν: Πνευμονικός ανεπιθύμητος ενέργειες, και συγκεκριμένα διάμεση πνευμονία, έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση G-CSF. Ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό πνευμονικών διηθήσεων ή πνευμονίας ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.8). Η εμφάνιση πνευμονικών σημείων, όπως βήχας, πυρετός και δύσπνοια, σε συνδυασμό με ακτινολογικά σημεία πνευμονικών διηθήσεων και η επίδειξη της πνευμονικής λειτουργίας σε συνδυασμό με αυξημένο αριθμό ουδετερόφιλων ενδέχεται να αποτελούν πρώιμες ενδείξεις οξείας συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Σε τέτοιες συνθήκες, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση της pegfilgrastim κατά την κρίση του ιατρού και να δίδεται κατάλληλη αγωγή (βλ. παράγραφο 4.8). Σπειραματονεφρίτιδα: Έχει αναφερθεί σπειραματονεφρίτιδα σε ασθενείς που λάμβαναν filgrastim και pegfilgrastim. Γενικά, τα συμβάντα σπειραματονεφρίτιδας επιλύθηκαν μετά τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή χορήγησης filgrastim και pegfilgrastim. Συνιστάται η παρακολούθηση με ανάληψη ούρων. Σύνδρομο διηρητικής τριχοειδών: Έχει αναφερθεί σύνδρομο διηρητικής τριχοειδών έπειτα από χορήγηση παράγοντα διέγερσης σποικίων κοκκιοκυττάρων και το οποίο χαρακτηρίζεται από υπόταση, υπολευκωματίναια, οίδημα και αιμοσυνκέντρωση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα συνδρόμου διηρητικής τριχοειδών θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνουν την καθιερωμένη συμπτωματική θεραπεία, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει την ανάγνση για εντατική φροντίδα (βλ. παράγραφο 4.8). Σπληνομεγαλία και ρήξη σπλήνος:

Γενικά συμπτωματικά περιστατικά σπληνομεγαλίας και περιπτώσεις ρήξης σπλήνος, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων περιστατικών με θανατηφόρο κατάληξη, έχουν αναφερθεί μετά από χορήγηση pegfilgrastim (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως, το μέγεθος του σπλήνος θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά (π.χ. κλινική εξέταση, υπέρηχος). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ρήξης σπλήνος σε ασθενείς που αναφέρονται μόνο στο πρώτο μέρος της κλινικής γράσης ή στο άκρο του ώμου. Βρομοπενία και αναμία: Η θεραπεία μόνο με pegfilgrastim δεν αποκλείει τη βρομοπενία και την αναμία διότι πλήρης δόση μυελοκατασταλτικής χημειοθεραπείας διατηρείται στο καθορισμένο πρόγραμμα. Συνιστάται τακτική παρακολούθηση του αριθμού αιμοπεταλίων και του αιματοκρίτη. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται κατά την χορήγηση εφραπεί ή συνδυασμού χημειοθεραπευτικών παραγόντων οι οποίοι είναι γνωστό ότι προκαλούν σοβαρά βρομοπενία. Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και οξεία μυελογενή λευχαιμία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα: Στο πλαίσιο μελέτης παρατήρησης μετά την κυκλοφορία, η pegfilgrastim σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία έχει συσχετιστεί με ανάπτυξη μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (MDS) και οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (AML) σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα (βλ. παράγραφο 4.8). Να παρακολουθείτε τους ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα για σημεία και συμπτώματα MDS/AML. Δρεπανοκυτταρική αναμία: Δρεπανοκυτταρικές κρίσεις έχουν σχετιστεί με τη χρήση pegfilgrastim σε ασθενείς με στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναμίας ή δρεπανοκυτταρική νόσο (βλ. παράγραφο 4.8). Για τον λόγο αυτό, οι ιατροί θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί κατά τη συνταγογράφηση της pegfilgrastim σε ασθενείς με στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναμίας ή δρεπανοκυτταρική νόσο. Θα πρέπει να παρακολουθούν τις κατάλληλες κλινικές παραμέτρους και τις εργαστηριακές αναλύσεις και θα πρέπει να προσέχουν την πιθανή σύζευξη του φαρμάκου αυτού με διάλυμα σπλήνα και αγγειοσπαστικές κρίσεις, λευκοκυττάρωση: Έχουν παρατηρηθεί αριθμοί λευκοκυττάρων (WBC) 100 10<sup>9</sup>/l ή μεγαλύτεροι, σε λιγότερο από το 1% των ασθενών που έλαβαν pegfilgrastim. Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις που να αποδίδονται άμεσα σε αυτόν τον βαθμό λευκοκυττάρωσης. Αυτή η αύξηση των λευκοκυττάρων είναι παροδική, εμφανίζεται συνήθως 24 με 48 ώρες μετά από τη χορήγηση και συμβαδίζει με τις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις αυτού του φαρμάκου. Σύμφωνα με τις κλινικές επιδράσεις και την πιθανότητα λευκοκυττάρωσης, θα πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος του αριθμού των λευκοκυττάρων σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αν ο αριθμός των λευκοκυττάρων ξεπεράσει τα 50 10<sup>9</sup>/l μετά από το αναμενόμενο ναύρο, το φάρμακο αυτό θα πρέπει να διακοπεί άμεσα. Υπερευαισθησία: Σε ασθενείς υπό θεραπεία με pegfilgrastim έχει αναφερθεί υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων, που παρουσιάζονται κατά την αρχική ή την επόχληση της θεραπείας. Η pegfilgrastim πρέπει να διακοπεί μόλις σε ασθενείς με κλινικά σημαντική υπερευαισθησία. Μη χορηγείτε pegfilgrastim σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στην pegfilgrastim ή στη filgrastim. Στην περίπτωση εμφάνισης σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης, θα πρέπει να χορηγείται κατάλληλη θεραπεία σε ασθενείς να παρακολουθείται στενά για αρκετές ημέρες. Σύνδρομο Stevens-Johnson: Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), το οποίο μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή ή θανατηφόρο, έχει σπάνια αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με pegfilgrastim. Αν ο ασθενής έχει αναπτύξει SJS με τη χρήση της pegfilgrastim, η θεραπεία με pegfilgrastim δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να ξεκινά εκ νέου στον συγκεκριμένο ασθενή. Ανοσογένεση: Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσογένεσης. Οι ρυθμοί παραγωγής αντισωμάτων έναντι της pegfilgrastim είναι γενικά χαμηλοί. Εμφανίζονται δευτεκτικά αντισώματα όπως αναμένεται με όλα τα βιοφάρμακα προϊόντα. Οποστό, δεν έχουν συσχετιστεί επί του παρόντος με εξουδετερωτική δραστηριότητα. Αορτίτιδα: Έχει αναφερθεί αορτίτιδα μετά τη χορήγηση του παράγοντα G-CSF σε υγιή άτομα και σε καρκινοπαθείς ασθενείς. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό, κοιλιακό άλγος, καούχα, σφραυγία και αυξημένους δείκτες φλεγμονής (π.χ. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα). Στις περισσότερες περιπτώσεις η αορτίτιδα διαγνώστηκε με αόκνη τομογραφία και αντιμετώπιστηκε με απομάκρυνση του παράγοντα G-CSF. Βλέπε επίσης παράγραφο 4.8. Άλλες προειδοποιήσεις: Η ασφαλεία και η αποτελεσματικότητα της pegfilgrastim στην κληρονομική ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια σε ασθενείς ή σε υγιείς δότες δεν έχουν αξιολογηθεί επαρκώς. Αυξημένη αιμοσφαιρική δραστηριότητα του μυελού των οστών ως αντίκριση στη θεραπεία με αυξητικό παράγοντα έχει σχετιστεί με παροδικές βετικές αλλαγές της απεικόνισης των οστών. Το γεγονός αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν αξιολογούνται τα αποτελέσματα της απεικόνισης των οστών. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 30 mg σορβιτόλης σε κάθε προγεομενόμενη σύριγγα το οποίο ισοδυναμεί με 50 mg/ml. Η αθροιστική επίδραση της τούτοχρονης χορήγησης προϊόντων που περιέχουν σορβιτόλη (ή φρουκτόζη) και η με τη διατηρητική λήψη σορβιτόλης (ή φρουκτόζης) πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση 6 mg, είναι αυτό που ονομάζεται «ελεύθερο νατρίου».

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας: Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν πόνος στα οστά (πολύ συχνές [ $\geq 1/10$ ]) και μυοσκελετικές πόνος (συχνές [ $\geq 1/100$  έως < 1/10]). Ο πόνος στα οστά είχε κατά κανόνα ήπια έως μέτρια ένταση, ήταν παροδικός και μπορούσε να αντιμετωπιστεί με κοινά αναλγητικά στους περισσότερους ασθενείς. Αντιδράσεις τύπου υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων δερματικού εξανθήματος, κνίδωσης, αγγειοοίδηματος, δύσπνοιας, ερυθθματος, εξέσης και υπότασης προέκυψαν κατά την αρχική ή τις επόχλητες χορηγήσεις με pegfilgrastim (όχι συχνές [ $\geq 1/1.000$  έως < 1/100]). Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας μπορεί να εμφανισθούν σε ασθενείς που λάμβαναν pegfilgrastim (όχι συχνές) (βλ. παράγραφο 4.4). Το σύνδρομο διηρητικής τριχοειδών, το οποίο ενδέχεται να είναι απειλητικό για τη ζωή εν καθυστερήσει η θεραπεία του, έχει αναφερθεί όχι συχνά ( $\geq 1/1.000$  έως < 1/100) σε ασθενείς με καρκίνο που λάμβαναν χημειοθεραπεία έπειτα από χορήγηση παράγοντων διέγερσης σποικίων κοκκιοκυττάρων. Βλ. παράγραφο 4.4 και την παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω. Η σπληνομεγαλία, γενικά συμπτωματική, είναι όχι συχνή. Η ρήξη σπλήνος, συμπεριλαμβανομένων μερικών θανατηφόρων περιπτώσεων αναφέρθηκε όχι συχνά μετά από τη χορήγηση pegfilgrastim (βλ. παράγραφο 4.4). Έχουν αναφερθεί όχι συχνές πνευμονικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονίας, του πνευμονικού οίδηματος, των πνευμονικών διηθήσεων και της πνευμονικής ίνωσης. Όχι συχνά, κάποιες περιπτώσεις είχαν ως αποτέλεσμα αναπνευστική ανεπάρκεια ή ARDS, τα οποία μπορεί να έχουν θανατηφόρο κατάληξη (βλ. παράγραφο 4.4). Μεμονωμένες περιπτώσεις δρεπανοκυτταρικών κρίσεων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναμίας ή δρεπανοκυτταρική νόσο (όχι συχνές σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναμία) (βλ. παράγραφο 4.4). Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα:

Τα δεδομένα στον παρακάτω πίνακα περιγράφουν ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές και αυθόρμητες αναφορές. Σε κάθε κατηγορία εμφάνισης συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.



Κατηγορία/ οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες			
	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)	Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)
Νεοπλασμάτα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)			Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο Όξεία μυελογενής λευχαιμία	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Θρομβοπενία <sup>1</sup> Λευκοκυττάρωση <sup>1</sup>	Δρεπανοκυτταρική αναιμία <sup>2</sup> Σπληνομεγαλία <sup>2</sup> Ρήξη σπληνός <sup>2</sup>	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αντιδράσεις υπερευαίσθησίας Αναφυλαξία	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Αυξήσεις των επιπέδων του ουρικού οξέος	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία <sup>1</sup>			
Αγγειακές διαταραχές			Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών <sup>1</sup>	Αορτίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας <sup>2</sup> Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες (διάμεση πνευμονία, πνευμονικό οίδημα, πνευμονικές διηθητικές και πνευμονική ίνωση) Αμύπωση	Πνευμονική αιμορραγία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία <sup>1</sup>			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Σύνδρομο Sweet (οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμτίτωση) <sup>1,2</sup> Δερματική αγγειίτιδα <sup>1,2</sup>	Σύνδρομο Stevens-Johnson
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οστικός πόνος	Μυοσκελετικός πόνος (μυαλγία, αρθραλγία), πόνος στα άκρα, οσφυαλγία, μυοσκελετικός πόνος, αυχεναλγία)		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Ψευδομυομυοκρίτιδα <sup>1</sup>	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χρήσης		Πόνος στη θέση της ένεσης <sup>1</sup> Μη καρδιακός θωρακικός πόνος	Αντιδράσεις στη θέση της ένεσης <sup>2</sup>	
Παρακλινικές εξετάσεις			Αυξήσεις της γαλακτικής αφυδρογονάσης και της αλκαλικής φωσφατάσης <sup>1</sup> Παροδικές αυξήσεις της ALT ή της AST στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> Βλ. παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω.

<sup>2</sup> Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια προσδιορίστηκε από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία αλλά δεν παρατηρήθηκε σε τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ενήλικες. Η κατηγορία συχνότητας προσδιορίστηκε από έναν στατιστικό υπολογισμό με βάση 1.576 ασθενείς που έλαβαν pegfilgrastim σε εννέα τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Όχι συχνά περιστατικά συνδρόμου Sweet έχουν αναφερθεί, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις, υποκείμενες αιματολογικές κακοήθειες μπορεί να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο. Όχι συχνά συμβάντα δερματικής αγγειίτιδας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με pegfilgrastim. Ο μηχανισμός της αγγειίτιδας στους ασθενείς που λάμβαναν pegfilgrastim είναι άγνωστος. Αντιδράσεις της θέσης ένεσης, συμπεριλαμβανομένου του ερυθρήματος της θέσης ένεσης (όχι συχνές) καθώς και άλγος στη θέση της ένεσης (συχνές) έχουν παρουσιαστεί στην αρχική ή σε επεκλούθες θεραπείες με pegfilgrastim. Έχουν αναφερθεί συχνά περιστατικά λευκοκυττάρωσης (αριθμός λευκοκυττάρων > 100 10<sup>9</sup>/l) (βλ. παράγραφο 4.4). Αναστρέψιμες, ήπιες έως μέτριες αυξήσεις του επιπέδου του ουρικού οξέος και της αλκαλικής φωσφατάσης, χωρίς σχετιζόμενες κλινικές επιδράσεις ήταν όχι συχνές σε ασθενείς που έλαβαν pegfilgrastim μετά από κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Σε ασθενείς που λάμβαναν χημειοθεραπεία, παρατηρήθηκε πολύ συχνά ναυτία και κεφαλαλγία. Όχι συχνές αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς μετά τη λήψη pegfilgrastim ύστερα από κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Οι αυξήσεις αυτές ήταν παροδικές και επέστρεψαν στις αρχικές τιμές. Έχουν αναφερθεί συχνά περιστατικά θρομβοπενίας. Αυξημένος κίνδυνος MDS/AML έτετα από θεραπεία με το Zoledrono σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία έχει παρατηρηθεί σε μια επιδημιολογική μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα (βλ. παράγραφο 4.4). Περιστατικά συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών έχουν αναφερθεί μετά την έγκριση του φαρμάκου με τη χρήση παραγόντων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων. Τα περιστατικά αυτά έχουν γενικά συμβεί σε ασθενείς με προχωρημένα κακοήγη νοσήματα, σήψη, σε ασθενείς που λάμβανουν πολλαπλά φαρμακευτικά προϊόντα χημειοθεραπείας ή υποβάλλονται σε αφαιρέση (βλ. παράγραφο 4.4). Παιδιατρικός πληθυσμός: Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη. Έχει παρατηρηθεί υψηλότερη συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε μικρότερα παιδιά ηλικίας 0-5 ετών (92%) συγκριτικά με μεγαλύτερα παιδιά ηλικίας 6-11 και 12-21 ετών (80% και 67% αντίστοιχα) και ενήλικες. Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν οστικός πόνος (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2). Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση δόσης κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων: Μεσογίων 284, GR-15562 Χαλκίδας, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, 6250 Kundl, Αυστρία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: EU/1/18/1327/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ: Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Νοεμβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 07/07/2021

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ZEX\_ADV\_001\_Sep\_2021 GR2109011251

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε

**ΟΛΕΣ** τις ανεπιθύμητες ενέργειες για **ΟΛΑ** τα φάρμακα

Συμπληρώνοντας την «**ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**»

**SANDOZ** A Novartis Division

KAK: Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Αυστρία  
Στοιχεία επικοινωνίας στην Ελλάδα:  
**Novartis (Hellas) A.E.B.E/Sandoz division**  
Φρηγοκκλησίας 7B, 151 25 Μηρούσι, Αθήνα  
Τηλ.: 2102811712, Φαξ: 210 6857655

# Letrafem®

Δισκία λετροζόλης 2.5 mg



Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα  
πιο ασφαλή και Αναφέρετε  
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες  
για ΟΛΑ τα φάρμακα  
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»



**ARITI A.E.** ΑΘΗΝΑ: Λεωφ. Τατοΐου 52,  
13677 Αχαρνές  
Τηλ.: 210 8002650 - Fax: 210 6207503  
[www.ariti.gr](http://www.ariti.gr) - [info@ariti.gr](mailto:info@ariti.gr)

**ariti®**

Σίηλα  
στον άνδρωπο



# pelgraz<sup>®</sup>

pegfilgrastim

**W**  
**M** **WinMedica**  
Serving Health for Life

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία  
**WIN MEDICA ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.**, Οιδίποδος 1-3 & Παράδρομος Αττικής Οδού 33-35, 15238 Χαλάνδρι  
Τηλ.: 2107488821, Fax: 2107488827, info@winmedica.gr, [www.winmedica.gr](http://www.winmedica.gr)

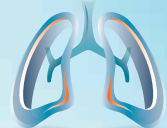
Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και  
Αναφέρετε  
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για  
ΟΛΑ τα φάρμακα  
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:  
**Accord Healthcare S.L.U.**

**accord**  
The Evolution of Generics

**G** Global Generics  
& Biosimilars  
**AWARDS 2018**  
COMPANY OF  
THE YEAR





**OPDIVO** + **YERVOY**  
(nivolumab) (ipilimumab)

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την Περιληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος που διατίθεται από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας κατόπιν αιτήσεως

 **Bristol Myers Squibb**™

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Αττικής 49-53 & Προποντιδός 2, Τ.Κ. 152 35 Βριλήσσια, Αττική  
ΤΘ 63883 - Βριλήσσια, Τ.Κ. 152 03, Αττική  
Τηλ. 210 6074300 & 210 6074400, Φαξ 210 6074333  
Αριθμός Γ.Ε.ΜΗ 7453601000

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και  
Αναφέρετε  
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για  
ΟΛΑ τα φάρμακα  
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»



IF SHE  
RESPONDS  
TO CHEMOTHERAPY

YOU  
RESPOND  
WITH ZEJULA<sup>1</sup>

ZEJULA IS NOW  
APPROVED  
IN FIRST-LINE  
MAINTENANCE<sup>1</sup>

Introducing the only once-daily oral PARP inhibitor monotherapy approved for *all* first-line platinum responders with advanced ovarian cancer, regardless of biomarker status.<sup>1-3</sup>



Find out more at <https://gskpro.com/en-gr/deeplink/zejula-prima/zejula-overview/>

ZEJULA is indicated as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with advanced epithelial (FIGO stages III and IV) high-grade ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) following completion of first-line platinum-based chemotherapy.<sup>1</sup> **Overall population:** median PFS of 13.8 months for ZEJULA vs 8.2 months for placebo (HR: 0.62 [95% CI: 0.50-0.76], P<0.0001). **HRd population:** median PFS of 21.9 months for ZEJULA vs 10.4 months for placebo (HR: 0.43 [95% CI: 0.31-0.59], P<0.0001). PRIMA was a randomised, double-blind, placebo-controlled Phase III trial examining the efficacy and safety of ZEJULA in patients who responded to first-line platinum-based chemotherapy.<sup>1,4</sup> ZEJULA (niraparib) 100 mg hard capsules Safety Information

Testing complete blood counts weekly for the first month, followed by monthly monitoring for the next 10 months of treatment and periodically after this time is recommended to monitor for clinically significant changes in any haematologic parameter during treatment. Blood pressure should be monitored at least weekly for two months, monitored monthly afterwards for the first year and periodically thereafter. Adverse reactions of all grades occurring in ≥ 10% of the 851 patients receiving Zejula monotherapy in the pooled PRIMA (either 200 mg or 300 mg starting dose) and NOVA trials were nausea, anaemia, thrombocytopenia, fatigue, constipation, vomiting, headache, insomnia, platelet count decreased, neutropenia, abdominal pain, decreased appetite, diarrhoea, dyspnoea, hypertension, asthenia, dizziness, neutrophil count decreased, cough, arthralgia, back pain, white blood cell count decreased, and hot flush. The most common serious adverse reactions > 1% (treatment-emergent frequencies) were thrombocytopenia and anaemia.

**Abbreviations:** CI, confidence interval; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; HR, hazard ratio; HRd, homologous recombination deficient; PARP, poly(ADP-ribose) polymerase; PFS, progression-free survival.

**References:** 1. ZEJULA (niraparib). Summary of Product Characteristics. March 2021. 2. Olaparib. Summary of Product Characteristics. 2020. 3. Rucaparib. Summary of Product Characteristics. 2019. 4. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al.; for the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2391-2402.

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος η οποία εμπεριέχεται στις επόμενες σελίδες.

Λ.Τ. 4.934,26 €.

% επιχορήγησης από τους οργανισμούς κοινωνικών ασφαλίσεων: 100%, κατόπιν ένταξης του προϊόντος στον Κατάλογο Αποζημιούμενων Φαρμάκων. Περιορισμένη ιατρική συνταγή.

Η ένταξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.

Τα ανωτέρω ισχύουν κατά την ημερομηνία σύνταξης της καταχώρησης.

Παρακαλούμε επικοινωνήστε με την εταιρεία για επιβεβαίωση πλήρως ενημερωμένων δεδομένων, για οποιαδήποτε πληροφορία ή/και αναφορά Ανεπιθύμητων Ενεργειών στο τηλέφωνο 210 6882100.

Τα εμπορικά σήματα ανήκουν ή έχουν παραχωρηθεί στον Όμιλο εταιρειών GSK.

©2021 Όμιλος εταιρειών GSK ή δικαιούχος του Ομίλου GSK.

PM-GR-NRP-JRNA-210001, Ισχύς 04/2021 - 04/2022

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε  
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα  
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** Zejula 100 mg σκληρά καψάκια  
**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Το κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοδερική τοσουλκή νιραπαρίνη που ισοδυναμεί προς 100 mg νιραπαρίνη. **Έκδοχα με νιραπαρίνη δόση:** Το κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 254,5 mg μονοδερική λακτόζη (βλ. παράγραφο 4.4). Το κέλυφος του κάθε σκληρού καψάκιο περιέχει επίσης τον γραωτικό παράγοντα ταρταρώζη (E 102) [0,0172 mg]. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Σκληρό καψάκιο (καψάκιο). Σκληρό καψάκιο περίπου 22 mm × 8 mm. Λευκό σώμα φέρει τη σήμανση «100 mg» εκτυπωμένη με μαύρο μελάνι και πορφυρό χρώματος κατάκη φέρει τη σήμανση «Niraparib» εκτυπωμένη με λευκό μελάνι.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Zejula ενδείκνυται: • για χρήση ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία συντήρησης ενήλικων ασθενών με προχωρημένο επιθηλιακό (σταδίου III και IV κατά FIGO) υψηλού βαθμού κακοήγιο καρκίνιο των ωοθηκών, της σάλπιγγας ή πρωτοπαθή καρκίνιο του περιτονίου, που παρουσιάζουν αναστολή (πλήρη ή μερική) μετά την ολοκληρωθείσα χειμροθεραπεία πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνη. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η θεραπεία με Zejula πρέπει να ξεκινάει και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων. **Διαρροιλία:** Θεραπεία συντήρησης πρώτης γραμμής για τον καρκίνιο των ωοθηκών: Η συνιστώμενη αρχική δόση του Zejula είναι 200 mg (δύο καψάκια των 100 mg), η οποία λαμβάνεται μία φορά την ημέρα. Διότι, για ασθενείς με βάρος σώματος  $\geq 77$  kg και αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων  $\geq 150.000/\mu\text{L}$ , η συνιστώμενη αρχική δόση του Zejula είναι 300 mg (τρία καψάκια των 100 mg), η οποία λαμβάνεται μία φορά την ημέρα. **Θεραπεία συντήρησης για υποτροπιάζοντα καρκίνιο των ωοθηκών:** Η δόση είναι τρία σκληρά καψάκια των 100 mg μία φορά ημερησίως, αντίστοιχα με συνολική ημερήσια δόση 300 mg. Οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να παίρνουν τη δόση τους περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Η χορήγηση πριν από την κατάκλιση είναι μία πιθανή μέθοδος διαχείρισης της ναυτίας. Συνιστάται όπως η θεραπεία συνεχίζεται έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή τοξικότητας. **Παράκλιση της δόσης:** Εάν παραλειφθεί μία δόση, οι ασθενείς θα πρέπει να παίρνουν την επόμενη δόση την κανονική προγραμματισμένη ώρα. **Προσαρμογές της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες:** Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται στους Πίνακες 1, 2 και 3. Γενικά, συνιστάται όπως εν πρώτοις διακόπτεται η θεραπεία (αλλά όχι για διάστημα μεγαλύτερο των 28 συνεχόμενων ημερών) για να επιτραπεί στην ασθενή να ανανήκει από την ανεπιθύμητη ενέργεια και στη συνέχεια να επαναρχιστεί στην ίδια δόση. Στην περίπτωση επανεμφάνισης της ανεπιθύμητης ενέργειας, συνιστάται προσωρινή διακοπή της θεραπείας και κατόπιν επανέναρξη της θεραπείας στη χαμηλότερη δόση. Εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμμένουν πέρα από την 28ήμερη διακοπή της δόσης, συνιστάται να τερματίζεται η χορήγηση του Zejula. Εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι διαχειρίσιμες με αυτή τη στρατηγική διακοπής και μείωσης της δόσης, συνιστάται να τερματίζεται η χορήγηση του Zejula.

Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες		
Αρχικό επίπεδο δόσης	200 mg	300 mg
Πρώτη μείωση της δόσης	100 mg/ημέρα	200 mg/ημέρα (δύο καψάκια των 100 mg)
Δεύτερη μείωση της δόσης	Διακοπή φαρμακευτικής αγωγής	100 mg/ημέρα* (ένα καψάκιο των 100 mg)

\*Εάν απαιτείται περαιτέρω μείωση της δόσης κάτω από τα 100 mg/ημέρα, το Zejula θα πρέπει να διακόπτεται.

Πίνακας 2: Τροποποίηση της δόσης για μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες	
Μη αιματολογικές CTAΕ* $\geq$ Βαθμού 3 ανεπιθύμητες ενέργειες συσχετιζόμενες με τη θεραπεία όπου η προφύλαξη δεν θεωρείται εφικτή ή όπου η ανεπιθύμητη ενέργεια εμμένει παρά τη θεραπεία.	<p><b>Πρώτη εκδήλωση:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Το Zejula διακόπτεται για μέγιστο διάστημα 28 ημερών ή έως την υποχώρηση της ανεπιθύμητης ενέργειας.</li> <li>• Επανεναρξη του Zejula σε μειωμένο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1.</li> </ul> <p><b>Δεύτερη εκδήλωση:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Το Zejula διακόπτεται για μέγιστο διάστημα 28 ημερών ή έως την υποχώρηση της ανεπιθύμητης ενέργειας.</li> <li>• Επανεναρξη του Zejula σε μειωμένη δόση ή διακοπή της θεραπείας σύμφωνα με τον Πίνακα 1.</li> </ul>
CTAΕ $\geq$ Βαθμού 3 ανεπιθύμητη ενέργεια συσχετιζόμενη με τη θεραπεία διαρκώς πέρα των 28 ημερών ενώ στον ασθενή χορηγείται Zejula 100 mg/ημερησίως	Η θεραπεία τερματίζεται.

\*CTAΕ= Κρίθρια Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Πίνακας 3: Τροποποίηση της δόσης για αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες	
Κατά τη θεραπεία με Zejula έχουν παρατηρηθεί αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ιδιαίτερα κατά την αρχική φάση της αγωγής. Επομένως, συνιστάται εβδομαδιαία παρακολούθηση του πλήρους αιμοαινώγαματος (CBC) κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας και η τροποποίηση της δόσης όπως αυτό χρειάζεται να γίνει. Μετά τον πρώτο μήνα, συνιστάται μηνιαία παρακολούθηση του πλήρους αιμοαινώγαματος και στη συνέχεια να γίνεται περιοδικά (βλ. παράγραφο 4.4). Με βάση τις εργαστηριακές τιμές της κάθε ασθενούς, μπορεί να απαιτείται εβδομαδιαία παρακολούθηση και κατά τον δεύτερο μήνα.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Για ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων <math>\leq 100.000/\mu\text{L}</math>, θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση μετάγγισης αιμοπεταλίων. Εάν υφίστανται άλλοι παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία όπως για παράδειγμα συγχρόνηση αντιπηκτικών ή αντιαιμοπεταλιακών φαρμακευτικών προϊόντων, να εξετάζεται η διακοπή αυτών των συστών ή/και μετάγγιση σε υψηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων.</li> <li>• Επανεναρξη του Zejula σε μειωμένη δόση.</li> </ul>
Αριθμός αιμοπεταλίων $< 100.000/\mu\text{L}$	<p><b>Πρώτη εκδήλωση:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Διακοπή του Zejula για κατά το μέγιστο 28 ημέρες και παρακολούθηση του αιμοαινώγαματος εβδομαδιαίως έως ότου ο αριθμός αιμοπεταλίων επιστρέψει στο <math>\geq 100.000/\mu\text{L}</math>.</li> <li>• Επανεναρξη του Zejula στην ίδια ή μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1 με βάση την κλινική εκτίμηση.</li> <li>• Εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι <math>&lt; 75.000/\mu\text{L}</math>, σπεισθήστε, επανεναρξη σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.</li> </ul>
Αριθμός αιμοπεταλίων $< 100.000/\mu\text{L}$	<p><b>Δεύτερη εκδήλωση:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Διακοπή του Zejula για κατά το μέγιστο 28 ημέρες και παρακολούθηση του αιμοαινώγαματος εβδομαδιαίως έως ότου ο αριθμός αιμοπεταλίων επιστρέψει στο <math>\geq 100.000/\mu\text{L}</math>.</li> <li>• Επανεναρξη του Zejula σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.</li> <li>• Τερματίζεται η χορήγηση του Zejula εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων δεν έχει επιστρέψει σε αποδεκτά επίπεδα εντός 28 ημερών από την περίοδο διακοπής της δόσης ή εάν η ασθενής έχει ήδη υποβληθεί σε μείωση της δόσης σε 100 mg μία φορά ημερησίως.</li> </ul>
Ουδετεροφίλια $< 1.000/\mu\text{L}$ ή Αιμοσφαιρίνη $< 8$ g/dL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Διακοπή του Zejula για κατά το μέγιστο 28 ημέρες και παρακολούθηση του αιμοαινώγαματος εβδομαδιαίως έως ότου ο αριθμός των ουδετεροφίλων επιστρέψει στο <math>\geq 1.500/\mu\text{L}</math> ή της αιμοσφαιρίνης στο <math>\geq 9</math> g/dL.</li> <li>• Επανεναρξη του Zejula σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.</li> <li>• Τερματίζεται η χορήγηση του Zejula εάν η ουδετεροφίλια ή/και η αιμοσφαιρίνη δεν έχουν επιστρέψει σε αποδεκτά επίπεδα εντός 28 ημερών από την περίοδο διακοπής της δόσης ή εάν η ασθενής έχει ήδη υποβληθεί σε μείωση της δόσης σε 100 mg μία φορά ημερησίως.</li> </ul>
Επιβεβαιωμένη διάγνωση μελοδυσπλαστικού συνδρόμου (MDS) ή οξείας μελογενούς λευχαιμίας (OML)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Τερματίζεται μόνιμα το Zejula.</li> </ul>

**Θεραπεία συντήρησης του υποτροπιάζοντος καρκίνου των ωοθηκών σε ασθενείς με χαμηλό βάρος σώματος:** Περίπου 25 % των ασθενών στη μελέτη NOVA είχαν βάρος κάτω των 58 kg και περίπου 25 % των ασθενών είχαν βάρος μεγαλύτερο των 77 kg. Η συχνότητα εμφάνισης ΑΕΦ Βαθμού 3 ή 4 ήταν μεγαλύτερη ανάμεσα σε ασθενείς με χαμηλό βάρος σώματος (78 %) παρά σε ασθενείς με υψηλό βάρος σώματος (53 %). Μόνο 13 % των ασθενών με χαμηλό βάρος σώματος παρέμειναν στη δόση των 300 mg πέρα από τον Κύκλο 3. Μπορεί να εξηρατεί δόση έναρξης 200 mg για ασθενείς με βάρος κάτω των 58 kg. **Ηλικιωμένοι:** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ηλικιωμένους ασθενείς ( $\geq 65$  ετών). Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερης ηλικίας. **Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας:** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με βαριά διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση. Η χρήση σε αυτές τις ασθενείς απαιτεί προσοχή (βλ. παράγραφο 5.2). **Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας:** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με βαριά διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Η χρήση σε αυτούς τους ασθενείς απαιτεί προσοχή (βλ. παράγραφο 5.2). **Ασθενείς με κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 2 έως 4:** Δεν είναι διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 2 έως 4. **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νιραπαρίνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης:** Από στόματος χρήση. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. Τα καψάκια δεν πρέπει να μασούνται ή να θρυμματίζονται. Το Zejula μπορεί να λαμβάνεται είτε με τροφή είτε χωρίς. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** **Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες:** Έχουν αναφερθεί αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία) σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Zejula (βλ. παράγραφο 4.8). **Ασθενείς με χαμηλό/όχι σημαντικό βάρος ή χαμηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων** κατά την έναρξη της θεραπείας μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοπενίας Βαθμού 3+ (βλ. παράγραφο 4.2). Συνιστώνται εξετάσεις πλήρους αιμοαινώγαματος εβδομαδιαίως για τον πρώτο μήνα, στη συνέχεια μηνιαία παρακολούθηση για τους επόμενους 10 μήνες θεραπείας και στη συνέχεια περιοδικά για παρακολούθηση των ασθενών για κλινικά σημαντικές μεταβολές στις όψεις αιματολογικές παραμέτρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο



4.2. Εάν μία ασθενής αναπτύξει βαριές μορφές εμετών/διάρροιας/τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένης της πανκυταροπενίας, η οποία δεν υποχωρεί εντός 28 ημερών μετά τη διακοπή, η θεραπεία με Zejula θα πρέπει να τερματίζεται. Λόγω του κινδύνου θρομβοπενίας, αντιπηκτικά και φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστά ότι μειώνουν τον αριθμό θρομβοκυττάρων πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.8). **Μελοδισπασιακό συνδρόμο/οξεία μελοδισπασιακή λευκοαιμία:** Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις μελοδισπασιακού συνδρόμου/οξείας μελοδισπασιακής λευκοαιμίας (ΜΔΣ/ΟΜΛ) σε ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού με Zejula σε κλινικές μελέτες και μετεγγραφικά. Η διάρκεια της θεραπείας με Zejula σε ασθενείς που αναπτύχθηκε ΜΔΣ/ΟΜΛ κυμαίνεται από 0,5 μήνες έως > 4,9 έτη. Οι περιπτώσεις ήταν χαρακτηριστικά διαφορετικές ΜΔΣ/ΟΜΛ συσχετιζόμενες με θεραπεία για τον καρκίνο. Όλες οι ασθενείς είχαν λάβει πολλαπλά σχήματα χημειοθεραπείας με περιεχόμενο πλατίνης και πολλές είχαν επίσης λάβει και άλλους παράγοντες προκαλούντες ζημιά στο DNA καθώς και ακτινοθεραπεία. Μερικά από τις ασθενείς είχαν ιστορικό δυσπλασίας του μυελού των οστών. Δεν επιβεβαιώθηκε ΜΔΣ ή/και ΟΜΛ ενώ μία ασθενής λούβειν θεραπεία με Zejula, η θεραπεία θα πρέπει να τερματίζεται και η ασθενής να λαμβάνει κατάλληλη θεραπευτική αγωγή. **Υπέρταση, συμπεριλαμβανομένης και υπερασπαστικής κρίσης:** Με τη χρήση Zejula έχει αναφερθεί υπέρταση, συμπεριλαμβανομένης και υπερασπαστικής κρίσης (βλ. παράγραφο 4.8). Προ-υπάρχουσα υπέρταση θα πρέπει να ελεγχτεί επαρκώς πριν την έναρξη της θεραπείας με Zejula. Καθώς η θεραπεία με Zejula, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται τουλάχιστον εβδομαδιαίως για δύο μήνες, στη συνέχεια να παρακολουθείται μηνιαίως για το πρώτο έτος και στη συνέχεια περιοδικά. Μπορεί να εξαρτάται το ενδεχόμενο παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι για κατάλληλους ασθενείς με οδηγίες να επισκοπούνται με τον επαγγελματία υγείας σε περίπτωση αύξησης της αρτηριακής πίεσης, θα πρέπει να πραγματοποιείται ισχυρή διαχείριση της υπέρτασης με αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα καθώς επίσης και ρύθμιση της δόσης Zejula (βλ. παράγραφο 4.2), εάν αυτό απαιτείται. Κατά το κλινικό πρόγραμμα, λήφθηκαν μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης την Ημέρα 1 του κάθε 28ήμερου κύκλου ενώ η ασθενής συνέχισε να παίρνει Zejula. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η υπέρταση ελέγχθηκε επαρκώς με τη χρήση συμβατικών αντιυπερτασικών θεραπευτικών σχημάτων με ή χωρίς προσαρμογή της δόσης του Zejula (βλ. παράγραφο 4.2). Το Zejula θα πρέπει να τερματίζεται στην περίπτωση υπερασπαστικής κρίσης ή εάν ισχυρές σημειακή υπέρταση δεν μπορεί να ελεγχτεί επαρκώς με αντιυπερτασική αγωγή. **Σύνδρομο Οπισθίας Αναστέψεως/Εγκεφαλοπάθεια (PRES):** Υπήρξαν αναφορές για Σύνδρομο Οπισθίας Αναστέψεως/Εγκεφαλοπάθειας (PRES) σε ασθενείς που έλαβαν Zejula (βλ. παράγραφο 4.8). Το PRES είναι μια σπάνια, αναστρέψιμη, νευρολογική διαταραχή που μπορεί να παρουσιαστεί με ταχέως εξελισσόμενα συμπτώματα όπως επιληπτικές κρίσεις, κεφαλαλγία, αλλοιωμένη ψυχική κατάσταση, οπτική διαταραχή ή φούσκωμα του κεφαλιού, με ή χωρίς σχετική υπέρταση. Η διάγνωση του PRES απαιτεί επιβεβαίωση μέσω απεικόνισης εγκεφάλου, κατά προτίμηση απεικόνισης μαγνητικής συντονισμού (ΜΡ). Σε περίπτωση PRES, συνιστάται η διακοπή του Zejula και η θεραπεία συγκεκριμένων συμπτωμάτων συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης. Η ανασφάλεια της επανέναρξης της θεραπείας με Zejula σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως εμφανίσει PRES δεν είναι γνωστή. **Κίρρωση/ασπιτιλίωση:** Το Zejula δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κίρρωση ή σε γυναικείες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν επιθυμούν να κάνουν χρήση αξιόπιστων μεθόδων αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά τη λήξη της τελευταίας δόσης Zejula (βλ. παράγραφο 4.6). Πριν τη θεραπεία θα πρέπει να γίνεται τεστ εγκυμοσύνης σε όλες τις γυναικείες σε αναπαραγωγική ηλικία. **Λακτώδη:** Τα σκληρά καρκινικά Zejula περιέχουν μονοκλιτική λακτώδη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα διασάφησης στη γαλακτώδη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτώδη δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο. **Βιταμίνες (E-102):** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει παραϊνδίνη (E 102), η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις: Ο συνδυασμός νιραπαρίτης με εμβόλια ή ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες δεν έχει μελετηθεί. Τα δεδομένα για τη νιραπαρίτη σε συνδυασμό με κυτταροστατικά φαρμακευτικά προϊόντα είναι περιορισμένα. Επομένως, απαιτείται προσοχή εάν η νιραπαρίτη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με εμβόλια, ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες ή άλλα κυτταροστατικά φαρμακευτικά προϊόντα. **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις:** **Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη νιραπαρίτη:** Η νιραπαρίτη ως υπόστρωμα των CYP (CYP1A2 και CYP3A4). Η νιραπαρίτη είναι υπόστρωμα των καρβοξυλεστέρας (CE) και των UDP-γλυκουρονοσυλτρανοφεράσων (UGT) *in vitro*. Ο αζιθρομυκίνη, μετροπρόλη και η νιραπαρίτη είναι ελάττωχοι *in vitro*. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για το Zejula όταν χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστά ότι αναστέλλουν (π.χ. κροκοναζόλη, ριτοναβίρη και κλαριθρομυκίνη) ή ελάττωχοι (π.χ. ριμαζιπρίνη, καρβαμαζεπίνη και φαινοϋλίνη). **Νιραπαρίτη ως υπόστρωμα των μεταφορέων εκκρίσης (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2) και MATE1/2:** Η νιραπαρίτη είναι υπόστρωμα της γλυκοπρωτεΐνης P (P-gp) και της πρωτεΐνης αντιστάσης καρκίνου του μαστού (BCRP). Λόγω, όμως, της υψηλής της διαπερατότητας και βιοδιαθεσιμότητας, ο κίνδυνος κλινικά σχετικών αλληλεπιδράσεων με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αναστέλλουν αυτούς τους μεταφορείς είναι μάλλον απίθανος. Επομένως, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του Zejula όταν αυτό χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστά ότι αναστέλλουν τη γλυκοπρωτεΐνη P (P-gp) (π.χ. αμιδοαρόνη, βεραπαμίλη) ή τη πρωτεΐνη αντιστάσης καρκίνου του μαστού (BCRP) (π.χ. ομεζιπρίνη, βελταπαρόβη και ελεζομπαόβη). Η νιραπαρίτη δεν είναι υπόστρωμα της αντλίας εξωκυτταρικών αλάτων (BSEP), ή της πρωτεΐνης 2 που σχετίζεται με πολυκαρμυκλική αντίσταση (MRP2). Ο κύριος πρωτεΐνης μεταβολισμός M1 δεν είναι υπόστρωμα των P-gp, BCRP, BSEP ή MRP2. Η νιραπαρίτη είναι υπόστρωμα του πολλαπλού μεταφορέα ερυθρού φαρμάκου και τοξίνων των (MATE) 1 ή 2, ενώ ο M1 είναι υπόστρωμα και των δύο. **Νιραπαρίτη ως υπόστρωμα μεταφορέων ηπατικής πρόσληψης (OATP1B1, OATP1B3 και OCT1):** Ούτε η νιραπαρίτη ούτε ο M1 είναι υπόστρωμα του πολλαπτού μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3), ή μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCT1). Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του Zejula όταν χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστά ότι αναστέλλουν τους μεταφορείς πρόσληψης OATP1B1 ή 1B3 (π.χ. φεμιπροδόλη, ριτοναβίρη), ή OCT1 (π.χ. νιλοταμπερόλη). **Νιραπαρίτη ως υπόστρωμα των μεταφορέων νεφρικής πρόσληψης (OAT1, OAT3 και OCT2):** Ούτε η νιραπαρίτη ούτε ο M1 είναι υπόστρωμα των μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1 (OAT1), 3 (OAT3) και του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2). Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του Zejula όταν αυτό χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστά ότι αναστέλλουν τους μεταφορείς πρόσληψης OAT1 (π.χ. προβενιδόλη) ή OAT3 (π.χ. προβενιδόλη, εικονοκρίνη), ή OCT2 (π.χ. σιμετιδίνη, κινιδίνη). **Επίδραση της νιραπαρίτης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:** Αναστολή των CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4): Ούτε η νιραπαρίτη ούτε ο M1 είναι αναστολέας των όποιων ενζύμων CYP

μεταβολισμού δραστικών ουσιών, ήτοι CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4.5. Ακόμη κι αν και δεν αναμένεται η όποια αναστολή του CYP3A4 στο CYP3A4 από ή/και τη δυνάμει της αναστολής του CYP3A4 σε εντερικό επίπεδο δεν έχει εξετασθεί σε σχετιζόμενες συγκεκριμένες της νιραπαρίτης. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η νιραπαρίτη συνδυάζεται με δραστικές ουσίες ο μεταβολισμού των οποίων εξαρτάται από το CYP3A4 και, ιδιαίτερα, εκείνες που έχουν στενό θεραπευτικό φάσμα (π.χ. κλοζαπρίνη, τακρόλιμ, αλφεντανίλη, ερυγοστατίνη, πιραζόλη, κουεταπρίνη και αλοκοναρίνη). **Αναστολή των UDP-γλυκουρονοσυλτρανοφεράσων (UGTs):** Η νιραπαρίτη δεν εμφανίζει ανασταλτική δράση έναντι των ισομερών UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 και UGT2B7) έως 200 μM *in vitro*. Επομένως, η πιθανότητα να κλινικά σχετική αναστολή των UGT από τη νιραπαρίτη είναι ελάχιστη. **Επιγωγή των CYP (CYP1A2 και CYP3A4):** Ούτε η νιραπαρίτη ούτε ο M1 είναι επιγυαγός του CYP3A4 *in vitro*. *In vitro*, η νιραπαρίτη επέγει ασθενώς το CYP1A2 σε υψηλές συγκεντρώσεις και η κλινική σχέση αυτής της επίδρασης δεν θα μπορούσε να αποκλειστεί πλήρως. Ο M1 δεν είναι επιγυαγός του CYP1A2. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η νιραπαρίτη συνδυάζεται με δραστικές ουσίες ο μεταβολισμού των οποίων εξαρτάται από το CYP1A2 και, ιδιαίτερα, εκείνες που έχουν στενό θεραπευτικό φάσμα (π.χ. κλοζαπρίνη, θεοφυλλίνη και ροτινιρόλη). **Αναστολή των μεταφορέων εκκρίσης (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2) και MATE1/2:** Η νιραπαρίτη δεν είναι αναστολέας της BSEP ή MRP2. *In vitro*, η νιραπαρίτη αναστέλλει το P-gp πολύ ασθενώς και την BCRP με IC<sub>50</sub> = 161 μM και 5,8 μM, αντιστοίχως. Επομένως, μια αλληλεπίδραση με κλινική σημασία που έχει σχέση με την αναστολή αυτών των μεταφορέων εκκρίσης, αν και απίθανη, δεν μπορεί να αποκλειστεί. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η νιραπαρίτη συνδυάζεται με υποστρώματα της BCRP (ριτοναβίνη, ροσοβουστατίνη, σιμεστατίνη, αποσταθιστική και μεθοτρεψίνη). Η νιραπαρίτη είναι αναστολέας των MATE1 και 2 με IC<sub>50</sub> 0,18 μM και ≤ 0,14 μM, αντιστοίχως. Δεν μπορούν να αποκλειστούν αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα συσχετιζόμενων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι υποστρώματα αυτών των μεταφορέων (π.χ. μετροπρόλη). Ο κύριος πρωτεΐνης μεταβολισμός M1 δεν φαίνεται να είναι αναστολέας των P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 ή MATE1/2. **Αναστολή μεταφορέων ηπατικής πρόσληψης (OATP1B1, OATP1B3 και OCT1):** Ούτε η νιραπαρίτη ούτε ο M1 είναι αναστολέας του πολλαπτού μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1) ή 1B3 (OATP1B3). *In vitro*, η νιραπαρίτη αναστέλλει ασθενώς τον μεταφορέα οργανικών κατιόντων 1 (OCT1) με IC<sub>50</sub> = 34,4 μM. Συνιστάται προσοχή όταν η νιραπαρίτη συνδυάζεται με δραστικές ουσίες που υφίστανται μεταφορά πρόσληψης από OCT1 όπως η μετροπρόλη. **Αναστολή μεταφορέων νεφρικής πρόσληψης (OAT1, OAT3 και OCT2):** Ούτε η νιραπαρίτη ούτε ο M1 αναστέλλουν τον μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1 (OAT1), 3 (OAT3) και του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2). Όλες οι κλινικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. **4.6 Γονιότητα, κύηση και γαλουχία:** **Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη στις γυναίκες:** Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν πρέπει να μόνον έχουν ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία και δεν θα πρέπει να είναι έγκυες κατά την έναρξη της θεραπείας. Πριν τη θεραπεία θα πρέπει να γίνεται τεστ εγκυμοσύνης σε όλες τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά τη λήξη της τελευταίας δόσης του Zejula. **Κίνηση:** Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της νιραπαρίτης στις έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν γίνει μελέτες αναπαραγωγής και τοξικότητας στην ανάπτυξη σε ζώα. Με βάση, όμως, το μηχανισμό δράσης της, η νιραπαρίτη θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo, συμπεριλαμβανομένων και τερατογόνων ενεργειών και ενεργιών θανάτωσης για το έμβryo, όταν χορηγηθεί σε έγκυες γυναίκες. Το Zejula δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. **Θηλασμός:** Δεν είναι γνωστό εάν η νιραπαρίτη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Οι θηλάζουσες αντενδείκνυται κατά την διάρκεια χορήγησης του Zejula και για ένα μήνα μετά τη λήξη της τελευταίας δόσης (βλ. παράγραφο 4.3). **Γονιότητα:** Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη γονιότητα. Σε επίσημες και σκόπιμες παρατηρήσεις αναστρέψιμη μείωση της σπερματογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Το Zejula έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ασθενείς που παίρνουν Zejula μπορεί να εκδηλώσουν εξάρθρωση, κόπωση και ζάλη. Ασθενείς που εκδηλώνουν από τα συμπτώματα θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα. **4.8 Αντεπιθύμητες ενέργειες:** **Προέληψη των προεπιβεβαιωμένων:** Οι αντεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕΦ) όλων των βαθμών που σημειώθηκαν σε ≥ 10% των 851 ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με Zejula στις μελέτες PRIMA (αρχική δόση 200 mg ή 300 mg) και NOVA συγκεκριμένα ήταν ναυτία, αναιμία, θρομβοπενία, κόπωση, δυσκοιλιότητα, έμετος, κεφαλαλγία, σπάνια, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, ουδετεροπενία, κοιλιακό άλγος, μειωμένη όρεξη, διάρροια, δυστομία, υπέρταση, εξάρθρωση, ζάλη, μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, βήχας, αρθραλγία, σπασμωδικά, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και ζάρες. Οι πιο συχνές σοβαρές αντεπιθύμητες ενέργειες > 1% (συχνότητες εμφανιζόμενες κατά τη θεραπεία) ήταν θρομβοπενία και αναιμία. **Κατάλογος αντεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα:** Οι παρακάτω αντεπιθύμητες ενέργειες έχουν προσδιοριστούν με βάση τη συγκεκριμένα δεδομένα που προκύπτουν από τις κλινικές μελέτες PRIMA και NOVA σε ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία με Zejula (βλ. Πίνακα 4). Οι συχνότητες εκδήλωσης των αντεπιθύμητων ενεργειών προσδιορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000) και πολύ σπάνιες (< 1/10.000). Εντός της κάθε ομάδας συχνότητας, οι αντεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά βαρύτητας.

Πίνακας 4: Αντεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο που αναφέρονται σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σταθερή αρχική δόση Zejula 300 mg/ημέρα (συγκεκριμένα δεδομένα μελετών PRIMA και NOVA)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα όλων των βαθμών κατά CTCAE <sup>a</sup>	Συχνότητα βαθμού 3 ή 4 κατά CTCAE <sup>a</sup>
Λοιμώξεις και παραιοψύσεις	<b>Πολύ συχνές:</b> Λοιμωχή του ουροποιητικού, Συχνές: Βρογχίτιδα, επιπεφυκίτιδα	<b>Όχι συχνές:</b> Λοιμωχή του ουροποιητικού, βρογχίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	<b>Πολύ συχνές:</b> θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία, λευκοπενία. <b>Όχι συχνές:</b> Πανκυταροπενία, εμπίρηξη ουδετεροπενία	<b>Πολύ συχνές:</b> θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία. <b>Συχνές:</b> Λευκοπενία. <b>Όχι συχνές:</b> Πανκυταροπενία, εμπίρηξη ουδετεροπενία



Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<b>Συχνές:</b> Υπερευαισθησία <sup>1</sup>	<b>Όχι συχνές:</b> Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<b>Πολύ συχνές:</b> Μειωμένη όρεξη. <b>Συχνές:</b> Υποκαλιαιμία	<b>Συχνές:</b> Υποκαλιαιμία. <b>Όχι συχνές:</b> Μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	<b>Πολύ συχνές:</b> Αϋπνία. <b>Συχνές:</b> Άγχος, κατάθλιψη. <b>Όχι συχνές:</b> Συζητική κατάσταση	<b>Όχι συχνές:</b> Αϋπνία, άγχος, κατάθλιψη, συζητική κατάσταση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<b>Πολύ συχνές:</b> Κεφαλαλγία, ζάλη. <b>Συχνές:</b> Δυσανεμία. <b>Σπάνιες:</b> Σύνδρομο οπίσθιας αναρροής, εγκυφαλοπάθειες (PRES) <sup>2</sup>	<b>Όχι συχνές:</b> Κεφαλαλγία
Καρδιακές διαταραχές	<b>Πολύ συχνές:</b> Αίσθημα παλμών. <b>Συχνές:</b> Ταχυκαρδία	
Αγγειακές διαταραχές	<b>Πολύ συχνές:</b> Υπέρταση. <b>Σπάνιες:</b> Υπερτασική κρίση	<b>Συχνές:</b> Υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	<b>Πολύ συχνές:</b> Δύσπνοια, βήχας, ρινορραγυγίδα. <b>Συχνές:</b> Επιστάση. <b>Όχι συχνές:</b> Πνευμονίτιδα	<b>Όχι συχνές:</b> Δύσπνοια, επιστάση, πνευμονίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<b>Πολύ συχνές:</b> Ναυτία, δυσκοιλιότητα, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία. <b>Συχνές:</b> Ψευδοστρωμα, κοιλιακή διάταση, φλεγμονή των βλεννογόνων, στοματίτιδα	<b>Συχνές:</b> Ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος. <b>Όχι συχνές:</b> Διάρροια, δυσκοιλιότητα, φλεγμονή των βλεννογόνων, στοματίτιδα, ητρωστομία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<b>Συχνές:</b> Φωτοευαισθησία, ερύθημα	<b>Όχι συχνές:</b> Φωτοευαισθησία, ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<b>Πολύ συχνές:</b> Οσφυαλγία, αρθραλγία. <b>Συχνές:</b> Μυαλγία	<b>Όχι συχνές:</b> Οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<b>Πολύ συχνές:</b> Κόπωση, εξασθένιση. <b>Συχνές:</b> Περιφερικό οίδημα	<b>Συχνές:</b> Κόπωση, εξασθένιση
Παρακλινικές εξετάσεις	<b>Συχνές:</b> Αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης, αύξηση ασπάρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), αύξηση της κρεατινίνης αίματος, αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT), αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος, μείωση βαρους	<b>Συχνές:</b> Αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης, αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT). <b>Όχι συχνές:</b> Αύξηση ασπάρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος

\* CTCAE=Συνήθη Κλίμακα Ορακlogίας για Αντιβιότιμα Συμβάνια, έκδοση 4.02. \*\* Βάσει δεδομένων κλινικής δοκιμής με νιραπαρίτη. Αυτό δεν περιορίζεται στη βασική μελέτη μονοθεραπείας ENGOT-0V16. † Περιλαμβάνει υπερευαισθησία, φαρμακευτική υπερευαισθησία, ανομολογητή αντίδραση, φαρμακευτικό ερύθημα, αγγειοοίδημα και κνίδωση.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στην ομάδα ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε αρχική δόση Ζεζλιμ 200 mg βάσει του σωματικού βάρους ή του αριθμού αιμοπεταλίων την έναρξη, ήταν παρόμοιες ή χειρότερες συχνότητας σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε σταθερή αρχική δόση 300 mg (Πίνακας 4). Βλέπε παρακάτω για συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με τη συχνότητα της θρομβοπενίας, της αναιμίας και της ουδετεροπενίας. **Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία) ανάμεσα τους και κλινικές διαγνώσεις ή/και εργαστηριακά ευρήματα γενικά εκδηλωθέντα στα αρχικά στάδια της θεραπείας με νιραπαρίτη με τη συχνότητα να μειώνεται με την πάροδο του χρόνου. Στις μελέτες NOVA και PRIMA, οι ασθενείς που ήταν κατάλληλοι για θεραπεία με Ζεζλιμ είχαν τις ελάχιστες αιματολογικές παραμέτρους στην έναρξη: απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)  $\geq 1.500$  κύτταρα/μL, αιμοπετάλια  $\geq 100.000$  κύτταρα/μL και αιμοσφαιρίνη  $\geq 9$  g/dL (NOVA) ή  $\geq 10$  g/dL (PRIMA) πριν από τη θεραπεία. Στο κλινικό πρόγραμμα, οι αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες αντιμετωπίστηκαν με εργαστηριακή παρακολούθηση και τροποποιήσεις της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Στη μελέτη PRIMA σε ασθενείς στις οποίες χορηγήθηκε αρχική δόση Ζεζλιμ βάσει του σωματικού βάρους ή του αριθμού αιμοπεταλίων στην έναρξη, Βοθούμ  $\geq 3$  ή θρομβοπενία, αναιμία και ουδετεροπενία μειώθηκαν από 48% στο 21%, από 36% στο 23% και από 24% στο 15% αντίστοιχα σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε σταθερή αρχική δόση 300 mg. Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω θρομβοπενίας, αναιμίας και ουδετεροπενίας στο 3%, 3% και 2% των ασθενών, αντίστοιχα. Θρομβοπενία: Στη μελέτη PRIMA, 39% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ζεζλιμ εμφάνισαν Βοθούμ 3-4 θρομβοπενία σε σύγκριση με το 0,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 22 ημερών (εύρος: 15 έως 335 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 6 ημερών (εύρος: 1 έως 3/4 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω θρομβοπενίας στο 4% των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίτη. Στη μελέτη NOVA, περίπου το 60% των ασθενών που λάμβαναν Ζεζλιμ εκδήλωσαν θρομβοπενία οποιοδήποτε βαθμού και το 34% των ασθενών εκδήλωσαν θρομβοπενία Βοθούμ 3/4. Σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων κατά την έναρξη της μελέτης μικρότερο από  $180 \times 10^9/L$ , σημειώθηκε θρομβοπενία οποιοδήποτε βαθμού και Βοθούμ 3/4 σημειώθηκε σε 76% και 45% των ασθενών αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη

της θρομβοπενίας ανεξαρτήτως βαθμού και θρομβοπενία Βοθούμ 3/4 ήταν 22 και 23 μέρες αντίστοιχα. Η συχνότητα νέων περιστατικών θρομβοπενίας μετά την εφαρμογή εντατικών τροποποιήσεων στη δόσολογία κατά τους πρώτους δύο μήνες της θεραπείας από τον Κύκλο 4 ήταν 1,2%. Η μέση διάρκεια περιστατικών θρομβοπενίας οποιοδήποτε βαθμού ήταν 23 μέρες και η μέση διάρκεια θρομβοπενίας Βοθούμ 3/4 ήταν 10 μέρες. Ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Ζεζλιμ και οι οποίοι αναπτύσσουν θρομβοπενία μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Στο κλινικό πρόγραμμα, η διαχείριση της θρομβοπενίας γίνεται με εργαστηριακή παρακολούθηση, δόσολογική τροποποίηση και μεταγγιση αιμοπεταλίων όπου αυτό ήταν αρμόζον (βλ. παράγραφο 4.2). Τερματισμός της θεραπείας λόγω περιστατικών θρομβοπενίας (θρομβοπενία και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων) έγινε σε περίπου 3% των ασθενών. Στη μελέτη NOVA, 48 από 367 (13%) ασθενείς εμφάνισαν αιμορραγία με ταυτόχρονη θρομβοπενία. Όλα τα συμβάντα αιμορραγίας με ταυτόχρονη θρομβοπενία ήταν Βοθούμ 1 ή 2 ως προς τη βαρύτητα, εκτός από ένα συμβάν Βοθούμ 3 πεπτικής και αιματογίας που παρατηρήθηκε ταυτόχρονα με σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν πνευμονοπαθείας. Θρομβοπενία εμφανίστηκε συχνότερα στις ασθενείς που είχαν αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων χαμηλότερο από  $180 \times 10^9/L$ . Περίπου το 76% των ασθενών με χαμηλότερο αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων ( $< 180 \times 10^9/L$ ) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Ζεζλιμ εμφάνισαν θρομβοπενία οποιοδήποτε βαθμού και το 45% των ασθενών εμφάνισαν Βοθούμ 3/4 θρομβοπενία. Πνευμονοπαθεία παρατηρήθηκε σε  $< 1%$  των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίτη. Αναιμία: Στη μελέτη PRIMA, 31% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ζεζλιμ εμφάνισαν Βοθούμ 3-4 αναιμία σε σύγκριση με 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 80 ημερών (εύρος: 15 έως 533 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 7 ημερών (εύρος: 1 έως 119 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω αναιμίας στο 2% των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίτη. Στη μελέτη NOVA, περίπου 50% των ασθενών εκδήλωσαν αναιμία οποιοδήποτε βαθμού και 25% εκδήλωσαν αναιμία Βοθούμ 3/4. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη της αναιμίας οποιοδήποτε βαθμού ήταν 42 μέρες και 85 μέρες για περιστατικό Βοθούμ 3/4. Η μέση διάρκεια αναιμίας οποιοδήποτε βαθμού ήταν 63 μέρες, και 8 μέρες για περιστατικό Βοθούμ 3/4. Αναιμία οποιοδήποτε βαθμού μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ζεζλιμ. Στο κλινικό πρόγραμμα, η διαχείριση της αναιμίας γίνεται με εργαστηριακή παρακολούθηση, δόσολογική τροποποίηση (βλ. παράγραφο 4.2) και όπου αυτό αρμόζει με μεταγγισίες ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η θεραπεία λόγω αναιμίας τερματίστηκε σε 1% των ασθενών. Ουδετεροπενία: Στη μελέτη PRIMA, 21% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ζεζλιμ εμφάνισαν Βοθούμ 3-4 ουδετεροπενία σε σύγκριση με 1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 29 ημερών (εύρος: 15 έως 421 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 8 ημερών (εύρος: 1 έως 42 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω ουδετεροπενίας στο 2% των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίτη. Στη μελέτη NOVA, περίπου 30% των ασθενών που λάμβαναν Ζεζλιμ εκδήλωσαν ουδετεροπενία οποιοδήποτε βαθμού και 20% των ασθενών εκδήλωσαν ουδετεροπενία Βοθούμ 3/4. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη της ουδετεροπενίας οποιοδήποτε βαθμού ήταν 27 μέρες, και 29 μέρες για περιστατικό Βοθούμ 3/4. Η μέση διάρκεια της ουδετεροπενίας οποιοδήποτε βαθμού ήταν 26 μέρες και 13 μέρες για περιστατικό Βοθούμ 3/4. Επιπλέον χορηγήθηκε παράγοντας διέγερσης σπαικίων των κοκκοκυττάρων (G-CSF) σε περίπου 6% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με νιραπαρίτη ως ταυτόχρονη θεραπεία για ουδετεροπενία. Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω περιστατικών ουδετεροπενίας σε 2% των ασθενών. Υπέρταση: Στη μελέτη PRIMA, Βοθούμ 3-4 υπέρταση εμφανίστηκε σε 6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ζεζλιμ σε σύγκριση με 1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 50 ημερών (εύρος: 1 έως 589 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 12 ημερών (εύρος: 1 έως 61 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω υπέρτασης σε 0% των ασθενών. Στη μελέτη NOVA, υπέρταση οποιοδήποτε βαθμού σημειώθηκε σε 19,3% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με Ζεζλιμ. Υπέρταση Βοθούμ 3/4 σημειώθηκε σε 8,2% των ασθενών. Η διαχείριση της υπέρτασης έγινε εύκολα με αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα. Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω υπέρτασης σε  $< 1%$  των ασθενών. **Παθολογικά πλινθισμός:** Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς. **Διαφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χαλκίδας, Αθήνα, Τηλ. + 30 213 2040380/337, Φαξ + 30 210 6549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>). **4.9 Υπερδόσολογία:** Δεν υπάρχει ειδική θεραπευτική αγωγή στην περίπτωση υπερδόσολογίας με Ζεζλιμ και δεν έχουν εξετασθεί τα συμπτώματα υπερδόσολογίας. Σε περίπτωση υπερδόσολογίας, οι κτηνοί θα πρέπει να ακολουθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και συμπτωματική αντιμετώπιση. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΘΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων: Περιγλυμένο κωμωκίον:** Στεαρικό βρολίτιο, Μονοϋδροξυ λακτώδη, Κέλυφος κωμωκίου, Διοξείδιο του τιτανίου (E 171), Ζελατίνη, Μπλε χρωστική Brilliant blue FCF (E 133), Ερυθροπίνη (E 127), Ταρτραζίνη (E 102), Μελάν κούτσουρας, Σελάκος (E 904), Πρωτεϊνογλυκόζη (E 1520), Υδροξείδιο του καλίου (E 525), Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E 172), Υδροξείδιο του νατρίου (E 524), Πολυβινύλιο (E 1201), Διοξείδιο του τιτανίου (E 171). **6.2 Ασυμβατότητες:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Μη φυλάσσετε πάνω από 30 °C. **6.5 Φύση και συστατικά του περιεχόμενου:** AclarPVC/Φιλμολό αλουμινίου διάτρητο blister, μονόδουλο δόσης σε κοτύλι με 84 x 1,56 x 1 και 28 x 1 σκληρών κωμωκίων. Μπορεί να μην κωμωκίον ολόκληρο ή συσκευασμένο. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός:** Κάθε χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριπτείται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ιρλανδία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/17/1235/001, EU/1/17/1235/002, EU/1/17/1235/003. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΜΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Νοεμβρίου 2017. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 5-3-2021

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.



# CABOMETYX<sup>®</sup> + NIVOLUMAB

Take control with the TKI+CPI  
combination of choice

NEW INDICATION NEW APPROVAL

CABOMETYX<sup>®</sup>, in combination with Nivolumab,  
is indicated for the first-line treatment of advanced renal cell  
carcinoma in adults<sup>1</sup>



IPSEN MON. ΕΠΕ

ΑΓΙΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ 63 , 174 56 ΑΛΙΜΟΣ, ΑΘΗΝΑ  
ΤΗΛ.: 210 9843324, 210 9858930, FAX: 210 9887911  
E-mail: [ipsenepe@ipsen.com](mailto:ipsenepe@ipsen.com)  
<http://www.ipsen.gr>



Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και  
Αναφέρετε  
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για  
ΟΛΑ τα φάρμακα  
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Συνταγογραφικές πληροφορίες του προϊόντος στην σελίδα  
1.Cabometyx Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος

NOW EMA APPROVED



## ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Το φάρμακο αυτό τελέει υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέπει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ.** CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ.** CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη με 20 mg καβοζαντινίβης. *Έκδοχα με γνωστή δράση.* Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15,54 mg λακτόζης. Κάθε επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχει 40 mg καβοζαντινίβης. *Έκδοχα με γνωστή δράση.* Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 31,07 mg λακτόζης. CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη με 40 mg καβοζαντινίβης. *Έκδοχα με γνωστή δράση.* Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 46,61 mg λακτόζης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ.** Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τα δισκία είναι κίτρινα στρογγυλά χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «20» στην άλλη πλευρά του δισκίου. CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τα δισκία είναι κίτρινα τριγωνικά χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «40» στην άλλη πλευρά του δισκίου. CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τα δισκία είναι κίτρινα οβάλ χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «60» στην άλλη πλευρά του δισκίου. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις.** **Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC).** Το CABOMETYX ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία του προχωρημένου νεφροκυτταρικού καρκινώματος (RCC). - σε ενήλικες που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ενδίαμεση ή πτυχή πρόγνωση (βλέπε παράγραφο 5.1), - σε ενήλικες μετά από προηγούμενη στοχεύουσα θεραπεία αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα vascular endothelial growth factor (VEGF). Το CABOMETYX, σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, ενδείκνυται για την θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (βλ. παράγραφο 5.1). **Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC).** Το CABOMETYX ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC) σε ενήλικες που έχουν λάβει προηγούμενες θεραπείες με σοραφενίνη. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης.** Η θεραπεία με CABOMETYX θα πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρό έμπειρο στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων. **Δοσολογία.** Τα δισκία CABOMETYX (καβοζαντινίβη) και οι κάψουλες COMETRIQ (καβοζαντινίβη) δεν είναι βιοϊσοδύναμα και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται το ένα αντί του άλλου (βλ. παράγραφο 5.2). Το CABOMETYX ως μονοθεραπεία. Για το RCC και το HCC, η συνιστώμενη δόση του CABOMETYX είναι 60 mg μία φορά ημερησίως. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι ο ασθενής να μην επιφέρει πλέον κλινικά από τη θεραπεία ή μέχρι να εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα. Το CABOMETYX σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη στην πρώτη γραμμή προχωρημένου RCC. Η συνιστώμενη δόση του CABOMETYX είναι 40 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη που χορηγείται ενδοφλεβίως είτε ως 240 mg κάθε 2 εβδομάδες είτε ως 480 mg κάθε 4 εβδομάδες. Η θεραπεία με CABOMETYX θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Η νιβολουμάμπη θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου, τη μη αποδεκτή τοξικότητα ή έως και 24 μήνες σε ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου (βλ. Περιλήψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για τη δοσολογία της νιβολουμάμπης). **Τροποποίηση της θεραπείας.** Για τη διαχείριση των ύπτων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου μπορεί να απαιτείται προσωρινή διακοπή θεραπείας ή/και μείωση της δόσης της θεραπείας με CABOMETYX (βλ. Πίνακα 1). Όταν η μείωση της δόσης είναι απαραίτητη στη μονοθεραπεία, συνιστάται να μειωθεί στα 40 mg ημερησίως και κατόπιν στα 20 mg ημερησίως. Όταν το CABOMETYX χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, συνιστάται η μείωση της δόσης στα 20 mg CABOMETYX μία φορά την ημέρα και στη συνέχεια στα 20 mg κάθε δεύτερη ημέρα (ανταρξέτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης για τη συνιστώμενη τροποποίηση της θεραπείας για τη νιβολουμάμπη). Για τη διαχείριση της τοξικότητας βαθμού 3 ή μεγαλύτερου σύμφωνα με τα κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητες ενέργειες (CTCAE) ή μη ανεκτή τοξικότητας βαθμού 2, συνιστάται η διακοπή της δόσης. Συνιστάται η μείωση της δόσης για συμβάντα, τα οποία, εάν εμμένουν, μπορούν να καταστούν σοβαρά ή μη ανεκτά. Εάν ένας ασθενής παραλείπει μια δόση, η δόση που παραλείφθηκε δεν θα πρέπει να ληφθεί εάν απομένουν λιγότερες από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση. **Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης του CABOMETYX για ανεπιθύμητες ενέργειες.** **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 1 και Βαθμού 2 που είναι ανεκτές και εύκολα αντιμετωπίσιμες. **Τροποποίηση θεραπείας.** Δεν απαιτείται συνήθως προσαρμογή δόσης. Προσθέστε παροχή υποστηρικτικής φροντίδας σύμφωνα με τις ενδείξεις. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 2 που είναι μη ανεκτές και δεν είναι δυνατό να αντιμετωπιστούν με μείωση δόσης ή υποστηρικτική φροντίδα. **Τροποποίηση θεραπείας.** Διακόψτε τη θεραπεία έως ότου η ανεπιθύμητη αντίδραση αποκατασταθεί σε Βαθμό ≤1. Προσθέστε υποστηρικτική φροντίδα σύμφωνα με τις ενδείξεις. Εξετάστε το ενδεχόμενο επανέναρξης σε μειωμένη δόση. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 3 (εκτός από κλινικά μη σχετικές εργαστηριακές ανωμαλίες). **Τροποποίηση θεραπείας.** Διακόψτε τη θεραπεία έως ότου η ανεπιθύμητη αντίδραση αποκατασταθεί σε Βαθμό ≤1. Προσθέστε υποστηρικτική φροντίδα σύμφωνα με τις ενδείξεις. Επανεκινήστε σε μειωμένη δόση. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 4 (εκτός από κλινικά μη σχετικές εργαστηριακές ανωμαλίες). **Τροποποίηση θεραπείας.** Διακόψτε τη θεραπεία. Χορηγήστε κατάλληλη ιατρική φροντίδα. Εάν η ανεπιθύμητη αντίδραση αποκατασταθεί μέχρι το Βαθμό ≤1, επανεκινήστε σε μειωμένη δόση. Εάν η ανεπιθύμητη αντίδραση δεν επιλυθεί, διακόψτε μόνιμα το CABOMETYX. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** Αυξημένες ηπατικών ενζύμων για ασθενείς με RCC που έλαβαν CABOMETYX σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** ALT ή AST > 3 φορές ULN αλλά ≤ 10 φορές ULN χωρίς ταυτόχρονη ολική χοληρυθρίνη ≥ 2 φορές ULN. **Τροποποίηση θεραπείας.** Διακόψτε τη θεραπεία. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να εξεταστεί εάν υπάρχει υποψία αντίδρασης σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό σύστημα (ανταρξέτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης). Μπορεί να επανεξεταστεί επανεκκίνηση με ένα μόνο φάρμακο ή διαδοχική επανεκκίνηση και με τα δύο φάρμακα μετά την ανάρρωση. Εάν ξεκινήσετε εκ νέου με τη νιβολουμάμπη, ανταρξέτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** ALT ή AST > 10 φορές ULN ή > 3 φορές ULN με ταυτόχρονη ολική χοληρυθρίνη ≥ 2 φορές ULN. **Τροποποίηση θεραπείας.** Διακόψτε οριστικά το CABOMETYX και τη νιβολουμάμπη. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να εξεταστεί εάν υπάρχει υποψία αντίδρασης σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό σύστημα (ανταρξέτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης). **Σημείωση:** Οι βαθμοί τοξικότητας συμφωνούν με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου για Ανεπιθύμητες Ενέργειες έκδοση 4.0 (NCI-CTCAE v4). **Συγχρηγόμενα φαρμακευτικά προϊόντα.** Τα συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί ανασταλείς του CYP3A4 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και η χρόνια χρήση συγχρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που αποτελούν ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Θα πρέπει να μελετηθεί η επilogική ενός εναλλακτικού συγχρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος με καθόλου ή ελάχιστο δυναμικό να επαγεί ή να αναστέλλει το CYP3A4. **Ειδικό πληθυσμό. Ηλικιωμένοι ασθενείς.** Δεν συνιστάται ειδική προσαρμογή της δόσης για τη χρήση της καβοζαντινίβης σε ηλικιωμένους (≥ 65 ετών). **Φυλή.** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την εθνικότητα (βλ. Παράγραφο 5.2). **Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.** Η καβοζαντινίβη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η καβοζαντινίβη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό. **Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.** Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Δεδομένου ότι μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh B), δεν μπορούν να δοθούν συστάσεις δοσολογίας. Συνιστάται στενή παρακολούθηση της συνολικής ασφάλειας σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. Παράγραφο 4.4 και 5.2). Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh C), οπότε δεν συνιστάται η χρήση της καβοζαντινίβης σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. Παράγραφο 5.2). **Ασθενείς με καρδιακή δυσλειτουργία.** Τα στοιχεία για ασθενείς με καρδιακή δυσλειτουργία είναι περιορισμένα. Δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν ειδικές συστάσεις δοσολογίας. **Παιδιατρικός πληθυσμός.** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της καβοζαντινίβης σε παιδιά ηλικίας <18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης.** Το CABOMETYX προορίζεται για χρήση από το στόμα. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην θρυμματίζονται. Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να μην τρώνε τίποτα για τουλάχιστον 2 ώρες πριν έως 1 ώρα μετά τη λήψη του CABOMETYX. **4.3 Αντενδείξεις.** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.** Καθώς τα περισσότερα συμβάντα προκύπτουν χωρίς στην πορεία της θεραπείας, ο ιατρός πρέπει να αξιολογεί σχολαστικά τον ασθενή στις πρώτες οκτώ εβδομάδες της θεραπείας για να προσδιορίσει εάν απαιτούνται τροποποιήσεις της δόσης. Συμβάντα που γενικώς έχουν πρόωμη εκδήλωση περιλαμβάνουν υπασβεσταιμία, υποκαλιαιμία, θρομβοπενία, υπέρταση, σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-νευράτων (PPES), πρωτεϊνουρία και γαστροεντερικά (ΓΕ) συμβάντα (κολικό άλγος, φλεγμονή βλεννογόνου, δυσκοιλιότητα, διάρροια, έμετος). Η αντιμετώπιση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτεί προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης της θεραπείας με καβοζαντινίβη (βλ. Παράγραφο 4.2). Σε νεφροκυτταρικό καρκίνωμα μετά από προηγούμενη στοχεύουσα θεραπεία με αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), μειώσεις και διακοπές της δόσης λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας (ΑΕ) συνέβησαν στο 59,8% και 70%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη στη βασική κλινική δοκιμή (METEOR). Δύο μειώσεις της δοσολογίας χρειάστηκαν στο 19,3% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη μείωση της δοσολογίας ήταν 55 ημέρες, και έως την πρώτη διακοπή δοσολογίας ήταν 38 ημέρες. Σε νεφροκυτταρικό καρκίνωμα χωρίς προηγούμενη θεραπεία, μειώσεις δόσης και διακοπές της δόσης παρατηρήθηκαν στο 46% και 73%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη στην κλινική δοκιμή (CABOSUN). Όταν η καβοζαντινίβη χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε πρώτης γραμμής προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, μείωση της δόσης ή διακοπή της δόσης της καβοζαντινίβης λόγω ΑΕ συνέβησε σε 54,1% και 73,4% των ασθενών στην κλινική δοκιμή (CA2099ER). Απατήθηκαν δύο μειώσεις της δόσης στο 9,4% των ασθενών. Ο μέσος χρόνος έως την πρώτη μείωση της δόσης ήταν 106 ημέρες



και ως την πρώτη διακοπή της δόσης ήταν 68 ημέρες. Στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία, οι μειώσεις της δόσης και οι διακοπές δόσης συνήθισαν στο 62% και 84%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη στην κλινική δοκιμή (CELESTIAL). Δύο μειώσεις δόσεων απατήθηκαν στο 33% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι τη μείωση της πρώτης δόσης ήταν 38 ημέρες και μέχρι την διακοπή της πρώτης δόσης ήταν 28 ημέρες. Συνιστάται στενότερη παρακολούθηση σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας (αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης [ALT], της ασπαραγικής αμινοτρανσφεράσης [AST] και της χολερυθρίνης) παρατηρήθηκαν συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καβοζαντινίβη. Συνιστάται η διεξαγωγή εξετασών ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST και χολερυθρίνης) πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη και η προσεκτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Για ασθενείς με επιδείνωση των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας που θεωρούνται σχετιζόμενες με τη θεραπεία με καβοζαντινίβη (δηλ. όπου δεν είναι εμφανής καμία εναλλακτική αιτία), θα πρέπει να ακολουθούνται οι συμβουλές τροποποίησης της δόσης στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2). Όταν η καβοζαντινίβη χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολομάμπη, έχουν αναφερθεί συχνότερα Βαθμού 3 και 4 αυξήσεις ALT και AST σε σχέση με τη μονοθεραπεία με καβοζαντινίβη σε ασθενείς με προχωρημένο RCC (βλ. Παράγραφο 4.8). Τα ηπατικά ένζυμα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες ιατρικής διαχείρισης και για τα δύο φάρμακα (βλ. Παράγραφο 4.2 και ανατρέξτε στην ΠΧΠ για τη νιβολομάμπη). Η καβοζαντινίβη αποβάλλεται κυρίως μέσω της ηπατικής οδού. Συνιστάται στενότερη παρακολούθηση της συνολικής ασφάλειας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε επίσης παράγραφο 4.2 και 5.2). Μια υψηλότερη σχετική αναλογία ασθενών με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) εμφάνισε ηπατική εκκεφαλοπάθεια με τη θεραπεία με καβοζαντινίβη. Το CABOMETYX δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C, βλ. Παράγραφο 4.2). Ηπατική εκκεφαλοπάθεια. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική εκκεφαλοπάθεια αναφέρθηκε συχνότερα στην ομάδα καβοζαντινίβης από αυτή του εικονικού φαρμάκου. Η καβοζαντινίβη έχει συσχετιστεί με διάρροια, έμετο, μειωμένη όρεξη και διαταραχές ηλεκτρολυτών. Σε ασθενείς με HCC με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία, αυτές οι ήπιες ηπατικές επιδράσεις μπορεί να είναι παράγοντες επίπτωσης για την εξέλιξη της ηπατικής εκκεφαλοπάθειας. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ηπατικής εκκεφαλοπάθειας. Διαταραχές και σύριγγα. Σοβαρές ΓΕ διαταραχές και σύριγγα, μερικές φορές με ψωρίαση έκθεση, έχουν παρατηρηθεί με την καβοζαντινίβη. Οι ασθενείς που έχουν φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (π.χ. νόσος του Crohn, ελκώδη κολίτιδα, περσιονίτιδα, εκκολπωματίτιδα ή σκωληχτιδίτιδα), έχουν διήθηση του όγκου στη ΓΕ οδό ή παρουσιάζουν επιπλοκές από πρόηγούμενη χειρουργική επέμβαση του γαστρεντερικού συστήματος (ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με καθυστερημένη ή απελή επουλώση) θα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά πριν αρχίσουν τη θεραπεία με καβοζαντινίβη και, στη συνέχεια, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα διαταραχών και ουρηθρίων, συμπεριλαμβανομένων των αποστημάτων και τη σήψη. Επίμονη ή επανεμφανιζόμενη διάρροια στη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να είναι παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη πρωκτικού ουρηθρίου. Η καβοζαντινίβη πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν διάρροια του γαστρεντερικού συστήματος ή σύριγγα που δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί επαρκώς. Γαστρεντερικές (ΓΕ) διαταραχές. Η διάρροια, η ναυτία/έμετος, η μειωμένη όρεξη και η στοματίτιδα/στοματικό άλγος ήταν μερικές από τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάντα του γαστρεντερικού (βλ. παράγραφο 4.8). Άμεση ιατρική διαχείριση, συμπεριλαμβανομένης της υποστηρικτικής φροντίδας με αντιεμετικά, αντιδιαρροϊκά ή αντιόξινα, πρέπει να εφαρμοστεί για την πρόληψη της αφυδάτωσης, των διαταραχών των ηλεκτρολυτών και της απώλειας βάρους. Η διακοπή ή μείωση της δόσης, ή η μόνιμη διακοπή της χορήγησης καβοζαντινίβης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περίπτωση επίμονων ή επαναλαμβανόμενων σημαντικών γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. Πίνακα 1). Θρομβοεμβολικά συμβάντα. Με την καβοζαντινίβη, έχουν παρατηρηθεί συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολίας, συμπεριλαμβανομένων συμβάντων πνευμονικής εμβολής και αρτηριακής θρομβοεμβολής μερικές φορές θανατηφόρα. Η καβοζαντινίβη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που παρουσιάζουν κίνδυνο ή που έχουν ιστορικό αυτών των ενεργειών. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), παρατηρήθηκε αυξημένη φλεβική θρομβοεμβολία με καβοζαντινίβη, συμπεριλαμβανομένου ενός θανατηφόρου συμβάντος. Ασθενείς με ιστορικό πτυλαίας φλεβικής διήθησης φάνηκε να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης πτυλαίας φλεβικής θρομβοεμβολίας. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσονται οξεία έμφραγμα του μυοκαρδίου ή οποιαδήποτε άλλη κλινικά σημαντική θρομβοεμβολική επιπλοκή. Αιμορραγία. Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί σοβαρή αιμορραγία μερικές φορές θανατηφόρα. Οι ασθενείς που έχουν ιστορικό σοβαρής αιμορραγίας πριν από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Η καβοζαντινίβη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έχουν ή διατρέχουν κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκαν θανατηφόρα αιμορραγικά συμβάντα σε υψηλότερη συχνότητα με καβοζαντινίβη από το εικονικό φάρμακο. Οι παράγοντες κινδύνου προδιέθεσης για σοβαρή αιμορραγία στον πληθυσμό με προχωρημένο HCC μπορεί να περιλαμβάνουν την διήθηση από τον όγκο των κύριων αμφοτέρων αγγείων και την παρουσία υποκείμενης κίρρωσης του ήπατος που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία οισοφαγικών κρυστών, πτυλαίας υπέρτασης και θρομβοπενίας. Η μελέτη CELESTIAL απέκλεισε ασθενείς με ταυτόχρονη αντιπηκτική αγωγή ή αντιαιμοπηκτικούς παράγοντες. Ασθενείς που δεν λάβαναν θεραπεία ή με ελάχιστη θεραπεία, για κίρρωση με αιμορραγία ή με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας εξαιρέθηκαν επίσης από τη μελέτη αυτή. Η μελέτη της καβοζαντινίβης σε συνδυασμό με τη νιβολομάμπη σε προχωρημένο RCC πρώτης γραμμής (CA2099ER) απέκλεισε ασθενείς με αντιπηκτική σε θεραπευτικές δόσεις. Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί. Η χρήση αναστολής της VEGF οδού σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να προάγει τον σχηματισμό ανευρυσμάτων ή / και αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος. Θρομβοπενία. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκε θρομβοπενία και μειωμένα αιμοπετάλια. Τα επίπεδα αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη και η δόση να τροποποιείται ανάλογα με τη σοβαρότητα της θρομβοπενίας (βλ. Πίνακα 1). Επιπλοκές τραυματισμών. Με την καβοζαντινίβη έχουν παρατηρηθεί επιπλοκές τραυματισμών. Η θεραπεία με καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 28 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της οδοντιατρικής χειρουργικής επέμβασης ή των επεμβατικών οδοντιατρικών παρεμβάσεων, εάν είναι δυνατό. Η απόφαση να συνεχιστεί η θεραπεία με καβοζαντινίβη μετά τη χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να βασιστεί στην κλινική κρίση για την επαρκή επουλώση του τραύματος. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με επιπλοκές επουλώσεως τραύματος που απαιτούν ιατρική παρέμβαση. Υπέρταση. Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί υπέρταση. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται καλά πριν από την έναρξη της καβοζαντινίβης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για υπέρταση και να αντιμετωπίζονται, όπως απαιτείται, με τυπική ανυπερτασική θεραπεία. Στην περίπτωση έμμονης υπέρτασης παρότι γίνεται χρήση ανυπερτασικών, η δόση καβοζαντινίβης θα πρέπει να μειωθεί. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί εάν η υπέρταση είναι σοβαρή και επίμονη παρά την ανυπερτασική θεραπεία και τη μείωση δόσης της καβοζαντινίβης. Σε περίπτωση υπερτασικής κρίσης, η καβοζαντινίβη πρέπει να διακοπεί. Οιστρονέκρωση. Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά οιστρονέκρωσης της γνάθου (ONJ) με την καβοζαντινίβη. Θα πρέπει να διεξαχθεί στοματική εξέταση πριν από την έναρξη της καβοζαντινίβης και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν όσον αφορά τις πρακτικές στοματικής υγιεινής. Η θεραπεία με καβοζαντινίβη θα πρέπει να ανασταλεί τουλάχιστον 28 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση ή τις επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις, εάν είναι δυνατό. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που σχετίζονται με την ONJ, όπως διφωσφορικά. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν ONJ. Σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας πτελαίων-πτελαίων. Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας πτελαίων-πτελαίων (PPES). Όταν το PPES είναι σοβαρό, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Πρέπει να γίνει ξανά έναρξη της καβοζαντινίβης με χαμηλότερη δόση όταν το PPES επιλυθεί σε βαθμό 1. Πρωτεϊνουρία. Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί πρωτεϊνουρία. Η πρωτεϊνική ούρων θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη διάρκεια της καβοζαντινίβης. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρωσικό σύνδρομο. Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εκκεφαλοπάθειας. Έχει παρατηρηθεί σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εκκεφαλοπάθειας (PRES) με την καβοζαντινίβη. Αυτό το σύνδρομο θα πρέπει να εξετάζεται σε κάθε ασθενή που εμφανίζει πολλαπλά συμπτώματα, όπως σπασμούς, πονοκεφάλους, οπτικές διαταραχές, σύγχυση ή αλλοιωμένη νοητική λειτουργία. Η θεραπεία με καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με PRES. Επιπλοκή του διαστήματος QT. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παράσχη του διαστήματος QT, σε ασθενείς που λαμβάνουν ανηραρμικά, ή σε ασθενείς με σχετική προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο, βροδυκαρδία, ή διαταραχές ηλεκτρολυτών. Όταν χρησιμοποιείται η καβοζαντινίβη, θα πρέπει να εξετάζεται η περιοδική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας του ΗΚΓ και των ηλεκτρολυτών (ασβέστιο, κάλιο και μαγνήσιο ορού). Δυσλιπιδαιμία του θυρεοειδούς. Συνιστάται βασική εργαστηριακή μέτρηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς σε όλους τους ασθενείς. Ασθενείς με προϋπάρχον υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν δυσλειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική. Μη φυσιολογικές τιμές βιοχημικών εργαστηριακών εξετάσεων. Η καβοζαντινίβη έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη φυσιολογικών τιμών ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένης της υπο- και της υπερκαλιαιμίας, της υπονατρημίας, της υποασβεσταιμίας, της υποπρωτεϊναιμίας). Συνιστάται η παρακολούθηση των βιοχημικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη και η εισαγωγή κατάλληλης θεραπείας αντικατάστασης σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική, εάν απαιτείται. Περιπτώσεις ηπατικής εκκεφαλοπάθειας σε ασθενείς με HCC μπορεί να αποδοθούν στην ανάπτυξη ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Η διακοπή ή μείωση της δόσης ή η οριστική διακοπή της χορήγησης καβοζαντινίβης θα πρέπει να εξετάζεται σε περίπτωση επίμονων ή επαναλαμβανόμενων σημαντικών διαταραχών (βλ. Πίνακα 1). Επαγωγείς και αναστολείς CYP3A4. Η καβοζαντινίβη είναι υπόστρωμα CYP3A4. Η συγχρόνηση καβοζαντινίβης με τον ισχυρό αναστολέα CYP3A4, την κετοконаζόλη, είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση της έκθεσης καβοζαντινίβης στο πλάσμα. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση καβοζαντινίβης με φάρμακα που είναι ισχυροί αναστολείς CYP3A4. Η συγχρόνηση καβοζαντινίβης με τον ισχυρό επαγωγέα CYP3A4, τη ριφαμπικίνη, είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση της έκθεσης καβοζαντινίβης στο πλάσμα. Συνεπώς, πρέπει να αποφευχθεί η χρόνια χορήγηση των φαρμάκων που είναι ισχυροί επαγωγείς CYP3A4 με την καβοζαντινίβη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5). Υπόστρωμα Ρ-γλυκοπρωτείνης. Η



καρδιοαντιβίη ήταν ένας αναστολέας ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ), αλλά όχι υπόπρωμα, των δραστηριοτήτων μεταφοράς P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) σε δικατευθυντικό σύστημα προσδιορισμού χρησιμοποιώντας κύτταρα MDCK-MDR1. Συνεπώς, η καρβοαντιβίη μπορεί να έχει την ικανότητα να αυξάνει τις συγκεντρώσεις συγχρησιμοποιούμενων υποπρωμάτων P-gp στο πλάσμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιηθούν όσον αφορά τη λήψη υποστρώματος P-gp (π.χ. φεζοφενιδίνη, αλσικαρίνη, αμπρισεντάνη, ετεζιλική δαβιγατράνη, διγοξίνη, κολχικίνη, μαρβαρόλη, ποσοκοναζόλη, ρανολαζίνη, σαζαγλιπτίνη, επαλιμπτίνη, ταλιναλόλη, τολλαπάνη) ενώ λαμβάνουν καρβοαντιβίη (βλ. παράγραφο 4.5). **Αναστολέας MRP2**, Η χορήγηση αναστολέων MRP2 μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των συγκεντρώσεων της καρβοαντιβίης στο πλάσμα. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MRP2 (π.χ. κυκλοσπορίνη, εφεβρινόλη, ετρισταβίνη) θα πρέπει να προεγγύζεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5). **Προαδοπίτινες που σχετίζονται με έκδοχο**, Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, με Lapp ανεπάρκεια λακτάσης ή με διαταραχόμενη γλυκόζη-γαλακτόζη δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο. **4.8 Αντιβιωματικές ενέργειες**, **Καρβοαντιβίη ως μονοθεραπεία**, **Περίληψη του προφίλ ασφαλείας**, Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον πληθυσμό RCC ( $\geq 1\%$  συχνότητα) είναι το κοιλιακό άλγος, η διάρροια, η ναυτία, η υπέρταση, η εμβόλη, η υπονατριαιμία, η πνευμονική εμβόλη, ο έμετος, η αφυδάτωση, η κόπωση, η εξασθένιση, η μειωμένη όρεξη, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η ζάλη, η υπομαγνησιαμία και το σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων (PPES). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιασδήποτε συχνότητας (που εμφανίζονται σε τουλάχιστον 25% των ασθενών) στον πληθυσμό RCC περιλαμβάνουν διάρροια, κόπωση, ναυτία, μειωμένη όρεξη, PPES, υπέρταση, μειωμένο βάρος, έμετο, δυσγευσία, δυσκολία κατά και αυξημένη AST. Υπέρταση παρατηρήθηκε πιο συχνά στον πληθυσμό με RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (67%) σε σύγκριση με ασθενείς με RCC μετά από προηγούμενη στοχευόμενη θεραπεία με VEGF (37%). Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον πληθυσμό του HCC ( $\geq 1\%$  συχνότητα) είναι η ηπατική εκκεφαλοπάθεια, η εξασθένιση, η κόπωση, το PPES, η διάρροια, η υπονατριαιμία, ο έμετος, το κοιλιακό άλγος και η θρομβοπενία. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις οποιασδήποτε βαθμού (που παρουσιάστηκαν σε τουλάχιστον 25% των ασθενών) στον πληθυσμό HCC περιλάμβαναν διάρροια, μειωμένη όρεξη, PPES, κόπωση, ναυτία υπέρταση και έμετο. **Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μορφή πινάκων**, Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν σε κλινικές μελέτες με καρβοαντιβίη ως μονοθεραπεία ή αναφέρθηκαν με τη χρήση καρβοαντιβίης μετά την κυκλοφορία της αναφέρονται στον Πίνακα 2, σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος και τη συχνότητα κατά MedDRA. Οι συχνότητες βασίζονται σε όλους τους βαθμούς και ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ) όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων (ADRs) που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ή σε χρήση μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με καρβοαντιβίη ως μονοθεραπεία**. Λοιμώξεις και παραιοψύσεις. **Πολύ συχνές**: απόστημα. Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμφικού συστήματος. **Πολύ συχνές**: ανομία, θρομβοπενία<sup>α</sup>. **Συχνές**: ουδετεροπενία<sup>α</sup>, λεμφοπενία<sup>α</sup>. Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος. **Πολύ συχνές**: υποθυρεοειδισμός<sup>α</sup>, διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης. **Πολύ συχνές**: μειωμένη όρεξη, υπομαγνησιαμία<sup>α</sup>, υποκαλιαιμία<sup>α</sup>, υποαλβουμιναιμία<sup>α</sup>. **Συχνές**: αφυδάτωση, υποφωσφαταιμία<sup>α</sup>, υπονατριαιμία<sup>α</sup>, υποασβεσταιμία<sup>α</sup>, υπερκαλιαιμία<sup>α</sup>, υπερχοληρυθριναιμία<sup>α</sup>, υπεργλυκαιμία<sup>α</sup>, υπογλυκαιμία<sup>α</sup>. Διαταραχές του νευρικού συστήματος. **Πολύ συχνές**: δυσγευσία, κεφαλαλγία, ζάλη. **Συχνές**: περιφερική νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της αισθητικής). **Όχι συχνές**: σπασμοί. **Μη γνωστές**: αγγεακό εκκεφαλικό επεισόδιο. Διαταραχές του ωτός και του λαβυρινθίου. **Συχνές**: εμβόλες. Καρδιακές διαταραχές. **Μη γνωστές**: έμφραγμα μυοκαρδίου. Αγγειακές διαταραχές. **Πολύ συχνές**: υπέρταση<sup>α</sup>, αιμορραγία<sup>α</sup>. **Συχνές**: εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, φλεβική θρόμβωση, αρτηριακή θρόμβωση. **Μη γνωστές**: ανeurίσματα και αρτηριακό διαχωρισμό. Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου. **Πολύ συχνές**: δυσπνοία, δύσπνοια, βήχας. **Συχνές**: πνευμονική εμβόλη. Διαταραχές του γαστρεντερικού. **Πολύ συχνές**: διάρροια<sup>α</sup>, ναυτία, έμετος, στοματίτιδα, δυσκολία κατά, κοιλιακό άλγος<sup>α</sup>, δυσπεψία, άλγος άνω κοιλίας. **Συχνές**: γαστρεντερική διάτρηση<sup>α</sup>, σπυρίγιο<sup>α</sup>, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αιμορροϊδες στοματικό άλγος, ξηροστομία, δυσφαγία, γλωσσοδυσμία. **Όχι συχνές**: παγκρεατίτιδα. Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων. **Συχνές**: ηπατική εκκεφαλοπάθεια<sup>α</sup>, χολοστατική ηπατίτιδα. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού. **Πολύ συχνές**: σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων (PPES), εξάνθημα<sup>α</sup>. **Συχνές**: κνησμός, αλωπεκία, ξηροδερμία, ερυθρίτιδα υπό μορφή ακμής, αλλαγή χρώματος μαλλιών, υπερκεράτωση. Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού. **Πολύ συχνές**: πόνος στα άκρα. **Συχνές**: μυικοί σπασμοί, αρθραλγία. **Όχι συχνές**: οστεονέκρωση της γνάθου. Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών. **Συχνές**: πρωτεϊνουρία. Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης. **Πολύ συχνές**: κόπωση, φλεγμονή των βλενογόνων, εξασθένιση, περιφερικό οίδημα. Παρακλινικές εξετάσεις<sup>α</sup>. **Πολύ συχνές**: μειωμένο βάρος, αυξημένη ALT ορού, αυξημένη AST. **Συχνές**: ALP ορού αυξημένη, αυξημένη GGT, αυξημένη κρεατινίνη αίματος<sup>α</sup>, αυξημένη αμιλάση, αυξημένη λιπάση<sup>α</sup>, αυξημένη χοληστερόλη αίματος, αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος<sup>α</sup>. Κακώσεις, δηλητηρίασεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών. **Όχι συχνές**: επιπλοκές τραυμάτων<sup>α</sup>. <sup>α</sup>Βλέπε ενότητα 4.8 Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών για περαιτέρω χαρακτηρισμό. Οι ακόλουθοι όροι έχουν συνδυαστεί, προκειμένου να προκύψει η κατάλληλη κατηγοριοποίηση συχνότητας: <sup>α</sup>Μειωμένες αιματολογικές παράμετροι: Λεμφοπενία και μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων. Ουδετεροπενία και μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων. Θρομβοπενία και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων. <sup>β</sup>Μειωμένες βιοχημικές παράμετροι: Υποαλβουμιναιμία και μειωμένη αλβουμίνη αίματος. Υποασβεσταιμία και μειωμένο ασβεστό αίματος. Υπογλυκαιμία και μειωμένη γλυκόζη αίματος. Υποκαλιαιμία και μειωμένο κάλιο αίματος. Υπομαγνησιαμία και μειωμένο μαγνήσιο αίματος. Υπονατριαιμία και μειωμένο νάτριο αίματος. Υποφωσφαταιμία και μειωμένος φώσφορος αίματος. <sup>γ</sup>Αυξημένες βιοχημικές παράμετροι: Αυξημένη χοληστερόλη αίματος και υπερχοληστερολαιμία. Υπερχοληρυθριναιμία και αυξημένη χοληρυθρίνη αίματος. Υπεργλυκαιμία και αυξημένη γλυκόζη αίματος. Υποθυρεοειδισμός και αυξημένη ορμόνη διέγερσης του θυρεοειδούς στο αίμα. Υπερκαλιαιμία και αυξημένο κάλιο αίματος. Αυξημένα τριγλυκερίδια και Υπερτριγλυκεριδαιμία. <sup>δ</sup>Κοιλιακό άλγος, κοιλιακή δυσφορία, κοιλιακό άλγος στην άνω κοιλία και κοιλιακό άλγος στην κάτω κοιλία. <sup>ε</sup>Υπέρταση και αυξημένη αρτηριακή πίεση. Διαταραγμένη επίπλευση και επιπλοκή στο σημείο τήσης. **Η καρβοαντιβίη σε συνδυασμό με νιβολομμάτη σε πρώτης-γραμμής προχωρημένο RCC**, **Περίληψη του προφίλ ασφαλείας**, Όταν η καρβοαντιβίη χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολομμάτη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολομμάτης πριν από την έναρξη της θεραπείας. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το προφίλ ασφαλείας της μονοθεραπείας με νιβολομμάτη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολομμάτης. Στο σύνολο δεδομένων της καρβοαντιβίης 40 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με νιβολομμάτη 240 mg κάθε δύο εβδομάδες στο RCC (n=320), με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 16 μηνών, οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 1\%$  επίπτωση) ήταν διάρροια, πνευμονίτιδα, πνευμονική εμβόλη, πνευμονία, υπονατριαιμία, πυρετός, ανεπάρκεια των υπερφιδίων, έμετος, αφυδάτωση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 25\%$ ) ήταν διάρροια, κόπωση, σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων, στοματίτιδα, μυοσκελετικός πόνος, υπέρταση, εξάνθημα, υποθυρεοειδισμός, μείωση όρεξης, ναυτία, κοιλιακό άλγος. Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιες έως μέτριες (Βαθμός 1 ή 2). **Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών**, Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν στην κλινική μελέτη της καρβοαντιβίης σε συνδυασμό με νιβολομμάτη αναφέρονται στον Πίνακα 3, σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος και τη συχνότητα κατά MedDRA. Οι συχνότητες βασίζονται σε όλους τους βαθμούς και ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ) όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες με καρβοαντιβίη σε συνδυασμό με νιβολομμάτη**. Λοιμώξεις και παραιοψύσεις. **Πολύ συχνές**: λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. **Συχνές**: πνευμονία. Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμφικού συστήματος. **Συχνές**: ημσινοφιλία. Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος. **Συχνές**: υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης). **Όχι συχνές**: σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση υπερευαισθησίας. Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος. **Πολύ συχνές**: υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός. **Συχνές**: επιπεφυκίτιδα ανεπάρκεια. **Όχι συχνές**: υποσιτιτιδα, θυρεοειδίτιδα. Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης. **Πολύ συχνές**: μειωμένη όρεξη. **Συχνές**: αφυδάτωση. Διαταραχές του νευρικού συστήματος. **Πολύ συχνές**: δυσγευσία, ζάλη, κεφαλαλγία. **Συχνές**: περιφερική νευροπάθεια. **Όχι συχνές**: αυτάνωση εκκεφαλικό επεισόδιο, σύνδρομο Guillain-Barré<sup>α</sup>, μασθενικό σύνδρομο. Διαταραχές του ωτός και του λαβυρινθίου. **Όχι συχνές**: εμβόλες. Οφθαλμικές διαταραχές. **Συχνές**: ξηροφθαλμία, θαμπί όραση. **Όχι συχνές**: γαυσιοειδίτιδα. Καρδιακές διαταραχές. **Συχνές**: κοιλιακή μαρμαρυγή, ταχυκαρδία. **Όχι συχνές**: μυοκαρδίτιδα. Αγγειακές διαταραχές. **Πολύ συχνές**: υπέρταση. **Συχνές**: θρόμβωση<sup>α</sup>. Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου. **Πολύ συχνές**: δυσπνοία, δύσπνοια, βήχας. **Συχνές**: πνευμονίτιδα, πνευμονική εμβόλη, επίσταξη, υπεζωκοτική συλλογή. Διαταραχές του γαστρεντερικού. **Πολύ συχνές**: διάρροια, έμετος, ναυτία, δυσκολία κατά, στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία. **Συχνές**: κοιλίτιδα, γαστρίτιδα, άλγος του στόματος/ξηροστομία, αιμορροϊδες. **Όχι συχνές**: παγκρεατίτιδα, διάτρηση λεπτού εντέρου, γλωσσοδυσμία. Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων. **Συχνές**: ηπατίτιδα. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού. **Πολύ συχνές**: σύνδρομο παλαμο-πελματικής ερυθροδυσαισθησίας, εξάνθημα<sup>α</sup>, κνησμός. **Συχνές**: αλωπεκία, ξηροδερμία, ερυθρίτιδα, αλλαγή χρώματος τριχών. **Όχι συχνές**: ψωρίαση, κνίδωση. Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού. **Πολύ συχνές**: μυοσκελετικός πόνος<sup>α</sup>, αρθραλγία, μυικοί σπασμοί. **Συχνές**: αρθρίτιδα. **Όχι συχνές**: μυοπάθεια, οστεονέκρωση της γνάθου, σπυρίγιο. Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών. **Πολύ συχνές**: πρωτεϊνουρία. **Συχνές**: νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική βλάβη. **Όχι συχνές**: νεφρίτιδα. Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης. **Πολύ συχνές**: κόπωση, πυρετός, οίδημα. **Συχνές**: άλγος, θωρακικό άλγος. Παρακλινικές εξετάσεις<sup>α</sup>. **Πολύ συχνές**: αυξημένη ALT, αυξημένη AST, υποφωσφαταιμία, υποασβεσταιμία, υπομαγνησιαμία, υπονατριαιμία, υπεργλυκαιμία, λεμφοπενία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αυξημένη λιπάση, αυξημένη αμιλάση, θρομβοπενία, αυξημένη κρεατινίνη, ανομία, λευκοπενία, υπερκαλιαιμία, ουδετεροπενία, υπερτασσοειδισμός, υπογλυκαιμία, υποκαλιαιμία, αυξημένη ολική χοληρυθρίνη, υπερμαγνησιαμία, υπερνατριαιμία, μειωμένο σωματικό βάρος. **Συχνές**: αυξημένη χοληστερόλη αίματος, υπερτριγλυκεριδαιμία. Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 μπορεί να μην αποδίδονται πλήρως μόνο στην καρβοαντιβίη, αλλά ενδέχεται να επιτελούνται της συνεισφορά της τοξικότητας νόσου ή από τη νιβολομμάτη που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό. <sup>α</sup> Η θρόμβωση είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει θρόμβωση της πυλίας φλέβας, θρόμβωση της πνευμονικής φλέβας, πνευμονική θρόμβωση, αρτηριακή θρόμβωση, αρτηριακή θρόμβωση, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, θρόμβωση της πυελικής φλέβας, θρόμβωση της κοιλίας φλέβας, φλεβική θρόμβωση, φλεβική θρόμβωση άκρου. <sup>β</sup> Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες περιπτώσεις. <sup>γ</sup> Το εξάνθημα είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει τη δερματίτιδα, την ομοιάζουσα με ακμή δερματίτιδα, την πομφολυγώδη δερματίτιδα, το αποφολιδωτικό εξάνθημα, το ερυθρηματώδες εξάνθημα, το θυλακώδες εξάνθημα, το κηλιδώδες



εξάνθημα, το κηλιδωλατιώδες εξάνθημα, το βλατιδώδες εξάνθημα, το κνημοώδες εξάνθημα και το φαρμακευτικό εξάνθημα. <sup>4</sup> Ο μωσσελεκτικός πόνος είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει την οσφυαλγία, τον οστικό πόνο, το μωσσελεκτικό θωρακικό άλγος, τη μωσσελεκτική δυσφορία, τη μυαλγία, την αυχαλγία, το άλγος στα άκρα, το άλγος οστιοδυσλκτικής στήλης. <sup>5</sup> Οι συχνότητες των εργαστηριακών όρων αντιπροσωπεύουν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν επίδειξη στις εργαστηριακές μετρήσεις σε σχέση με την έναρξη της μελέτης με εξαίρεση το μωσσελεκτικό άλγος, την αυξημένη χοληστερόλη αίματος και την υπερτριγλυκεριδαμία. **Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.** Τα δεδομένα για διαφορετικές αντιδράσεις βασίζονται σε ασθενείς που λάμβαναν CABOMETYX 60 mg μία φορά ημερησίως από το στόμα ως μονοθεραπεία στις βασικές μελέτες στο RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF και σε RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία και στο HCC μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία ή σε ασθενείς που έλαβαν CABOMETYX 40 mg μία φορά ημερησίως από το στόμα σε συνδυασμό με νιβολουμπίτη σε πρώτης-γραμμής προχωρημένο RCC (παράγραφος 5.1). **Γαστροεντερική (ΓΕ) διάρροια (βλ. παράγραφο 4.4).** Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), αναφέρθηκαν ΓΕ διαρρήσεις στο 0,9% (3/331) των ασθενών με RCC που έλαβαν καβοζαντινίβη. Τα συμβάντα ήταν Βαθμού 2 ή 3. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 10,0 εβδομάδες. Μοιραίες διαρρήσεις εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα για την καβοζαντινίβη. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), αναφέρθηκαν ΓΕ διαρρήσεις στο 2,6% (2/78) των ασθενών με RCC που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Τα συμβάντα ήταν Βαθμού 4 και 5. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκαν διαρρήσεις ΓΕ στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (4/467). Όλα τα συμβάντα ήταν Βαθμού 3 ή 4. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 5,9 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με νιβολουμπίτη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER) η συχνότητα εμφάνισης διαρρήσεων του γαστροεντερικού σωλήνα ήταν 1,3% (4/320) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία. Ένα συμβάν ήταν ο βαθμού 3, δύο συμβάντα ήταν βαθμού 4 και ένα συμβάν ήταν βαθμού 5 (θανάτος). Στο κλινικό πρόγραμμα της καβοζαντινίβης εκδηλώθηκαν θανατηφόρες διαρρήσεις. **Ηπατική ενγκεφαλοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4).** Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική ενγκεφαλοπάθεια (ηπατική ενγκεφαλοπάθεια, ενγκεφαλοπάθεια, υπερμυϊμιασική ενγκεφαλοπάθεια) αναφέρθηκε στο 5,6% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (26/467). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν σε ποσοστό 2,8% και ένα συμβάν (0,2%) Βαθμού 5. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 5,9 εβδομάδες. Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις ηπατικής ενγκεφαλοπάθειας στις μελέτες RCC (METEOR, CABOSUN, CA2099ER). **Διάρροια (βλ. παράγραφο 4.4).** Στη μελέτη RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), η διάρροια αναφέρθηκε στο 74% των ασθενών με RCC που έλαβαν καβοζαντινίβη (245/331). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 11%. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 4,9 εβδομάδες. Στη μελέτη RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), η διάρροια αναφέρθηκε στο 73% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (57/78). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 10%. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η διάρροια αναφέρθηκε στο 54% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (251/467). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 9,9%. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης όλων των συμβάντων ήταν 4,1 εβδομάδες. Η διάρροια οδήγησε σε τροποποιημένες δόσεις, διακοπή και οριστική διακοπή σε 84/467 (18%), 69/467 (15%) και 5/467 (1%) των ασθενών, αντίστοιχα. Σε συνδυασμό με νιβολουμπίτη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER), η επίπτωση διάρροιας αναφέρθηκε στο 64,7% (207/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία, συμβάντα Βαθμού 3-4 σε 8,4% (27/320). Ο μέσος χρόνος για την έναρξη όλων των συμβάντων ήταν 12,9 εβδομάδες. Καθυστερητή ή μείωση της δόσης συνέβη στο 26,3% (84/320) και διακοπή στο 2,2% (7/320) των ασθενών με διάρροια, αντίστοιχα. **Συρίγγια (βλ. παράγραφο 4.4).** Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), τα συρίγγια αναφέρθηκαν στο 1,2% (4/331) των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη και περιλάμβαναν πρακτικά συρίγγια στο 0,6% (2/331) των ασθενών που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Ένα συμβάν ήταν Βαθμού 3 και τα υπόλοιπα ήταν Βαθμού 2. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 30,3 εβδομάδες. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις με συρίγγια. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), τα συρίγγια αναφέρθηκαν σε 1,5% (7/467) των ασθενών με HCC. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 14 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με νιβολουμπίτη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER) η συχνότητα εμφάνισης συρίγγιου αναφέρθηκε στο 0,9% (3/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία και η σοβαρότητα ήταν Βαθμού 1. Θανατηφόρα συρίγγια εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα της καβοζαντινίβης. **Αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4).** Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), το ποσοστό εμφάνισης συμβάντων σοβαρής αιμορραγίας (Βαθμού  $\geq 3$ ) ήταν 2,1% (7/331) σε ασθενείς με RCC που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 20,9 εβδομάδες. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), το ποσοστό εμφάνισης συμβάντων σοβαρής αιμορραγίας (Βαθμού  $\geq 3$ ) ήταν 5,1% (4/78) σε ασθενείς με RCC που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων (Βαθμού  $\geq 3$ ) ήταν 7,3% στους ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη (34/467). Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 9,1 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με νιβολουμπίτη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER) η συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας  $\geq$  Βαθμού 3 ήταν στο 1,9% (6/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία. Θανατηφόρες αιμορραγίες εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα για την καβοζαντινίβη. **Σύνδρομο οπίσθιας ανατοξίνωσης ενγκεφαλοπάθειας (PRES) (βλ. παράγραφο 4.4).** Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά PRES στις μελέτες METEOR ή CABOSUN ή CA2099ER ή CELESTIAL, όμως έχει αναφερθεί PRES σπάνια σε άλλες κλινικές δοκιμές (σε 2/4872 άτομα, 0,04%). **Αυξημένα ηπατικά ένζυμα κατά τη χορήγηση της καβοζαντινίβης σε συνδυασμό με νιβολουμπίτη στο RCC.** Σε μία κλινική μελέτη ασθενών με RCC οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και έλαβαν καβοζαντινίβη σε συνδυασμό με νιβολουμπίτη, παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση Βαθμού 3 και 4 αυξημένης ALT (10,1%) και αυξημένης AST (8,2%) σε σχέση με τη μονοθεραπεία με καβοζαντινίβη στους ασθενείς με προχωρημένο RCC (η ALT αυξήθηκε κατά 3,6% και η AST αυξήθηκε κατά 3,3% στη μελέτη METEOR). Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση της Βαθμού  $> 2$  αύξησης της ALT ή της AST ήταν 10,1 μήνες εφόσον  $> 2$  έως 106,6 εβδομάδες,  $n = 85$ ). Στους ασθενείς με Βαθμού  $\geq 2$  αύξηση της ALT ή της AST, οι αυξήσεις υποχώρησαν στους Βαθμούς 0-1 σε 91% με διάμεσο χρόνο έως την αποκατάσταση 2,29 εβδομάδες (εύρος: 0,4 έως 108,1 εβδομάδες). Μεταξύ των 45 ασθενών με Βαθμού  $\geq 2$  αύξηση της ALT ή της AST στους οποίους έγινε επαναπρόκληση με καβοζαντινίβη ( $n = 10$ ) ή με νιβολουμπίτη ( $n = 10$ ) μεμονωμένα ή και με τα δύο ( $n = 25$ ), επανεμφάνιση αυξημένης ALT ή AST Βαθμού  $\geq 2$  σημειώθηκε σε 4 ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη, σε 3 ασθενείς που έλαβαν νιβολουμπίτη και 8 ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη και νιβολουμπίτη μαζί. **Υποθυρεοειδισμός.** Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 21% (68/331). Στη μελέτη RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 23% (18/78) σε ασθενείς με RCC που έλαβαν θεραπεία με καβοζαντινίβη. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 8,1% (38/467) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καβοζαντινίβη και τα συμβάντα Βαθμού 3 σε 0,4% (2/467). Σε συνδυασμό με νιβολουμπίτη σε προχωρημένο RCC στη θεραπεία πρώτης γραμμής (CA2099ER), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 35,6% (114/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης φέροντος-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που περιγράφεται στο Παράρτημα V. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος.** Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ.** Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Γαλλία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ.** CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. EU/1/16/1136/002. CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. EU/1/16/1136/004. CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. EU/1/16/1136/006. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ.** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Σεπτεμβρίου 2016. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Μαρτίου 2021. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ.** Λεπτομέρειες πληροφοριών για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

**ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΕ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ ΑΠΟ ΕΙΔΙΚΟ ΓΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ**

9 CABO-A/MAY 2021

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και  
Αναφέρετε  
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για  
ΟΛΑ τα φάρμακα  
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Δ.Τ.Φ.: 22/12/2020

CABOMETYX 20MG Τ.Π.: 4755,63€

CABOMETYX 40MG Τ.Π.: 4755,63€

CABOMETYX 60MG Τ.Π.: 4755,63€

 **IPSEN**  
Innovation for patient care

IPSEN MON. ΕΠΙΕ

ΑΓΙΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ 63 174 56 ΑΛΙΜΟΣ, ΑΘΗΝΑ

ΤΗΛ: 210 9843324, 210 9858930, FAX: 210 9887911

E-mail: [ipsenepe@ipseen.com](mailto:ipsenepe@ipseen.com), <http://www.ipseen.gr>

Τηλέφωνο φαρμακοεπαγρύπνησης: 210 9843324, 210 9858930



ZARZIO

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε  
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για  
ΟΛΑ τα φάρμακα  
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Προωθείται από την εταιρεία:



**DEMO** ABEE  
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ