

Οργάνωση:

Ελληνική Εταιρεία Ερεύνης του Καρκίνου  
Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας - Χημειοθεραπείας, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»

Υπό την αιγίδα:



Ιατρικός Σύλλογος Θεσσαλονίκης



13<sup>ο</sup>

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ

# Κλινικής Ογκολογίας

05-06 Νοεμβρίου 2021

Ξενοδοχείο Porto Palace

Θεσσαλονίκη

Θα χορηγηθούν 16 Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD)



# 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>

 **CABOMETYX<sup>®</sup>**  
(cabozantinib) tablets  
**+ NIVOLUMAB**

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 ( 25,26,27,28,29 )

1.Cabometyx Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος

NOW EMA APPROVED



# 13<sup>ο</sup>

## ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ Κλινικής Ογκολογίας

### ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ

Είναι μεγάλη η χαρά και η συγκίνησή μας που αξιωθήκαμε και φέτος να προγραμματίσουμε το Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Κλινικής Ογκολογίας που οργανώνει το Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας-Χημειοθεραπείας του Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο» από το 2000. Θεωρείται γνωστό ότι είναι από τα πιο παλιά Ελληνικά Ογκολογικά Συνέδρια, έχει δοκιμαστεί στο χρόνο, έχει συνεισφέρει τα μέγιστα στην ενημέρωση και μετεκπαίδευση δεκάδων Επιστημόνων που ασχολούνται με τον Καρκίνο και «κουβαλάει» βαριές μνήμες από παρουσίες λαμπρών Επιστημόνων, φίλων και συνοδοιπόρων με τους οποίους χρόνια τώρα δοκιμαζόμαστε στην προσπάθεια συνεχούς αναβάθμισης της Επιστήμης μας.

Το Σεμινάριο μας βρίσκεται για δεύτερη χρονιά «λαβωμένους» από την πανδημία Covid-19. Αν και θα υπάρχει η δυνατότητα διαδικτυακής παρουσίας, εντούτοις όλοι είναι καλεσμένοι να παρευρεθούν στις εκδηλώσεις του Σεμιναρίου στη Θεσσαλονίκη. Η πανδημία μας αποτρέπει να οργανώσουμε άλλες παράλληλες δραστηριότητες με κυριότερη την Έκθεση Φωτογραφίας, που τόσο αγαπήθηκε από όλους τους Παθολόγους Ογκολόγους. Θα έχουμε, όμως, την Ομάδα Νέων Ογκολόγων (ΟΝΕΟ), που με τον ενθουσιασμό και τη φιλομάθεια που τους διακρίνει, πιστεύουμε ακράδαντα ότι θα αναβαθμίσουν και θα εμπλουτίσουν το Επιστημονικό Πρόγραμμα του Σεμιναρίου.

Τα χρόνια περνάνε, νέοι άνθρωποι εισέρχονται στην «παρέα» της Ογκολογίας, η σοφία των παλιών συσσωρεύεται, πολλά θέματα της ειδικότητάς μας αμφισβητούνται ή καταρρέουν, άλλα αναδύονται, νέες γνώσεις προκαλούν την επιστημονική μας σκέψη, καινούργιες εφαρμογές ζητούν χώρο για να ανανεώσουν την ογκολογική πρακτική μας. Είναι τόσα πολλά που λαμβάνουν χώρα σε μια Επιστημονική εκδήλωση. Αξίζει λοιπόν τον κόπο να αναδειχθούν και να συζητηθούν στο 13<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Κλινικής Ογκολογίας που γίνεται στη Θεσσαλονίκη στις 5-6 Νοεμβρίου 2021 στο Porto Palace Hotel.

Ο Πρόεδρος της Οργανωτικής Επιτροπής

Δρ Χαράλαμπος Ανδρέαδης





# pelgraz<sup>®</sup>

pegfilgrastim

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

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

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)

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



# 13<sup>ο</sup>

## ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ Κλινικής Ογκολογίας

### ΕΠΙΤΡΟΠΕΣ

#### Οργανωτική Επιτροπή

**Πρόεδρος:** Χαράλαμπος Ανδρεάδης

**Μέλη:** Άννα Ανδρεάδου  
Ευθαλία Λάλλα  
Αγγελική Φωταρέλλη

#### Επιστημονική Επιτροπή

**Πρόεδροι:** Χαράλαμπος Ανδρεάδης  
Ευθαλία Λάλλα

**Γραμματείς:** Άννα Ανδρεάδου  
Αγγελική Φωταρέλλη

**Μέλη:** Σουζάνα Ανίσογλου  
Γεώργιος Ευθυμίουπουλος  
Ροδονίκη Ιωσηφίδου  
Ελένη Καρόγλου  
Δημήτριος Κασαράκης  
Αναστασία Κιζιρίδου  
Χρήστος Λαφάρας  
Δήμητρα Μαρκάλα  
Μαρία Μίξιου  
Θεόδωρος Μπισχινιώτης  
Αναστάσιος Μπούτης  
Περσεφόνη Ξηρού  
Πάυλος Παπακοτούλας  
Σουλτάνα Σκευούδη  
Δημήτριος Τζιλβές  
Μάρθα Χαραλαμπίδου  
Βασιλική Χατζηπαυλίδου



**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.

OGI-2021-0034\_GR



**DEMO ΑΒΕΕ**  
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

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



# 13<sup>ο</sup>

# ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ Κλινικής Ογκολογίας

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ **05** Νοεμβρίου

2021

<b>10:00-12:00</b>	<b>Στρογγυλό τραπέζι ONEO</b> Προεδρείο: <b>Μ. Νικολάου, Α. Καντζιούρα</b>	
10:00-10:30	HER2 θετικός καρκίνος του στομάχου. Σχολιαστής: <b>Μ. Καπαρέλου</b>	<b>Ε. Καρατράσογλου</b>
10:30-11:00	Γυναικολογικός καρκίνος με BRCA μετάλλαξη. Σχολιαστής: <b>Κ. Ευθυμιάδης</b>	<b>Ε. Μπλέκα</b>
11:00-11:30	Καρκίνος του πνεύμονα με HER2 μετάλλαξη. Σχολιαστής: <b>Κ. Λόγια</b>	<b>Π. Καραδαγλής</b>
11:30-12:00	Καρκίνος παχέος εντέρου με BRAF μετάλλαξη. Σχολιαστής: <b>Ε. Καραμητρούσης</b>	<b>Α. Κουλούρης</b>
<b>12:00-12:15</b>	<b>Διάλειμμα</b>	
<b>12:15-14:15</b>	<b>Διαλέξεις</b>	
12:15-12:45	Προεδρείο: <b>Χ. Πανόπουλος</b> Η αναδυόμενη αξία του Oncotype στην προεγχειρητική αντιμετώπιση του καρκίνου μαστού. Σχολιαστής: <b>Ι. Κοραντζής</b>	<b>Γ. Νασιούλας</b>
12:45-13:15	Προεδρείο: <b>Α. Κυριαζόγλου</b> Συμβουλευτική γενετική στην πρόληψη και θεραπεία του κληρονομικού καρκίνου του μαστού: πέρα από μεταλλάξεις BRCA1/2.	<b>Ε. Φούντζηλα</b>
13:15-13:45	Προεδρείο: <b>D. Mauri</b> Οι νέοι ορίζοντες στον καρκίνο του οισοφάγου.	<b>Δ. Μολυβά</b>
13:45-14:15	Προεδρείο: <b>Ι. Ξανθάκης</b> Θεραπευτικοί αλγόριθμοι στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.	<b>Γ. Δουγανιώτης</b>
<b>14:15-15:30</b>	<b>Μεσημβρινή διακοπή</b>	
<b>15:30-17:00</b>	<b>Καρκίνος ουροποιητικού</b> Προεδρείο: <b>Δ. Κασαράκης, Α. Μπούτης, Α. Βαγιωνάς</b>	
15:30-16:00	Νεότερα δεδομένα στον μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη.	<b>Α. Ανδρεάδου</b>
16:00-16:30	Μεταστατικός καρκίνος του προστάτη: νεότερες εξατομικευμένες επιλογές με PARP αναστολείς.	<b>Sponsored by  astellas</b>
16:30-17:00	State of the art στον μεταστατικό καρκίνο του νεφρού.	<b>Z. Ζαφειρίου</b> <b>Sponsored by  MSD</b> <small>INVENTING FOR LIFE</small>
<b>17:00-17:30</b>	<b>Διάλειμμα</b>	<b>Λ. Κοντοβίνης</b>





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

**SANDOZ** A Novartis  
Division

KAK: Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Αυστρία





# 13<sup>ο</sup>

## ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ Κλινικής Ογκολογίας

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ **05** Νοεμβρίου

2 0 2 1

### 17:30-18:30 **Μελάνωμα**

Προεδρείο: **Χ. Εμμανουηλίδης, Γ. Ράλλης**

17:30-18:00 Μακροχρόνια δεδομένα των στοχευμένων θεραπευτικών επιλογών για το πρώιμο μελάνωμα και παραμένοντα ερωτήματα.

**Α. Φωταρέλλη**

Sponsored by  **NOVARTIS**

18:00-18:30 Νέοτερα δεδομένα στη θεραπεία των ασθενών με μεταστατικό μελάνωμα που φέρουν μετάλλαξη BRAF V600.

**Α. Λασκαράκης**

Sponsored by



**Pierre Fabre**  
FARMAKA S.A.

### 18:30-20:00 **Καρκίνος πνεύμονα**

Προεδρείο: **Π. Παπακοτούλας, Ε. Σαμαντάς, Α. Κιζιρίδου**

18:30-19:00 Ο ρόλος του παθολογοανατόμου στην εποχή των ραγδαίων εξελίξεων του ΜΜΚΠ.

**Π. Ξηρού**

19:00-19:30 Κλινικοί και βιολογικοί προγνωστικοί/προβλεπτικοί παράγοντες στην επιλογή του θεραπευτικού πρωτοκόλλου στον προχωρημένο ΜΜΚΠ (χωρίς οδηγούς γονιδιακές μεταλλάξεις).

**Ι. Μούντζιος**

19:30-20:00 Εθνικό Σχέδιο Δράσης για τον καρκίνο του πνεύμονα στην Ελλάδα.

**Σ. Αγγελάκη**

### 20:00-21:30 **Τελετή Έναρξης**

Προεδρείο: **Χ. Ανδρεάδης, Ε. Λάλλα**

Χαιρετισμοί

Εναρκτήρια Ομιλία

Προεδρείο: **Π. Κοσμίδης, Α. Αρδαβάνης**

Οι προοπτικές της τεχνητής νοημοσύνης στην επεξεργασία απεικονιστικών δεδομένων καρκίνου.

**Κ. Μαριάς**

ΣΑΒΒΑΤΟ **06** Νοεμβρίου

2 0 2 1

### 09:30-11:30 **Καρκίνος μαστού**

Προεδρείο: **Γ. Συμπλιίδης, Ν. Διαμαντόπουλος**

09:30-10:00 Τεχνικές και βιολογικές παράμετροι που δυσκολεύουν περιορισμένες χειρουργικές παρεμβάσεις στον καρκίνο του μαστού.

**Ε. Καρυδά**

Προεδρείο: **Δ. Μαυρουδής, Ε. Σαλούστρος**

10:00-10:30 Τριπλά αρνητικός προχωρημένος καρκίνος μαστού: λύσεις στο αδιέξοδο.

**Η. Αθανασιάδης**

10:30-11:00 Ο σύγχρονος αλγόριθμος της ορμονοθεραπείας στον προχωρημένο ER+ καρκίνο μαστού.

**Ι. Μπουκοβίνας**

11:00-11:30 Εξελίξεις στον θεραπευτικό αλγόριθμο του HER2 θετικού μεταστατικού καρκίνου μαστού.

**Ε. Λάλλα**

Sponsored by  **AstraZeneca**

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

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



ΧΤΑΝΔΙ™, 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**

Η σύντομη ΠΧΠ του προϊόντος δημοσιεύεται στη σελίδα **24** του παρόντος εντύπου.

Για περαιτέρω πληροφορίες συμβουλευτείτε την ΠΧΠ που διατίθεται από την Astellas Pharmaceuticals AEBE, κατόπιν αιτήσεως.  
Νοσοκομιακή τιμή (Κουτί x 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία - 40 mg /TAB): €2.261,67

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

mHSPC: μεταστατικός ορμονοευσταθιστός καρκίνος του προστάτη, nmCRPC: μη μεταστατικός, ανθεκτικός στον ενουοχισμό, καρκίνος του προστάτη,  
mCRPC: μεταστατικός, ανθεκτικός στον ενουοχισμό καρκίνος του προστάτη

1. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος ΧΤΑΝΔΙ™, 2. Sternberg CH 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

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



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

**Xtandi™**  
enzalutamide



# 13<sup>ο</sup>

## ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ Κλινικής Ογκολογίας

ΣΑΒΒΑΤΟ

**06** Νοεμβρίου

2021

<b>11:30-12:00</b>	<b>Διάλειμμα</b>	
<b>12:00-14:00</b>	<b>Διαδραστικό τραπέζι - Καρκίνος μαστού</b> Προεδρείο: <b>Β. Μπαρμπούνης, Κ. Παπαζήσης</b> Ομιλητές: <b>Ε. Καρυδά, Ρ. Ιωσηφίδου, Μ. Χαραλαμπίδου, Μ. Τριχάς, Ε. Λάλλα, Ε. Τιμοθεάδου, Γ. Κεσίσης, Α. Αλεξόπουλος</b>	
<b>14:00-15:30</b>	<b>Μεσημβρινή διακοπή</b>	
<b>15:30-17:00</b>	<b>Διαλέξεις</b>	
15:30-16:00	Προεδρείο: <b>Β. Χατζηπαυλίδου</b> PET/CT - υβριδική απεικόνιση. Μελλοντικές εφαρμογές.	<b>Ε. Παναγιωτίδης</b>
16:00-16:30	Προεδρείο: <b>Χ. Ηλιοπούλου</b> Συνδυασμός ακτινοθεραπείας και ανοσοθεραπείας: θεωρητικό υπόστρωμα και κλινικά οφέλη.	<b>Κ. Μπόνιου</b>
16:30-17:00	Προεδρείο: <b>Μ. Βασλαματζής</b> Η βιολογική και κλινική αξία του διπλού ανοσοαποκλεισμού στον μεταστατικό ΜΜΚΠ.	<b>Χ. Εμμανουηλίδης</b>
		<i>Sponsored by</i>  Bristol Myers Squibb
<b>17:00-17:30</b>	<b>Διάλειμμα</b>	
<b>17:30-18:30</b>	<b>Διαλέξεις</b>	
17:30-18:00	Προεδρείο: <b>Γ. Κουμάκης</b> Νέες θεραπείες του προχωρημένου ΜΜΚΠ με σπάνιες μεταλλάξεις (BRAF, KRAS, RET, HER2).	<b>Α. Μπόκας</b>
18:00-18:30	Προεδρείο: <b>Δ. Μπαφαλούκος</b> The challenge of rechallenge in Oncology: η θεραπευτική πρόκληση επαναχορήγησης στοχευουσών θεραπειών και ανοσοθεραπειών.	<b>Δ. Διονυσόπουλος</b>
<b>18:30-20:00</b>	<b>Καρκίνος πεπτικού</b> Προεδρείο: <b>Γ. Πενθερουδάκης, Ζ. Σαριδάκη</b>	
18:30-19:00	Η υπόσχεση της ιατρικής ακριβείας σε ασθενείς με χολαγγειοκαρκίνωμα.	<b>Ρ. Ζακοπούλου</b>
19:00-19:30	Νέα δεδομένα για την κλινική ανάπτυξη των Antibody Drug Conjugates στους γαστρεντερικούς καρκίνους.	<b>Σ. Λέββα</b>
19:30-20:00	Θεραπευτικοί αλγόριθμοι Immune Checkpoint Inhibitors σε ασθενείς με εντοπισμένο και με προχωρημένο αδενοκαρκίνωμα στομάχου.	<b>Γ. Ζαρκαβέλης</b>
<b>20:00</b>	<b>Λήξη-Συμπεράσματα</b>	



HER2+ breast cancer patients may need  
up to 100 clinic hours each year for treatment.<sup>1,2</sup>

How can you offer quality care that's cost-effective and efficient?

PHESGO® combines the benefits of PERJETA® and Herceptin®, but is given  
subcutaneously as a **fixed-dose injection in as little as 5 minutes.**<sup>1-4</sup>



That's the standard of care in HER2+ breast cancer delivered in a fraction of the time,<sup>1,2,4-11</sup> with the potential to minimise drug wastage and liberate up to

**70%** & **90%**  
of staff time<sup>12-15</sup> of chair time<sup>12-15</sup>

**PHESGO®**  
PERTUZUMAB-TRASTUZUMAB

**Go there**

\*vs. IV treatment. Time and resource savings extrapolated from time and motion studies with Herceptin SC vs Herceptin IV<sup>12-15</sup>

#### Πληροφορίες για την ασφάλεια Για Επαγγελματίες Υγείας

Οι πιο συχνές ADRs (≥30%) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με PHESGO ή ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία ήταν η αλωπεκία, η διάρροια, η ναυτία, η αναμμία, η εξασθένιση και η αρθραλγία.

Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε όπως παραπεμφθείτε στην ΠΧΠ του φαρμάκου που παρατίθεται κάτωθεν.

#### Πληροφορίες για την κύηση Για Επαγγελματίες Υγείας

Εάν μία ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει PHESGO, ή εντός 7 μηνών μετά την τελευταία δόση του PHESGO, παρακαλούμε να αναφέρετε αμέσως την εγκυμοσύνη στην τοπική Μονάδα Φαρμακοεπαγρύπνησης της Roche (HELLAS) ΑΕ, είτε ηλεκτρονικά μέσω της ιστοσελίδας <https://www.roche.gr/el/contact/drugsafety.html>, είτε μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου ([hellas.drugsafety@roche.com](mailto:hellas.drugsafety@roche.com)), είτε μέσω τηλεφωνοστοιχίας (210 61 04 524) είτε, τέλος, μέσω τηλεφώνου στον αριθμό 210 61 66 100.

Επιπρόσθετες πληροφορίες θα ζητηθούν κατά τη διάρκεια μίας εγκυμοσύνης με έκθεση στο PHESGO και κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής του βρέφους. Αυτό θα δώσει στη Roche τη δυνατότητα να κατανοήσει καλύτερα την ασφάλεια του PHESGO και να παρέχει κατάλληλες πληροφορίες στις υγειονομικές αρχές, στους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης και στους ασθενείς. Για περισσότερες πληροφορίες, παρακαλούμε ανατρέξτε στην ΠΧΠ του PHESGO.

#### References

1. PERJETA Summary of Product Characteristics. 2. Herceptin Summary of Product Characteristics. 3. PHESGO Summary of Product Characteristics. 4. Tan AR, et al. *Lancet Oncol* 2021;22:85-97. 5. Ditsch N et al. *Breast Care* 2019; 14: 224-245. 6. NCCN Guidelines Version 5.2020 - Invasive Breast Cancer. Published July 2020. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx) 7. Cardoso F et al. *Ann Oncol* 2018; 29: 1634-1657. 8. Cardoso F et al. *Ann Oncol* 2019; 30: 1194-1220. 9. Burstein NJ et al. *Ann Oncol* 2019; 30: 1541-1557. 10. Pivot X et al. *Ann Oncol* 2014; 25: 1979-1987. 11. Ismail G et al. *Lancet Oncol*. 2012;13: 869-78. 12. De Cock E et al. *European Cancer Congress* 2013, abstract #P128. 13. Maniadas N et al. *Journal of Cancer Policy* 2017. Accessed at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcpro.2017.05.001>. 14. Lopez-Vivanco G et al. *Clin Transl Oncol* 2017; 19: 1454-1461. 15. De Cock E et al. *Cancer Med* 2016; 5: 389-397.

**PHESGO Τρόπος διάθεσης:** Με περιορισμένη ιατρική συνταγή. Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικότητα και εμπειρία.

Phesgo 1200mg / 600mg Ελλάδα: N.T: 5716,59 € / Λ.T: 6874,30 €	Phesgo 1200mg / 600mg Κύπρος: ΜΑΤ: 7249,43 €
Phesgo 600mg / 600mg Ελλάδα: N.T: 3637,48 € / Λ.T: 4374,13 €	Phesgo 600mg / 600mg Κύπρος: ΜΑΤ: 4710,46 €

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. Reporting suspected adverse reactions after authorization of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Adverse events should be reported. Adverse events should also be reported to Roche (Hellas) S.A. Please contact Roche (Hellas) S.A. Drug Safety Unit by emailing ([hellas.drugsafety@roche.com](mailto:hellas.drugsafety@roche.com)), or calling (+30 210 6166100).

Roche (Hellas) A.E.  
Αιλιανίας 4 & Δελφίων  
151 25 Μαρούσι, Αττική  
Τηλ.: 210 6166100, fax: 210 6166159  
email: [hellas.medinfo@roche.com](mailto:hellas.medinfo@roche.com)  
Ελλάδα 800 111 93 00  
(δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)  
Κύπρος 800 92 668  
(δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)

**Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και**

Αναφέρετε:

**ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για**

**ΟΛΑ τα φάρμακα**

Συμπληρώνοντας την «**ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**»



# 13<sup>ο</sup>

## ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ Κλινικής Ογκολογίας

### ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ

- MAURI D.** Επίκουρος Καθηγητής Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
- ΑΓΓΕΛΑΚΗ Σ.** Καθηγήτρια Παθολογικής Ογκολογίας, Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Ηρακλείου, Εργαστήριο Μεταφραστικής Ογκολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης
- ΑΘΑΝΑΣΙΑΔΗΣ Η.** Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Ογκολογική Κλινική, «Μητέρα», Επίκουρος Καθηγητής Ογκολογίας, Northwestern University, Η.Π.Α.
- ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ Α.** MD, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Νοσοκομείο «Υγεία»
- ΑΝΔΡΕΑΔΗΣ Χ.** Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας-Χημειοθεραπείας, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
- ΑΝΔΡΕΑΔΟΥ Α.** Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελήτρια Α', Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας-Χημειοθεραπείας, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
- ΑΡΔΑΒΑΝΗΣ Α.** Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής-Επιστημονικός Υπεύθυνος, Α' Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»
- ΒΑΓΙΩΝΑΣ Α.** MD, MSc, PhDc, Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιστ. Συνεργάτης, Πνευμονολογική Κλινική, Α.Π.Θ., Γ.Ν. «Γ. Παπανικολάου»
- ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Μ.** MD, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιστημονικά και Διοικητικά Υπεύθυνος, Ογκολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»-Πολυκλινική
- ΔΙΑΜΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ Ν.** Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Α', Α' Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
- ΔΙΟΝΥΣΟΠΟΥΛΟΣ Δ.** MD, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Α', Κλινική Παθολογικής Ογκολογίας, Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου»
- ΔΟΥΓΑΝΙΩΤΗΣ Γ.** MD, DDS, Ειδικευόμενος Παθολογικής Ογκολογίας, Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας-Χημειοθεραπείας, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
- ΕΜΜΑΝΟΥΗΛΙΔΗΣ Χ.** Παθολόγος-Ογκολόγος, Πρώην Αν. Καθηγητής Πανεπιστημίου UCLA, Διαβαλκανικό Κέντρο Θεσσαλονίκης
- ΕΥΘΥΜΙΑΔΗΣ Κ.** Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Β', Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου»
- ΖΑΚΟΠΟΥΛΟΥ Ρ.** Ειδικευόμενη Παθολογικής Ογκολογίας, Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»
- ΖΑΡΚΑΒΕΛΗΣ Γ.** Παθολόγος-Ογκολόγος MSc, PhD, Επιμελητής Β', Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων
- ΖΑΦΕΙΡΙΟΥ Ζ.** MD, MSc, Παθολόγος-Ογκολόγος, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
- ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΥ Χ.** Διευθύντρια, Ακτινοθεραπευτική Κλινική, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
- ΙΩΣΗΦΙΔΟΥ Ρ.** MD, MSc, PhD, FEBS, Χειρουργός Μαστού, Προϊστάμενη Διευθύντρια, Χειρουργικό-Ογκολογικό Μαστού, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
- ΚΑΝΤΖΙΟΥΡΑ Α.** MD, MSc, PhDc, Παθολόγος-Ογκολόγος, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
- ΚΑΠΑΡΕΛΟΥ Μ.** MD, MSc, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»
- ΚΑΡΑΔΑΓΛΗΣ Π.** Ειδικευόμενος Παθολογικής Ογκολογίας, Α' Χημειοθεραπευτικό-Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
- ΚΑΡΑΜΗΤΡΟΥΣΗΣ Ε.** MD, PhD, MSc, BSc, Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Β', Κλινική Παθολογικής Ογκολογίας Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου»



# 13<sup>ο</sup>

## ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ Κλινικής Ογκολογίας

- ΚΑΡΑΤΡΑΣΟΓΛΟΥ Ε.** MD, MSc, PhD, Ειδικευόμενη Ιατρός Παθολογικής Ογκολογίας, Α΄ Παθολογική Κλινική, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»
- ΚΑΡΥΔΑ Ε.** MD, PhD, Χειρουργός, Διευθύντρια, Κέντρο Μαστού, Νοσοκομείο «Υγεία»
- ΚΑΣΑΡΑΚΗΣ Δ.** Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής-Επιστημονικά Υπεύθυνος, Ογκολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Καβάλας
- ΚΕΣΙΣΗΣ Γ.** Παθολόγος-Ογκολόγος, Κλινική «Άγιος Λουκάς», Θεσσαλονίκη
- ΚΙΖΙΡΙΔΟΥ Α.** Παθολογοανατόμος, Συντονίστρια Διευθύντρια, Παθολογοανατομικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
- ΚΟΝΤΟΒΙΝΗΣ Λ.** Παθολόγος-Ογκολόγος, Ογκολογική Ομάδα Oncomedicare
- ΚΟΡΑΝΤΖΗΣ Ι.** Παθολόγος-Ογκολόγος, Κλινική «Άγιος Λουκάς», Θεσσαλονίκη
- ΚΟΣΜΙΔΗΣ Π.** Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Β΄ Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία»
- ΚΟΥΛΟΥΡΗΣ Α.** MD, Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Ηρακλείου
- ΚΟΥΜΑΚΗΣ Γ.** Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης, Β΄ Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Υγεία»
- ΚΥΡΙΑΖΟΓΛΟΥ Α.** MD, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Β΄ ΠΠΚ, Π.Γ.Ν. «Αττικό»
- ΛΑΛΛΑ Ε.** Παθολόγος-Ογκολόγος, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
- ΛΑΣΚΑΡΑΚΗΣ Α.** Παθολόγος-Ογκολόγος MD, MSc, Διευθυντής, Ογκολογικό Τμήμα και Κέντρο Κλινικών Μελετών, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών
- ΛΕΒΒΑ Σ.** MD, MSc, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Ιατρικό Διαβαλκανικό Κέντρο & «Βιοκλινική» Θεσσαλονίκης
- ΛΟΓΑ Κ.** Ειδικευόμενη Παθολογικής Ογκολογίας, Πανεπιστημιακή Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου»
- ΜΑΡΙΑΣ Κ.** Αν. Καθηγητής, Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών (ΗΜΜΥ), Ελληνικό Μεσογειακό Πανεπιστήμιο (ΕΛ.ΜΕ.ΠΑ), Επικεφαλής Εργαστηρίου Υπολογιστικής Βιοιατρικής ΙΤΕ-ΙΠ
- ΜΑΥΡΟΥΔΗΣ Δ.** Παθολόγος-Ογκολόγος, Καθηγητής Παθολογικής Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης
- ΜΟΛΥΒΑ Δ.** Ειδικευόμενη Παθολογικής Ογκολογίας, Γ' Χημειοθεραπευτική-Ογκολογική Κλινική, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
- ΜΟΥΝΤΖΙΟΣ Ι.** MD, MSc, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Δ΄ Ογκολογική Κλινική και Μονάδα Κλινικών Μελετών, «Ερρίκος Ντυνάν» Hospital Center
- ΜΠΑΡΜΠΟΥΝΗΣ Β.** Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Γ΄ Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Metropolitan»
- ΜΠΑΦΑΛΟΥΚΟΣ Δ.** Ομότιμος Καθηγητής Πανεπιστημίου Δ. Αττικής, Διευθυντής, Α΄ Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Metropolitan»
- ΜΠΛΕΚΑ Ε.** Στρατιωτικός Ιατρός MSc, Ειδικευόμενη Παθολογικής Ογκολογίας, Γ΄ Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας-Χημειοθεραπείας, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
- ΜΠΟΚΑΣ Α.** Παθολόγος-Ογκολόγος, Επικουρικός Ιατρός, Α΄ Χημειοθεραπευτικό-Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»





# 13<sup>ο</sup>

## ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ Κλινικής Ογκολογίας

- ΜΠΟΝΙΟΥ Κ.** Ακτινοθεραπεύτρια-Ογκολόγος, Επιμελήτρια Α', Ακτινοθεραπευτικό-Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
- ΜΠΟΥΚΟΒΙΝΑΣ Ι.** MD, PhD, PharmaD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιστημονικός Υπεύθυνος Ογκολογικής Μονάδος, Βιοκλινική Θεσσαλονίκης
- ΜΠΟΥΤΗΣ Α.** Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Α', Α' Χημειοθεραπευτικό-Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
- ΝΑΣΙΟΥΛΑΣ Γ.** PhD, Επιστημονικός Διευθυντής Genekor I.A.E.
- ΝΙΚΟΛΑΟΥ Μ.** MD, MSc, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Α', Α' Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»
- ΞΑΝΘΑΚΗΣ Ι.** Δρ., Παθολόγος-Ογκολόγος
- ΞΗΡΟΥ Π.** Παθολογοανατόμος, Διευθύντρια, Παθολογοανατομικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
- ΠΑΝΑΓΙΩΤΙΔΗΣ Ε.** MD, MSc, PhD, FEBNM, Πυρηνικός Ιατρός, Επιμελητής, Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής-PET/CT, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
- ΠΑΝΟΠΟΥΛΟΣ Χ.** Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Ογκολογικό Τμήμα, «Ευρωκλινική» Αθηνών
- ΠΑΠΑΖΗΣΗΣ Κ.** Παθολόγος-Ογκολόγος, Υπεύθυνος, Ογκολογικό Τμήμα, «Euromedica» Γενική Κλινική Θεσσαλονίκης
- ΠΑΠΑΚΟΤΟΥΛΑΣ Π.** Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Α' Χημειοθεραπευτικό-Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
- ΠΕΝΘΕΡΟΥΔΑΚΗΣ Γ.** MD, PhD, Chief Medical Officer, ESMO, Lugano, Switzerland, Professor of Oncology, Medical School, University of Ioannina
- ΡΑΛΛΗΣ Γ.** Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Α', Β' Κλινική Παθολογικής Ογκολογίας, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
- ΣΑΛΟΥΣΤΡΟΣ Ε.** Επίκουρος Καθηγητής Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- ΣΑΜΑΝΤΑΣ Ε.** Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Β' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Metropolitan»
- ΣΑΡΙΔΑΚΗ Ζ.** Dr, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιστημονικός Υπεύθυνος, Ογκολογικό Τμήμα, «Ασκληπιός ΔΙΑΓΝΩΣΙΣ» - Κλινική «Ασκληπιείον Κρήτης», Ηράκλειο, Κρήτη
- ΣΥΜΠΙΛΙΔΗΣ Γ.** Χειρουργός Μαστού, Συνεργάτης Κλινικής ΓΕΝΕΣΙΣ
- ΤΙΜΟΘΕΑΔΟΥ Ε.** Αν. Καθηγήτρια Παθολογίας-Ογκολογίας Α.Π.Θ., Διευθύντρια, Β' Ογκολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου»
- ΤΡΙΧΑΣ Μ.** Ακτινοθεραπευτής-Ογκολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης «Ιασώ»
- ΦΟΥΝΤΖΗΛΑ Ε.** Παθολόγος-Ογκολόγος, Clinical Assistant Professor, European University Cyprus, Ακαδημαϊκός Υπότροφος Α.Π.Θ., «Euromedica» Γενική Κλινική Θεσσαλονίκης
- ΦΩΤΑΡΕΛΛΗ Α.** Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελήτρια Β', Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας-Χημειοθεραπείας, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
- ΧΑΡΑΛΑΜΠΙΔΟΥ Μ.** MD, PhD, Ακτινοθεραπεύτρια-Ογκολόγος, Προϊσταμένη Διευθύντρια, Κλινική και Εργαστήριο Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
- ΧΑΤΖΗΠΑΥΛΙΔΟΥ Β.** Πυρηνική Ιατρός, Διευθύντρια, Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής-Μονάδα PET-CT, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»



 **1<sup>η</sup> γραμμή συστηματικής θεραπείας ασθενών με προχωρημένο ή ανεγχείρητο ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ)**

## Η δύναμη του συνδυασμού, για το όφελος των ασθενών

**TECENTRIQ<sup>®</sup> + AVASTIN<sup>®</sup>**



**Νέα ένδειξη!**

Το Tecentriq<sup>®</sup>, σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη, ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο ή ανεγχείρητο ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ), οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία.

**Βιβλιογραφία:** ΠΧΠ TECENTRIQ<sup>®</sup> και Avastin<sup>®</sup>

Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον ΚΑΚ, κατόπιν αιτήσεως

 **TECENTRIQ**<sup>®</sup> ▼  
atezolizumab

Tecentriq 1.200 mg  
πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Τρόπος Δόθεσης Tecentriq<sup>®</sup>:

Με περιορισμένη ιστορική συνταγή: Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικότητα και εμπειρία

Tecentriq 1.200 mg: Ελλάδα Α.Τ.: 4.569,00 € - Ν.Τ.: €3799,53 €, Κύπρος Μ.Α.Τ.: 4993,57 €

 **AVASTIN**<sup>®</sup>  
bevacizumab  
HEALTHY ALLOCATION FOR USE

Avastin 25 mg/ml  
πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Τρόπος Δόθεσης Avastin<sup>®</sup>:

Με περιορισμένη ιστορική συνταγή: Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικότητα και εμπειρία

Avastin 100mg: Ελλάδα Α.Τ.: 289,10 € - Ν.Τ.: 218,96 €, Κύπρος Μ.Α.Τ.: 399,62 €

Avastin 400mg: Ελλάδα Α.Τ.: 1007,10 € - Ν.Τ.: 809,70 €, Κύπρος Μ.Α.Τ.: 1279,18 €

 **TECENTRIQ**<sup>®</sup> ▼  
atezolizumab

Roche (Hellas) A.E.:  
Αλαμάνας 4 & Δελφών, 151 25 Μαρούσι, Αττική  
τηλ: 210 6166100, fax: 210 6166159  
email: hellas.medinfo@roche.com  
800 111 93 00 Ελλάδα (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)  
800 92 668 Κύπρος (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)

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

Το ▼ φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Πρέπει να γίνεται αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει επίσης να αναφέρονται στη Roche (Hellas) A.E. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με τη Μονάδα Φαρμακοεπικύρωσης της Roche (Hellas) A.E, είτε οπισθέλκοντας e-mail (hellasdrugsafety@roche.com), είτε τηλεφωνικώς (+30 2106166100).



# 13<sup>ο</sup>

## ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ Κλινικής Ογκολογίας

### ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### Οργάνωση:

Ελληνική Εταιρεία Ερεύνης του Καρκίνου

Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας-Χημειοθεραπείας, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»

#### Υπό την αιγίδα:

Ιατρικός Σύλλογος Θεσσαλονίκης

Εταιρεία Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδας

#### Ημερομηνία διεξαγωγής:

5-6 Νοεμβρίου 2021

#### Χώρος διεξαγωγής:

Ξενοδοχείο Porto Palace

26ης Οκτωβρίου 65

Θεσσαλονίκη 546 28

Το Σεμινάριο θα πραγματοποιηθεί υβριδικά - με διαδικτυακή και φυσική συμμετοχή.

#### Εγγραφές:

Η εγγραφή στο Σεμινάριο είναι δωρεάν. Η παρακολούθηση επιτρέπεται μόνο σε Επαγγελματίες Υγείας και σε προπτυχιακούς/μεταπτυχιακούς φοιτητές. Οι φοιτητές είναι απαραίτητο να βεβαιώνουν την ιδιότητά τους, προσκομίζοντας αντίστοιχο αποδεικτικό στοιχείο.

#### Οδηγίες φυσικής παρακολούθησης:

Βάσει των υγειονομικών πρωτοκόλλων που είναι σε ισχύ και λόγω του εξαιρετικά περιορισμένου αριθμού επιτρεπόμενων συμμετεχόντων στη συνεδριακή αίθουσα, η Οργανωτική Επιτροπή προτρέπει τους συμμετέχοντες να παρακολουθήσουν διαδικτυακά το Σεμινάριο μέσω της ιστοσελίδας [www.livemed.gr](http://www.livemed.gr). **Η είσοδος στους συνεδριακούς χώρους επιτρέπεται μόνο σε πλήρως εμβολιασμένους ή νοσήσαντες το τελευταίο εξάμηνο και απαιτείται η επίδειξη έγκυρου πιστοποιητικού εμβολιασμού ή πιστοποιητικού νόσησης.** Η χρήση μάσκας προστασίας είναι υποχρεωτική για όλους τους συμμετέχοντες στους συνεδριακούς χώρους. Για την είσοδο στην αίθουσα θα τηρηθεί σειρά προτεραιότητας, η οποία αφορά την άφιξη στο συνεδριακό χώρο και όχι το πότε πραγματοποιήθηκε η ηλεκτρονική εγγραφή. Στους συμμετέχοντες θα σταλεί ηλεκτρονικό badge (barcode), το οποίο θα πρέπει να σκανάρουν κατά την είσοδο και έξοδο τους στην αίθουσα.

#### Οδηγίες διαδικτυακής παρακολούθησης:

Εάν είσατε νέος χρήστης παρακαλούμε ακολουθήστε τη διαδικασία δημιουργίας λογαριασμού συμπληρώνοντας τα απαραίτητα πεδία στο [www.livemed.gr](http://www.livemed.gr) (πατήστε στο πεδίο **Register/Εγγραφή**). Η δημιουργία λογαριασμού είναι δωρεάν και υποχρεωτική για την παρακολούθηση των ομιλιών. Εάν έχετε ήδη λογαριασμό στο Livemed χρησιμοποιήστε τους κωδικούς σας για να συνδεθείτε, επιλέξτε την κατηγορία Live και το συνέδριο που θέλετε να παρακολουθήσετε και στη συνέχεια το εικονίδιο **Go Live** ή **Go Virtual**.





# 13<sup>ο</sup>

## ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ Κλινικής Ογκολογίας



Στη συνέχεια για να συνδεθείτε με την αίθουσα, επιλέγετε από το μενού που εμφανίζεται στο κάτω μέρος της οθόνης σας, την **«Αίθουσα Συνεδριάσεων»**.



Εάν σας ενδιαφέρει να παραλάβετε πιστοποιητικό παρακολούθησης, θα πρέπει να πραγματοποιήσετε την εγγραφή σας στο Σεμινάριο μέσω της **Εικονικής Γραμματείας**, πατώντας το αντίστοιχο εικονίδιο **«Εγγραφή»**, ώστε να αρχίσει να καταγράφεται ο χρόνος.



### Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης

Σύμφωνα με τα κριτήρια της EACCME-UEMS θα χορηγηθούν μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD credits).

### Παραλαβή Πιστοποιητικού

Το πιστοποιητικό παρακολούθησης θα είναι διαθέσιμο μετά το πέρας των εργασιών του Σεμιναρίου σε όσους σύνεδρους έχουν κάνει εγγραφή. Απαραίτητη προϋπόθεση για την παραλαβή του πιστοποιητικού παρακολούθησης είναι η συμπλήρωση τουλάχιστον του 60% των συνολικών ωρών του επιστημονικού προγράμματος και η ηλεκτρονική συμπλήρωση του ερωτηματολογίου αξιολόγησης του Σεμιναρίου. Ο αριθμός Μορίων Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD), θα υπολογιστεί βάσει του χρόνου παρακολούθησης που θα καταγραφεί στην πλατφόρμα Livemed για όσους έχουν διαδικτυακή παρουσία και στο σύστημα καταμέτρησης στην είσοδο της αίθουσας για όσους έχουν φυσική παρουσία.



Οι συμμετέχοντες θα μπορούν να παραλάβουν το πιστοποιητικό τους από την πλατφόρμα Livemed μέσω του πεδίου **«Παραλαβή Πιστοποιητικού»**, το οποίο ενεργοποιείται με τη λήξη του Σεμιναρίου.

### Γραμματεία



Events & Travel Solutions

E.T.S. Events & Travel Solutions A.E.  
Ελ. Βενιζέλου 154, 17122 Ν. Σμύρνη  
Τηλ.: 210-9880032 • Φαξ: 210-9881303  
E-mail: ets@otenet.gr, ets@events.gr  
Website: www.events.gr

**Απαγορεύεται ρητά η αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, λήψη (download), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση της Εταιρίας, του συνόλου ή μέρους του περιεχομένου του Προγράμματος. Η E.T.S. Events & Travel Solutions επιφυλάσσεται ρητώς παντός νομίμου δικαιώματός της για τη διαφύλαξη των δικαιωμάτων πνευματικής και βιομηχανικής ιδιοκτησίας. Για αναλυτικότερες πληροφορίες επισκεφθείτε το [www.events.gr](http://www.events.gr) (πολιτική απορρήτου).**



02.2020/AKYNZE0/adv.01

# 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 & Φασισανού 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»

 **HELSINN**  
Building quality cancer care together

Διανέμεται κατόπιν αδείας της Helsinn Healthcare S.A, Ελβετία

Περαιτέρω πληροφορίες περιλαμβάνονται στη  
συνοπτική Περιγραφή Χαρακτηριστικών Προϊόντος



# 13<sup>ο</sup>

## ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ Κλινικής Ογκολογίας

### ΧΟΡΗΓΟΙ



New

  
**Verzenio**<sup>®</sup>  
abemaciclib



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

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην Εταιρεία



ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ - ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
15ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, 14564 Κηφισιά ΤΗΛ.: 210 6294600 Fax: 210 6294610  
info@lilly.gr www.lilly.gr

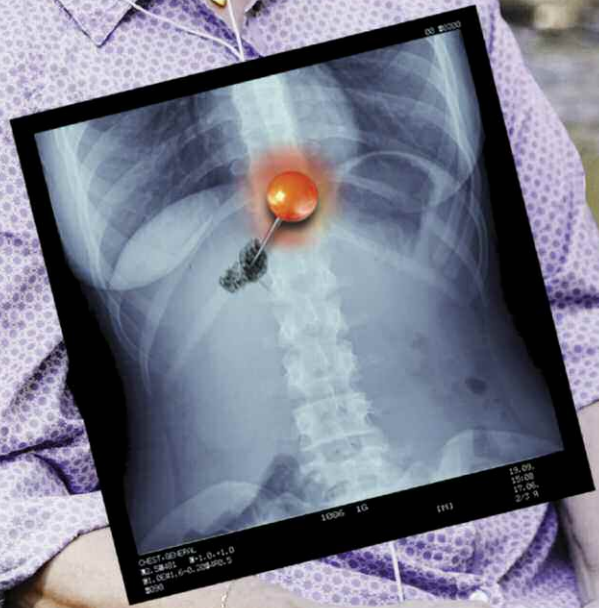
VERZENIOS\_Blank/ADY/06-2020



# XGEVA<sup>®</sup>

(denosumab)

GR-XGT-0521-00001



**Τρόπος Διάθεσης:** Περιορισμένη ματρική συταγή.  
Η διάγνωση και/ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό νοσοκομειακή παρακολούθηση.

Λιανική τιμή: XGEVA INJ.SOL 120MG/1,7ML (70MG/ML) BTx1VIAL: 284,90 €

**Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Ανοφέρετε  
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα  
συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"**

Ανοφέρετε κάθε ύπωση ανεπιθύμητη ενέργεια σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αναφοράς στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενέργειών του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ) Τηλ: 2132040380, Fax 2106549585, με τη χρήση της Κίτρινης Κάρτας Διάθεσης και στην ιστοσελίδα του ΕΟΦ [www.eof.gr](http://www.eof.gr) για έντυπη ή ηλεκτρονική υποβολή ή ενυπόλητα στην AMGEN Ελλάς: Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε. Τηλ: +30 2103447000.

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε  
την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

## AMGEN<sup>®</sup>

Αγ. Κωνσταντίνου 59-61  
Green Plaza, κτίριο Γ, 15 124 Μαρούσι  
Τηλ: 210 3447000 - Fax: 210 3447050  
Email: [info@amgen.gr](mailto:info@amgen.gr), [www.amgen.gr](http://www.amgen.gr)



**NUBEQA**<sup>®</sup>  
(darolutamide) 300 mg  
tablets



Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας:  
Bayer AG 51368, Leverkusen, Γερμανία

Τοπικός αντιπρόσωπος του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας στην  
Ελλάδα: Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ, Σωρού 18-20, 151 25 Μαρούσι

Τοπικός αντιπρόσωπος του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας στην  
Κύπρο: Novagem Ltd, Τηλ: 00357 22483858

Τμήμα Ιατρικής Πληροφόρησης  
Τηλ: +30 210 6187742, Φαξ: +30 210 6187522  
Email: [medinfo.gr.cy@bayer.com](mailto:medinfo.gr.cy@bayer.com)

**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.  
PP-NUB-GR-0006-1



# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ



## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xtandi - 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Xtandi - 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Xtandi - 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg enzalutamide.

Xtandi - 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg enzalutamide

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Xtandi - 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινα στρογγυλά - επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με το E 40.

Xtandi - 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινα οβάλ - επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με το E 80.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΑΡΟΥΣΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xtandi ενδείκνυται για:

- τη θεραπεία του μεταστατικού, ορμονοαυσιούχου καρκίνου του προστάτη (mHSPC) σε συνδυασμό με θεραπεία στέρησης ανδρικών (ADT) σε ενήλικες άνδρες,
- τη θεραπεία του μη μεταστατικού υψηλού κινδύνου ανθεκτικού στον ενυδρογόνο καρκίνου του προστάτη (CRPC) σε ενήλικες άνδρες,
- τη θεραπεία του μεταστατικού CRPC σε ενήλικες άνδρες οι οποίοι είναι συμπτωματικοί ή ήπια συμπτωματικοί έπειτα από αποτυχία της θεραπείας στέρησης ανδρικών και στους οποίους η χημιοθεραπεία δεν ενδείκνυται ακόμα κλινικά.
- τη θεραπεία του μεταστατικού CRPC σε ενήλικες άνδρες των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με ντοστοζεξίλη.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθηση στα δραστικά συστατικά ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Γυναίκες που είναι ή μπορεί να είναι έγκυες.

### 4.4 Ενδείξεις προειδοποίησης και προφυλάξεις κατά τη χρήση

**Κίνδυνος επιληπτικών κρίσεων:** Η χρήση της enzalutamide είναι συσχετισμένη με επιληπτικές κρίσεις (βλ. παράγραφο 4.8). Η απόφαση για τη συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν επιληπτικές κρίσεις πρέπει να λαμβάνεται ανά περίπτωση.

**Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome-PRES):** Έχουν αναφερθεί σπάνιες αναφορές του συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) σε ασθενείς που λαμβάνουν Xtandi (βλ. παράγραφο 4.8). Το PRES είναι μία σπάνια, αναστρέψιμη νευρολογική διαταραχή, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί με ραγδαία εξελισσόμενη συμπτωμάτια, συμπεριλαμβανομένων σπασμών, κεφαλαλγίας, σύγχυσης, τύφλωσης και άλλων οπτικών και νευρολογικών διαταραχών, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση του PRES απαιτεί επιβεβαίωση με απεικονιστικές εξετάσεις του εγκεφάλου, κατά προτίμηση μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου (MRI). Συνιστάται διακοπή του Xtandi σε ασθενείς που αναπτύσσουν PRES.

**Δευτερογενείς Κίρνες Καρδιάς:** Έχουν αναφερθεί περιστατικά δευτερογενών κίρνων καρδιάς σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide σε κλινικές μελέτες. Σε κλινικές μελέτες φάσης 3 τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάντα σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και μεγαλύτερα από το εικονικό φάρμακο, ήταν κίρνος ουροδόχου κύστης (0,3%), αδενοκαρκίνωμα παχύς εντέρου (0,2%), καρκίνος από μεταστάσι επίθλιο (0,2%) και μεταστάσι καρκίνωμα ουροδόχου κύστης (0,1%). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευθούν άμεσα το γιατρό τους εάν παρατηρήσουν σημάδια γαστρεντερικής αμφορμίας, μακροκυκλική αιματούρα ή άλλα συμπτώματα όπως δύσουρία ή επιτακτική ανάγκη ούρησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με enzalutamide.

**Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:** Η enzalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας ενζύμων και μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητας πολλών ευρέως χρήσιμων φαρμακευτικών προϊόντων. Συνεπώς μια ανασκόπηση των συγχρονισμένων φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να διεξάγεται κατά την έναρξη της θεραπείας με enzalutamide. Η ταυτόχρονη χρήση της enzalutamide με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υαλοειδή υποσυστήματα πολλών μεταβολικών ενζύμων ή μεταφορών πρέπει γενικά να αποφευχθεί εάν η θεραπευτική τους δράση είναι μεγάλη σημασίας για να ασφαλιστεί, και εάν οι προσομοιωμένες δόσεις δεν μπορούν εύκολα να πραγματοποιηθούν βάσει της παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας ή των συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Η συγχρονισμένη με βαρφαρίνη και αντιπηκτικά μονοκλωνικά αντισώματα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το Xtandi συγχρονιστεί με ένα αντιπηκτικό που μεταβολίζεται από το CYP2C9 (όπως η βαρφαρίνη ή σενοκουμαρόλη), πρέπει να διεξαχθεί επιπρόσθετη παρακολούθηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (International Normalised Ratio-INR).

**Νεφρική δυσλειτουργία:** Αποσιτάει προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία καθώς η enzalutamide δεν έχει μελετηθεί σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

**Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία:** Μια αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής της enzalutamide έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, πιθανά συσχετιζόμενη με την αυξημένη κατανομή στους ιστούς. Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης παραμένει άγνωστη. Ωστόσο, αναμένεται ένα παρατεταμένο χρονικό διάστημα για να φτιαχούν οι συγκεντρώσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση και ο χρόνος μέχρι να επιτευχθεί η μέγιστη φαρμακολογική δράση καθώς και οι χρόνοι για την έναρξη και μείωση της ενζυμικής επαγωγής μόνιμης επίσης να αυξηθούν.

**Πρόσφατη καρδιαγγειακή νόσος:** Στις μελέτες φάσης 3 αποκλεισθηκαν ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (κατά τους τελευταίους 6 μήνες) ή ιστορικό σπθίγγης (κατά τους τελευταίους 3 μήνες), καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III ή IV κατά New York Heart Association (NYHA) εκτός αν το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Ejection Fraction-LVEF) ≥ 45%, βροδικαρδία

ή μη ελεγχόμενη υπέρταση. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη αν το Xtandi συνταγογραφείται σε αυτούς τους ασθενείς. Η θεραπεία ανδρικού αποκλεισμού μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT. Σε ασθενείς με ιστορικό ή ύπαρξη παρόντων κινδύνου για παρατάση του διαστήματος QT και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να παρατείνουν το διάστημα QT, οι θεράποντες γιατροί πρέπει να αξιολογούν το κολικό σφελούς-κινδύνου συγχρονισμένων κατά τη πηλοστάση για εμφάνιση κολιακής ταχυκαρδίας (sine pectus) (Torsade de pointes) πριν την έναρξη του Xtandi.

**Χρήση με χημιοθεραπεία:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης χρήσης του Xtandi με κυταροστατική χημιοθεραπεία δεν έχει τεκμηριωθεί. Η συγχρονισμένη της enzalutamide δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ενδοφθάλμιας ντοστοζεξίλης. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια αύξηση εμφάνισης ουδετεροπενίας επαγόμενης από τη ντοστοζεξίλη. **Αντιδράσεις υπερευαίσθησης:** Αντιδράσεις υπερευαίσθησης εκδηλώνονται με συμπτώματα που περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται οδήμα προσώπου, γλωσσας, χείλους ή φάρυγγα, ή εξάνθημα έχουν παρατηρηθεί με enzalutamide (βλ.επί παραγράφου 4.8).

Έχουν αναφερθεί σπάνιες δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARs) με την enzalutamide. Κατά τη συνταγογράφηση, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις.

### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

**Περίληψη του προφίλ ασφαλείας:** Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εξοδοντική/κόπωση, εξάψεις, υπέρταση, κατάρτιση, και πτώση. Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν νοσητή διαταραχή και ουδετεροπενία. Επιληπτική κρίση παρουσιάζεται στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide, στο 0,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 0,3% των ασθενών που έλαβαν βικαλουταμίνη. Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις του συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide (βλ.επί παραγράφου 4.4).

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών με μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης ορίζονται ως ακολούθως: 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), πολύ σπάνιες (< 1/10.000), 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 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που ανιχνεύθηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες και συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές λευκοπενία, ουδετεροπενία. Μη γνωστές: θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστές: οίδημα προσώπου, οίδημα γλωσσας, οίδημα χείλους, οίδημα φάρυγγα
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές άγχος. Όχι συχνές οπτική ψευδαισθησία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές κεφαλαλγία, επιρροασμένη μνήμη, αμνησία, δυσμεγισία, διαταραχή στην προσοχή, σύνδρομο σήνησης ποδιών. Όχι συχνές νοσητή διαταραχή, επιληπτικές κρίσεις* Μη γνωστές: σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές: ισχαιμική καρδιακή νόσος† Μη γνωστές: παράταση του διαστήματος QT (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές εξάψεις, υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Μη γνωστές: ναυτία, έμετος, διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές θρομβοερμία, κνησμός. Μη γνωστές: εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές κατάγματα* Μη γνωστές: μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, οστεορραγία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος και του θώρακα	Συχνές γναθοκαμία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χρήσης	Πολύ συχνές εξάνθηση, κόπωση
Κοκκώσε, δηλητηρίασε και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Πολύ συχνές πτώση

\* Αδύροτες αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. † Όπως αξιολογήθηκε από τυποποιημένα ερωτήματα MedDRA (SMQs) των «Σπασμών» συμπεριλαμβανομένων των σπασμών, σπασμών γενικευμένων επιληπίας, σπασμών εστιακών επιληπτικών κρίσεων, εστιακών επιληπτικών κρίσεων και status epilepticus. Αυτό περιλαμβάνει σπάνιες περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων με επιπλοκές που οδηγούν σε θάνατο.  
\* Όπως αξιολογήθηκε από τυποποιημένα ερωτήματα MedDRA (SMQs) «Εμφραγμα του μυοκαρδίου» και «Άλλη ισχαιμική καρδιακή νόσο», συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων προτιμωμένων όρων που παρατηρήθηκαν σε τουλάχιστον δύο ασθενείς σε τυχασιωμένες ελεγχόμενες με κλινικό φάρμακο μελέτες φάσης 3: σπθίγγη, στεφανιαία νόσο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ασταθής σπθίγγη, ισχαιμία του μυοκαρδίου και αρτηριοσκλήρωση στεφανιαίας αρτηρίας.  
† Περιλαμβάνει όλους τους προτιμωμένους όρους με τη λέξη «κάταγμα» στα οστά.

Περιγραφή επιμετρημένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Επιληπτική κρίση: Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, 22 (0,5%) από τους 4168 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ημερήσια δόση 160 mg enzalutamide εμφάνισαν επιληπτική κρίση, ενώ τρεις ασθενείς (0,1%) που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ένας ασθενής (0,3%) που έλαβε βικαλουταμίνη εμφάνισαν επιληπτική κρίση. Η δόση φαίνεται να αποτελεί σημαντικό προνομιστικό παράγοντα του κινδύνου εμφάνισης επιληπτικής κρίσης, όπως αντικατοπτρίζεται από τα προκλινικά δεδομένα και από τα δεδομένα από μια μελέτη κλιμακώσης της δόσης. Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, εξαίρεθηκαν οι ασθενείς με προηγούμενη επιληπτική κρίση ή με παράγοντες κίνδυνου για την εμφάνιση επιληπτικής κρίσης. Σε μια δοκιμή μονού σκέλους 9785-CL-0403 (UPWARD) για την αξιολόγηση της επίπτωσης των επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με προδιαθεσιακούς παράγοντες για εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων (από τους οποίους 1,6% είχαν ιστορικό επιληπτικών κρίσεων), 8 από 366 (2,2%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide εμφάνισαν μια επιληπτική κρίση. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 933 ημέρες. Δεν είναι γνωστές ο μηχανισμός μέσου του οποίου η enzalutamide μπορεί να μειώσει τον οξύ των επιληπτικών κρίσεων, αλλά θα μπορούσε να σχετιστεί με τα δεδομένα από *in vitro* μελέτες που δείχνουν ότι η enzalutamide και ο ενεργός μεταβολίτης της προσδεύονται και μπορεί να αναστείλουν τη δραστηριότητα των διαύλων των ιόντων χλωρίου του GABA.

**Ισχαιμική καρδιακή νόσος:** Σε τυχασιωμένες κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, η ισχαιμική καρδιακή νόσος εμφάνιστηκε στο 3,7% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide και ADT συγκριτικά με 1,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ADT. Δεκατέξι (0,4%) ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 2 (0,1%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο εμφάνισαν συμβάν ισχαιμικής καρδιακής νόσου που οδήγησε σε θάνατο.

**Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδεια κλινικών φαρμακευτικών προϊόντων είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνέχιση παρακολούθησης της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητων ενεργειών μέσω:

**Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>

**Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία. Τηλ: +357 22608607, Φαξ: +357 22608669, Ιστοτόπος: [www.mof.gov.cy/mof](http://www.mof.gov.cy/mof)

**7. ΚΑΤΑΣΤΟΧΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Ολλανδία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/846/002 (40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

EU/1/13/846/003 (80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Ιουνίου 2013

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 8 Φεβρουαρίου 2018

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 30 Απριλίου 2021

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

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

**Ελλάδα\***

Περιεκτικότητα Μέγεθος συσκευασίας Νοσοκομειακή τιμή

40 mg /TAB Κουτί X112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία € 2.261,67

**Κύπρος\***

Περιεκτικότητα Μέγεθος συσκευασίας Λιανική τιμή με ΦΠΑ

40 mg /TAB Κουτί X112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία € 3.009,25

\*Κυκλοφορούν μόνο τα 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αντιβείτε

ΟΛΕΣ ΤΙΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΥΠΟ ΟΛΙΑ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΣ ΤΗ «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»



Astellas Pharmaceuticals A. E. B. E. E. Αγριλάδου 6-8, 151 23 Μαρούσι, Αθήνα. Τηλ. 210 8189 900, Fax: 216 8008 998

[www.astellas.com/gr](http://www.astellas.com/gr)

Τοπικός Αντιπρόσωπος/Διαανομέας προϊόντων Astellas στην Κύπρο: Novagel Ltd, Τηλ: 00357 22483358



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέπει 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 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟΥ 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 καβοζαντινίβη. Εκδοχα με γνωστή δράση. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15,54 mg λακτόζης. CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη με 40 mg καβοζαντινίβη. Εκδοχα 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 60 mg καβοζαντινίβη. Εκδοχα 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 ενδοίμηση ή πτωχή πρόνωση (βλέπε παράγραφο 5.1). - σε ενήλικες μετά από προηγούμενη στοχευόσασα 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 σοραφενίμπη. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης.** Η θεραπεία με CABOMETYX θα πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρό έμπειρο στη χορήγηση 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 επωφελείται 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. 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. Περίληψη 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 της 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 (ανατρέξτε 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 ανεκτής 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 παραλείψει 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. Αντιθιμική Ενέργεια και Οξύτητα.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 1 και Βαθμού 2 που είναι ανεκτές και εύκολα αντιμετωπίσιμες. **Τροποποίηση θεραπείας.** Δεν απαιτείται συνθήκες προσαρμογή δόσης. Προσθέστε παροχή υποστηρικτικής φροντίδας σύμφωνα με τις ενδείξεις. **Αντιθιμική Ενέργεια και Οξύτητα.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 2 που είναι μη ανεκτές και δεν είναι δυνατόν 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 επανάρξης σε μειωμένη δόση. **Αντιθιμική 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. Επανεκκινήστε σε μειωμένη δόση. **Αντιθιμική 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, επανεκκινήστε σε μειωμένη δόση. Εάν η ανεπιθύμητη αντίδραση δεν επιλυθεί, διακόψτε μόνιμα το CABOMETYX. **Αντιθιμική Ενέργεια και Οξύτητα.** Αυξημένες ηπατικές ενζύμων για ασθενείς με RCC που έλαβαν CABOMETYX σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη. **Αντιθιμική Ενέργεια και Οξύτητα.** ALT ή AST > 3 φορές ULN αλλά ≤ 10 φορές ULN χωρίς ταυτόχρονη ολική χολερυθρίνη ≥ 2 φορές ULN. **Τροποποίηση θεραπείας.** Διακόψτε το CABOMETYX και τη νιβολουμάμπη έως ότου αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες υποχωρήσουν σε Βαθμό ≤1 Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να εξεταστεί εάν υπάρχει υποψία αντίδρασης σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό σύστημα (ανατρέξτε 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, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης. **Αντιθιμική Ενέργεια και Οξύτητα.** ALT ή AST > 10 φορές ULN ή > 3 φορές ULN με ταυτόχρονη ολική χολερυθρίνη ≥ 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 (ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης). Σημείωση: Οι βαθμοί τοξικότητας συμφωνούν με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου για Ανεπιθύμητες Ενέργειες έκδοσης 4.0 (NCI-CTCAE v4). **Συνχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα.** Τα συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί αναστολείς 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 επιλογή ενός εναλλακτικού συγχρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος με καθόλου ή ελάχιστο δυναμικό να επάγει ή να αναστέλλει το CYP3A4. **Ειδική πληθυσμιακή. Ηλικιωμένοι ασθενείς.** Δεν συνιστάται ειδική προσαρμογή της δόσης για τη χρήση της καβοζαντινίβης σε ηλικιωμένους (≥ 65 έτη). **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 αποτελεσματικότητά 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 αποτελεσματικότητά 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.** Υπερευαίσθησία 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 υπασθεσιαμία, υποκαλιαιμία, θρομβοπενία, υπέρταση, σύνδρομο ερυθροδυσαισθασίας παλαμών-πελάτων (PPES), πρωτεϊνουρία και γαστρεντερικά (ΓΕ) συμβάντα (κοιλιακό 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 στοχευμένη θεραπεία με αγγειακό ενδοθηλιακό αυχτικό παράγοντα (VEGF), μειώσεις και διακοπές της δόσης λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας (AE) συνέβησαν στο 59,8% και 70%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη στη βασική κλινική δοκιμή (METEOR). Δύο μειώσεις της δόσης χρειάστηκαν στο 19,3% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη μείωση της δόσης ήταν 55 ημέρες, και έως την πρώτη διακοπή δόσης 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 AE συνέβη σε 54,1% και 73,4% των ασθενών στην κλινική δοκιμή (CA2099ER). Απαιτήθηκαν 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 συνέβησαν στο 62% και 84%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη στην κλινική δοκιμή (CELESTIAL). Δύο μειώσεις δόσεων απαιτήθηκαν 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. **Ηπατοτοξικότητα.** Μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας (αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης [ALT], της ασπρτικής αμινοτρανσφεράσης [AST] και της χολερυθρίνης) παρατηρήθηκαν συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καβοζαντινίβη. Συνιστάται η διεξαγωγή εξετάσεων 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 επίδειξη 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 νιβολουμάμπη, 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 νιβολουμάμπη). 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 εγκεφαλοπάθεια 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 εγκεφαλοπάθεια.** Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική εγκεφαλοπάθεια 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 μη ηπατικές επιδράσεις μπορεί να είναι παράγοντες επίπτωσης για την εξέλιξη της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. **Διατρήσεις και συρίγγια.** Σοβαρές ΓΕ διατρήσεις και συρίγγια, μερικές φορές με μοίρα έκβαση, έχουν παρατηρηθεί με την καβοζαντινίβη. Οι ασθενείς που έχουν φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (π.χ. νόσο του Crohn, εκλκώδη κολίτιδα, περιτονίτιδα, εκκολπωματίτιδα ή σκληροκοιτίτιδα), έχουν διήθηση του όγκου στη ΓΕ οδό ή παρουσιάζουν επιπλοκές από προηγούμενη χειρουργική επέμβαση του γαστρεντερικού συστήματος (ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με καθυστερημένη ή ατελή επούλωση) θα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά πριν αρχίσουν τη θεραπεία με καβοζαντινίβη και, στη συνέχεια, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα διατρήσεων και συρίγγιων, συμπεριλαμβανομένων των αποστημάτων και τη σήψη. Επίμονη ή επαναφανιζόμενη διάρροια στη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να είναι παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη πρωκτικού συρίγγιου. Η καβοζαντινίβη πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν διάρροια του γαστρεντερικού συστήματος ή συρίγγιο 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, αντιδιαρροακά ή αντιόξινα, πρέπει να εφαρμοσθεί 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 θρομβοεμβολής, 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 πύλαια φλεβική θρόμβωση με καβοζαντινίβη, συμπεριλαμβανομένου ενός θανατηφόρου συμβάντος. Ασθενείς με ιστορικό πύλαιας φλεβικής διήθησης πήγαν να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης πύλαιας φλεβικής θρόμβωσης. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν οξύ 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 αξιολογούνται προσεκτικά πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Η καβοζαντινίβη δεν πρέπει να χορηγηθεί 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 προδιάθεσης για σοβαρή αιμορραγία στον πληθυσμό με προχωρημένο HCC μπορεί να περιλαμβάνουν την διήθηση από τον όγκο των κύριων αιμοφόρων αγγείων και την παρουσία υποκείμενης κίρρωσης του ήπατος που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία οισοφαγικών κίρρων, πύλαιας υπέρτασης και θρομβοπενίας. Η μελέτη CELESTIAL απέκλεισε ασθενείς με ταυτόχρονη αντιπηκτική αγωγή ή αντιαμοπεταλιακούς παράγοντες. Ασθενείς που δεν λάμβαναν θεραπεία ή με ελλιπή θεραπεία, για κίρρωσις με αιμορραγία ή με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας εξαιρέθηκαν επίσης από τη μελέτη αυτή. Η μελέτη της καβοζαντινίβης σε συνδυασμό με τη νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC πρώτης γραμμής (CA2099ER) απέκλεισε ασθενείς με αντιπηκτικά σε θεραπευτικές δόσεις. **Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί.** Η χρήση αναστολέων 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 αιμοπετάλιων 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 τραυμάτων.** Με την καβοζαντινίβη έχουν παρατηρηθεί επιπλοκές τραυμάτων. 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 επούλωση του τραύματος. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με επιπλοκές επούλωσης 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 αντιυπέρτασική θεραπεία. Στην περίπτωση έμμοσης υπέρτασης παρότι γίνεται χρήση αντιυπέρτασικών, η δόση καβοζαντινίβης θα πρέπει να μειωθεί. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί εάν η υπέρταση είναι σοβαρή και επίμονη παρά την αντιυπέρτασική θεραπεία και τη μείωση δόσης της καβοζαντινίβης. Σε περίπτωση υπέρτασης κρίσης, η καβοζαντινίβη πρέπει να διακοπεί. **Οστεοενέκρωση.** Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά οστεοενέκρωσης της γνάθου (ΟΝΓ) 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 ΟΝΓ, όπως διφωσφονικά. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν ΟΝΓ. **Σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων-πελάτων.** Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων (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 θεραπεία με καβοζαντινίβη. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρωσικό σύνδρομο. **Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας.** Έχει παρατηρηθεί σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (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. **Επιμήκυνση του διαστήματος QT.** Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT, σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά, ή σε ασθενείς με σχετική προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο, βροδικαρδία, ή διαταραχές ηλεκτρολυτών. Όταν χρησιμοποιείται με καβοζαντινίβη, θα πρέπει να εξετάζεται η περιοδική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας του ΗΚΓ και των ηλεκτρολυτών (ασβέστιο, κάλιο και μαγνήσιο ορού). **Δυσλειτουργία 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 στενά για σημεία και συμπτώματα δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Η λειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να παρακολουθείται 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 υπομαγνησιαιμίας, της υποασβεστιαίας, της υπονατρίαμίας). 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 εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς με HCC μπορεί να αποδοθούν στην ανάπτυξη ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Η διακοπή ή η 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 κετοκοναζόλη, 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. παράγραφο 4.2 και 4.5). **Υπόστρωμα P-γλυκοπρωτεΐνης.** Η καβοζαντινίβη ήταν ένας αναστολέας ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ), αλλά όχι υπόστρωμα, των δραστηριοτήτων μεταφοράς P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) σε δικατευθυντικό σύστημα προσορισμού χρησιμοποιώντας κύτταρα MDCK-MDR1. Συνεπώς η καβοζαντινίβη μπορεί να έχει την ικανότητα να αυξάνει τις συγκεντρώσεις συγχρησιμοποιούμενων υποστρωμάτων P-gp στο πλάσμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιηθούν όσον αφορά τη λήψη υποστρώματος P-gp (π.χ. φεζοφενάδιν, αλσικρένι, αμπρισεντάνη, ετεζλική δαβιγατράνη, διοξίνη, κολχικίνη, μαραβιρόνη, ποσακοναζόλη, ρανολαζίνη, σαζαβιπτίνη, σιταλιπτίνη, ταλινοδόλη, τολβαπτανή) ενώ λαμβάνουν καβοζαντινίβη (βλ. παράγραφο 4.5). **Αναστολείς MRP2.** Η χορήγηση αναστολέων MRP2 μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις των συγκεντρώσεων της καβοζαντινίβης στο πλάσμα. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MRP2 (π.χ. κυκλοσπορίνη, εφαιβιρένιζι, εμτρισταβίνη) θα πρέπει να προσεγγίζεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5). **Προειδοποιήσεις που σχετίζονται με έκδοχο.** Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, με Lapp ανεπάρκεια λακτάσης ή με δυσασπορόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο. **4.8 Ανειπιθύμητες ενέργειες.** **Καβοζαντινίβη 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 εμβολή, η υπονατρίαμια, η πνευμονική εμβολή, ο έμετος, η αφυδάτωση, η κόπωση, η εξασθένιση, η μειωμένη όρεξη, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η ζάλη, η υπομαγνησιαιμία και το σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων (PPES). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιασδήποτε συχνότητας (που εμφανίζονται σε τουλάχιστον 25% των ασθενών) στον πληθυσμό RCC περιλάμβαναν διάρροια, κόπωση, ναυτία, μειωμένη όρεξη, PPES, υπέρταση, μειωμένο βάρος, έμετο, δυσανεξία, δυσκολία στην αναπνοή και αυξημένη AST. Υπέρταση παρατηρήθηκε πιο συχνά στον πληθυσμό με RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (67%) σε σύγκριση με ασθενείς με RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (37%). Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον πληθυσμό του HCC ( $\geq 1\%$  συχνότητα) είναι η ηπατική εγκεφαλοπάθεια, η εξασθένιση, η κόπωση, το PPES, η διάρροια, η υπονατρίαμια, 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 πινάκα.** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν σε κλινικές μελέτες με καβοζαντινίβη ως μονοθεραπεία ή αναφέρθηκαν με τη χρήση καβοζαντινίβης 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 φαρμάκου (ADRs) που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ή σε χρήση μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με καβοζαντινίβη ως μονοθεραπεία.** Λοιμώξεις και παρασιτώσεις. **Συχνές:** απόστημα. Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος: **Πολύ συχνές:** αναιμία, θρομβοπενία<sup>a</sup>. **Συχνές:** ουδετεροπενία<sup>a</sup>, λεμφοπενία<sup>a</sup>. Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος. **Πολύ συχνές:** υποθυρεοειδισμός<sup>a</sup>. Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης. **Πολύ συχνές:** μειωμένη όρεξη, υπομαγνησιαιμία<sup>b</sup>, υποκαλιαιμία<sup>a</sup>, υποαλβουμιναιμία<sup>a</sup>. **Συχνές:** αφυδάτωση, υποφωσφαταιμία<sup>a</sup>, υπονατρίαμια<sup>b</sup>, υπασβεστιαία<sup>a</sup>, υπερκαλιαιμία<sup>a</sup>, υπερχοληρυθριναιμία<sup>a</sup>, υπεργλυκαιμία<sup>a</sup>, υπογλυκαιμία<sup>a</sup>. Διαταραχές του νευρικού συστήματος. **Πολύ συχνές:** δυσανεξία, κεφαλαλγία, ζάλη. **Συχνές:** περιφερική νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της αισθητικής). **Όχι συχνές:** σπασμοί. **Μη γνωστές:** αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου. **Συχνές:** εμβοές. Καρδιακές διαταραχές. **Μη γνωστές:** έμφραγμα μυοκαρδίου. Αγγειακές διαταραχές. **Πολύ συχνές:** υπέρταση<sup>a</sup>, αιμορραγία<sup>a</sup>. **Συχνές:** εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, φλεβική θρόμβωση, αρτηριακή θρόμβωση. **Μη γνωστές:** ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί. Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου. **Πολύ συχνές:** δυσπνοία, δύσπνοια, βήχας. **Συχνές:** πνευμονική εμβολή. Διαταραχές του γαστρεντερικού. **Πολύ συχνές:** διάρροια<sup>a</sup>, ναυτία, έμετος, στοματίτιδα, δυσκολία στην κατάποση, κοιλιακό άλγος<sup>a</sup>, δυσπεψία, άλγος άνω κοιλίας. **Συχνές:** γαστρεντερική διάτρησις<sup>a</sup>, σπυρίγιο<sup>a</sup>, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αιμορροϊδία, αιμορροϊδικό στοματικό άλγος, ξηροστομία, δυσφαγία, γλωσσοδυνία. **Όχι συχνές:** παγκρεατίτιδα. Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων. **Συχνές:** ηπατική εγκεφαλοπάθεια<sup>a</sup>, χολοστατική ηπατίτιδα. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού. **Πολύ συχνές:** σύνδρομο



ερυθροδυσαισθσίας παλαμών-πελμάτων (PPES), εξάνθημα. **Συχνές:** κνησμός, αλωπεκία, ξηροδερμία, δερματίτιδα υπό μορφή ακμής, αλλαγή χρώματος μαλλίων, υπερκεράτωση. Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού. **Πολύ συχνές:** πόνος στα άκρα. **Συχνές:** μυϊκοί 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 βλεννογόνων, εξασθένιση, περιφερικό οίδημα. Παρακλινικές εξετάσεις<sup>α</sup>. **Πολύ συχνές:** μειωμένο βάρος, αυξημένα ALT ορού, αυξημένη AST. **Συχνές:** ALP ορού αυξημένη, αυξημένη GGT, αυξημένη κρεατινίνη αίματος<sup>α</sup>, αυξημένη αμυλάση, αυξημένη λιπάζση, αυξημένη χοληστερόλη αίματος, αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος<sup>α</sup>. Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών. **Όχι συχνές:** επιπλοκές τραύματος<sup>β</sup>. <sup>α</sup>Βλέπε ενότητα 4.8 Περιγραφή των επιπλεγμένων 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. Υπασβεσταιμία και μειωμένο ασβέστιο αίματος. Υπογλυκαιμία και μειωμένη γλυκόζη αίματος. Υποκαλιαιμία και μειωμένο κάλιο αίματος. Υπομαγνησιαίμια και μειωμένο μαγνήσιο αίματος. Υπονατρίαίμια και μειωμένο νάτριο αίματος. Υποφωσφαταιμία και μειωμένος φώσφορος αίματος. <sup>γ</sup> Αυξημένες βιοχημικές παράμετροι: Αυξημένη χοληστερόλη αίματος και υπερχοληστερολαιμία. Υπερχοληστερουμιναιμία και αυξημένη χοληστερόλη αίματος. Υπεργλυκαιμία και αυξημένη γλυκόζη αίματος. Υποθυρεοειδισμός και αυξημένη ορμόνη διέγερσης του θυρεοειδούς στο αίμα. Υπερκαλιαιμία και αυξημένο κάλιο αίματος. Αυξημένα τριγλυκερίδια και Υπερτριγλυκεριδαίμια, <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. <sup>στ</sup> Διαταραγμένη επούλωση και επιπλοκή στο σημείο τομής. **Η καρβοξαντινίβη σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε πρώτης-γραμμής προχωρημένο RCC. Περίληψη του προφίλ ασφαλείας.** Όταν η καρβοξαντινίβη χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης πριν από την έναρξη της θεραπείας. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το προφίλ ασφαλείας της μονοθεραπείας με νιβολουμάμπη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης. Στο σύνολο δεδομένων της καρβοξαντινίβης 40 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη 240 mg κάθε δύο εβδομάδες στο RCC (n = 320), με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 16 μηνών, οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 1% επίπτωση) ήταν διάρροια, πνευμονίτιδα, πνευμονική εμβολή, πνευμονία, υπονατρίαίμια, πυρεξία, ανεπάρκεια των επινεφριδίων, έμετος, αφυδάτωση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 25%) ήταν διάρροια, κόπωση, σύνδρομο ερυθροδυσαισθσίας παλαμών-πελμάτων, στοματίτιδα, μυοσκελετικός πόνος, υπέρταση, εξάνθημα, υποθυρεοειδισμός, μείωση όρεξης, ναυτία, κοιλιακό άλγος. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιες έως μέτριες (Βαθμός 1 ή 2). **Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών.** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν στην κλινική μελέτη της καρβοξαντινίβης σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη 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 (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10) όχι συχνές (≥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 καρβοξαντινίβη σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη.** Λοιμώξεις και παρασιτώσεις. **Πολύ συχνές:** λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. **Συχνές:** πνευμονία. Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος. **Συχνές:** ηωσινοφιλία. 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:** επινεφριδιακή ανεπάρκεια. **Όχι συχνές:** υποφυσίτιδα, θυρεοειδίτιδα. Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης. **Πολύ συχνές:** μείωμένη όρεξη. **Συχνές:** αφυδάτωση. Διαταραχές του νευρικού συστήματος. **Πολύ συχνές:** δυσγευσία, ζάλη, κεφαλαλγία. **Συχνές:** περιφερική νευροπάθεια. **Όχι συχνές:** αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, μυασθενικό σύνδρομο. Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου. **Όχι συχνές:** εμβοές. Οφθαλμικές διαταραχές. **Συχνές:** ξηροφθαλμία, θάμψη όρασης. **Όχι συχνές:** ραγοειδίτιδα. Καρδιακές διαταραχές. **Συχνές:** κολλική 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:** δυσφωνία, δύσπνοια, βήχας. **Συχνές:** πνευμονίτιδα, πνευμονική εμβολή, επίσταξη, υπεζωκοτική συλλογή. Διαταραχές του γαστρεντερικού. **Πολύ συχνές:** διάρροια, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία. **Συχνές:** κοιλίτιδα, γαστρίτιδα, άλγος του στόματος/ξηροστομία, αιμορροΐδες. **Όχι συχνές:** παγκρεατίτιδα, διάτρηση λεπτού εντέρου, γλωσσοδυνία. Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων. **Συχνές:** ηπατίτιδα. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού. **Πολύ συχνές:** σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθσίας, εξάνθημα<sup>α</sup>, κνησμός. **Συχνές:** αλωπεκία, ξηροδερμία, ερύθημα, αλλαγή χρώματος τριχών. **Όχι συχνές:** ψωρίαση, κνίδωση. Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού. **Πολύ συχνές:** μυοσκελετικός πόνος<sup>α</sup>, αρθραλγία, μυϊκοί 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, πυρεξία, οίδημα. **Συχνές:** άλγος, θωρακικό άλγος. Παρακλινικές εξετάσεις<sup>α</sup>. **Πολύ συχνές:** αυξημένη ALT, αυξημένη AST, υποφωσφαταιμία, υποασβεσταιμία, υπομαγνησιαίμια, υπονατρίαίμια, υπεργλυκαιμία, υπεργλυκαιμία, λεμφοπενία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αυξημένη λιπάζση, αυξημένη αμυλάση, θρομβοπενία, αυξημένη κρεατινίνη, αναιμία, λευκοπενία, υπερκαλιαιμία, ουδετεροπενία, υπερασβεσταιμία, υπογλυκαιμία, υποκαλιαιμία, αυξημένη ολική χοληστερόλη, υπερμαγνησιαίμια, υπερατρίαίμια, μειωμένο σωματικό βάρος. **Συχνές:** αυξημένη χοληστερόλη αίματος, υπερτριγλυκεριδαίμια. Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 μπορεί να μην αποδίδονται πλήρως μόνο στην καρβοξαντινίβη, αλλά ενδέχεται να εμπερικλείουν τη συνεισφορά της υποκείμενης νόσου ή από τη νιβολουμάμπη που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό. <sup>α</sup> Η θρόμβωση είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει θρόμβωση της πυλαίας φλέβας, θρόμβωση της πνευμονικής φλέβας, πνευμονική θρόμβωση, αορτική θρόμβωση, αρτηριακή θρόμβωση, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, θρόμβωση της πνευμονικής 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 την δερματίτιδα, την ομοιάζουσα με ακμή δερματίτιδα, την πομφολυγώδη δερματίτιδα, το αποφολυγώδη εξάνθημα, το ερυθρηματώδες εξάνθημα, το θυλακιώδες εξάνθημα, το κηλιδώδες εξάνθημα, το κηλιδοβατιδώδες εξάνθημα, το βατιδώδες εξάνθημα, το κνησμόδες εξάνθημα και το φαρμακευτικό εξάνθημα. <sup>δ</sup> Ο μυοσκελετικός πόνος είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει την οσφυαλγία, τον οστικό πόνο, το μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, τη μυοσκελετική δυσφορία, τη μυαλγία, την αυχαλγία, το άλγος στα άκρα, το άλγος σπονδυλικής στήλης. <sup>ε</sup> Οι συχνότητες των εργασιολογικών όρων αντιπροσωπεύουν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν επίδειξη στις εργαστηριακές μετρήσεις σε σχέση με την έναρξη της μελέτης με εξαίρεση το μειωμένο σωματικό βάρος, την αυξημένη χοληστερόλη αίματος και την υπερτριγλυκεριδαίμια. **Περιγραφή των επιπλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.** Τα δεδομένα για διαφορικές αντιδράσεις βασίζονται σε ασθενείς που έλαβαν 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 νιβολουμάμπη σε πρώτης-γραμμής προχωρημένο RCC (παράγραφος 5.1). **Γαστρεντερική (ΓΕ) διάτρηση (βλ. παράγραφο 4.4).** Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), αναφέρθηκαν ΓΕ διατρήσεις στο 0,9% (3/331) των ασθενών με RCC που έλαβαν καρβοξαντινίβη. Τα συμβάντα ήταν Βαθμού 2 ή 3. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 10,0 εβδομάδες. Μοιραίες διατρήσεις εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα για την καρβοξαντινίβη. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), αναφέρθηκαν ΓΕ διατρήσεις στο 2,6% (2/78) των ασθενών με RCC που έλαβαν καρβοξαντινίβη. Τα συμβάντα ήταν Βαθμού 4 και 5. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκαν διατρήσεις ΓΕ στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν καρβοξαντινίβη (4/467). Όλα τα συμβάντα ήταν Βαθμού 3 ή 4. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 5,9 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099E) η συχνότητα εμφάνισης διατρήσεων του γαστρεντερικού 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 (θανατηφόρο). Στο κλινικό πρόγραμμα της καρβοξαντινίβης εκδηλώθηκαν θανατηφόρες



διατρήσεις. **Ηπατική εγκεφαλοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4).** Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική εγκεφαλοπάθεια (ηπατική εγκεφαλοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια, υπεραμμωνιαϊμική εγκεφαλοπάθεια) 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 εγκεφαλοπάθειας στις μελέτες RCC (METEOR, CABOSUN και 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 τροποποιήσιμες δόσεις, διακοπές και οριστική διακοπή σε 84/467 (18%), 69/467 (15%) και 5/467 (1%) των ασθενών, αντίστοιχα. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμητη 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. Καθυστερήση 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 ελάμβαναν καβοζαντινίβη και περιλάμβαναν πρωκτικά 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 νιβολουμάμητη 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 (Βαθμός  $\geq 3$ ) ήταν 7,3% στους ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη (34/467). Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 9,1 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμητη 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 σπαστικής αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (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 νιβολουμάμητη στο RCC.** Σε μια κλινική μελέτη ασθενών με RCC οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενες θεραπεία και έλαβαν καβοζαντινίβη σε συνδυασμό με νιβολουμάμητη, 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 (εύρος: 2 έως 106,6 εβδομάδες,  $n = 85$ ). Στους ασθενείς με Βαθμού  $\geq 2$  αύξησης 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  $\geq 2$  αύξησης της ALT ή της AST στους οποίους έγινε επαναπρόκληση με καβοζαντινίβη ( $n = 10$ ) ή με νιβολουμάμητη ( $n = 10$ ) 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 νιβολουμάμητη και 8 ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη και νιβολουμάμητη μαζί. **Υποθυρεοειδισμός.** Στη μελέτη στο RCC μετά από προηγούμενη στοχευόμενη 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 νιβολουμάμητη 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. Επιπρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενος ανεπιθύμητος 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.** Λεπτομέρεις πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

**ΧΟΡΗΓΑΙΤΑ ΜΕ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ ΑΠΟ ΕΙΔΙΚΟ ΓΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ**

4 CABO-A/ ΣΕΠ 2020

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. 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>  
Τηλέφωνα φαρμακοεπαγρύπνησης: 210 9843324, 210 9858930





(ο διάμεσος αριθμός κύκλων της περικοπής ήταν 4, σε όλα τα σκέλη θεραπείας) στην TRYPHAENA (ο διάμεσος αριθμός κύκλων της περικοπής ήταν 3 – 6 σε όλα τα σκέλη θεραπείας) καθώς και από την περίοδο θεραπείας στην APHINITY (ο διάμεσος αριθμός κύκλων της περικοπής ήταν 18). Επιπλέον, ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τα ADR εδικοί για την οδό χορήγησης του Phegro που έχει αναφερθεί στη μελέτη FEDERICA (ο διάμεσος αριθμός κύκλων του Phegro ήταν 7).

\*\* Περιλαμβάνονται ADRs για τις οποίες έχει αναφερθεί Αναπνογόνο έμφραγμα.  
\*\*\* Για τη συνολική περίοδο θεραπείας στις 4 μελέτες (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY). Η συχνότητα εμφάνισης της δυσλευκογονίας αριστερής κοιλίας και της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας αντανακλά τους προτιμώμενους όρους κατά MedDRA που αναφέρονται στις επικείμενες μελέτες.

Η υπερευαίσθητη αναφυλακτική αντίδραση βασίζεται σε μια ομάδα όρων.  
\*\* Η αντίδραση στην έγχυση περιλαμβάνει ένα όριο διάρκειας διάρκειας όρων σε ένα χρονικό πλαίσιο, που ορίζεται ως οποιαδήποτε συστηματικά συμπτώματα που αναφέρονται ως υπερευαίσθητη, αναφυλακτική αντίδραση, οξεία αντίδραση στην έγχυση ή σύνδρομο απειλευθέρωσης κυττωκινών που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός 24 ωρών από την έγχυση.

\*\*\* Παρρηγήσεις μόνο με το Phegro  
†† ADRs που έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμων αντιδράσεων Δυσλευκογονία αριστερής κοιλίας

#### Phegro σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Στην βασική δοκιμή FEDERICA, η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορίες III ή IV κατά NYHA) μειώθηκε στο LVEF τουλάχιστον κατά 10% από την τιμή έναρξης της μελέτης και σε τιμή < 50% ήταν < 2% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phegro έναντι 0,8% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση περικοπόμενης και τραστοζουμίνης. Από τους ασθενείς που εμφάνισαν συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, κανένας από τους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με Phegro δεν είχε ανακμήσει κατά την καταληκτική ημερομηνία αιολογίας των δεδομένων και ένας ασθενής απουσίαζε από τη θεραπεία με Phegro λόγω ενός συμβάντος συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας. Ασυμπτωματικές ή ήπια συμπτωματικές μειώσεις (κατηγορίας II κατά NYHA) του LVEF κατά τουλάχιστον 10% από την τιμή έναρξης της μελέτης και σε τιμή < 50% (επιβεβαιωμένη δεύτερη μέτρηση του LVEF) αναφέρθηκαν στο 0,8% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phegro και στο 4% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια περικοπόμενη και τραστοζουμίνη, από τους οποίους ένας από τους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με Phegro είχε ανακμήσει κατά την καταληκτική ημερομηνία αιολογίας των δεδομένων και δύο ασθενείς είχαν αποσυρθεί από τη θεραπεία με Phegro (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

#### Ενδοφλέβια περικοπόμενη σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη και χημειοθεραπεία

Στην βασική δοκιμή CLEOPATRA, η συχνότητα εμφάνισης της δυσλευκογονίας αριστερής κοιλίας (LVD) κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε σχέση με την ομάδα που έλαβε θεραπεία με περικοπόμενη (8,6% και 6,6%, αντίστοιχα). Η συχνότητα εμφάνισης της συμπτωματικής LVD ήταν επίσης μικρότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περικοπόμενη (1,8% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο έναντι 1,5% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περικοπόμενη) (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη μελέτη εισαγωγικής θεραπείας NEOSPHERE, στην οποία οι ασθενείς έλαβαν τέσσερις κύκλους τραστοζουμίνης και περικοπόμενης θεραπείας, η συχνότητα εμφάνισης της LVD (κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου θεραπείας) ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περικοπόμενη, τραστοζουμίνη και δοσταζέλη (7,5%) συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε θεραπεία με τραστοζουμίνη και δοσταζέλη (1,9%). Υπήρξε ένα περιστατικό συμπτωματικής LVD στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περικοπόμενη και τραστοζουμίνη.

Στη μελέτη εισαγωγικής θεραπείας TRYPHAENA, η συχνότητα εμφάνισης της LVD (κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου θεραπείας) ήταν 8,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περικοπόμενη στην τραστοζουμίνη και FEC (5-φθοροουρακίνη, επιπρομιχίνη, κυκλοφωσφαιδίλη) ακολουθούμενη από περικοπόμενη και τραστοζουμίνη και δοσταζέλη, 9,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περικοπόμενη στην τραστοζουμίνη και δοσταζέλη μετά από FEC, και 6,8% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περικοπόμενη σε συνδυασμό με TCH (δοσταζέλη, καρβοπλατίνη και τριστοζουμίνη). Η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής LVD (συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια) ήταν 1,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περικοπόμενη στην τραστοζουμίνη και δοσταζέλη μετά από FEC (από αποκλίσει ένα ασθενή), ο οποίος εμφάνισε συμπτωματική LVD κατά τη διάρκεια της θεραπείας με FEC πριν από τη λήψη περικοπόμενης στην τραστοζουμίνη και δοσταζέλη και επίσης 1,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περικοπόμενη σε συνδυασμό με TCH. Κανένας ασθενής στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περικοπόμενη στην τραστοζουμίνη και FEC ακολουθούμενη από περικοπόμενη στην τραστοζουμίνη και δοσταζέλη δεν εμφάνισε συμπτωματική LVD.

Στην περίοδο εισαγωγικής θεραπείας της μελέτης BERENICE, η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής LVD της κατηγορίας III / IV κατά NYHA (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σύμφωνα με το NCI-CTCAE έκδοση 4.0) ήταν 1,5% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με dose dense δοξορουβιδίνη και κυκλοφωσφαιδίλη (Α ακολουθούμενη από περικοπόμενη στην τραστοζουμίνη και πακλιταξέλη και κανένας από τους ασθενείς (0%) δεν εμφάνισε συμπτωματική LVD στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με FEC, ακολουθούμενη από περικοπόμενη σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη και δοσταζέλη. Η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής LVD (μείωση του κλάσματος εζώθωσης σύμφωνα με το NCI-CTCAE έκδοση 4.1) ήταν 7% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με dose dense AC, ακολουθούμενη από περικοπόμενη στην τραστοζουμίνη και πακλιταξέλη και 3,5% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με FEC, ακολουθούμενη από περικοπόμενη στην τραστοζουμίνη και δοσταζέλη.

Στη μελέτη APHINITY, η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορίας III ή IV κατά NYHA) με μείωση του LVEF τουλάχιστον 10% από την τιμή έναρξης της μελέτης και σε τιμή < 50% ήταν < 1% (0,8% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περικοπόμενη) έναντι 3% των ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβια εικονικό φάρμακο. Από τους ασθενείς που παρουσίασαν συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, στο 18,7% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περικοπόμενη και στο 57,1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε ανάκαμψη (η οποία ορίζεται ως 2 διαδοχικές μετρήσεις του LVEF πάνω από το 50%) κατά την καταληκτική ημερομηνία αιολογίας των δεδομένων. Τα περισσότερα συμβάντα αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με αναβρακκίνην. Αναφέρθηκαν ασυμπτωτικές ή ήπια συμπτωματικές (κατηγορία II κατά NYHA) μειώσεις του LVEF κατά τουλάχιστον 10% της τιμής έναρξης της μελέτης και σε τιμή < 50% στο 1,7% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περικοπόμενη και στο 2,8% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, εκ των οποίων 79,7% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περικοπόμενη και 80,6% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο είχαν ανακμήσει κατά την καταληκτική ημερομηνία αιολογίας των δεδομένων.

#### Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση/έγχυση

#### Phegro σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Στην βασική δοκιμή FEDERICA, η αντίδραση σχετιζόμενη με την ένεση/έγχυση ορίστηκε ως οποιαδήποτε συστηματική αντίδραση που αναφέρθηκε εντός 24 ωρών από τη χορήγηση του Phegro ή της ενδοφλέβιας περικοπόμενης σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4). Σχετιζόμενες με την ένεση αντιδράσεις αναφέρθηκαν στο 0,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Phegro και σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις αναφέρθηκαν στο 10,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια περικοπόμενη και τραστοζουμίνη. Οι περισσότερες από τις συστηματικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση/έγχυση που παρατηρήθηκαν με το Phegro ή την ενδοφλέβια περικοπόμενη και τραστοζουμίνη ήταν ρίγη, πυρετός ή έμετος. Οι αντιδράσεις στο σημείο ένεσης ορίστηκαν ως οποιαδήποτε αντίδραση που αναφέρθηκε εντός 24 ωρών από τη χορήγηση του Phegro και αναφέρθηκαν στο 14,9% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phegro και ήταν άλα συμβάντα 10 ή 20 βαθμίου. Οι περισσότερες από τις τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης παρατηρήθηκαν με το Phegro ήταν είτε άλας στο σημείο της ένεσης ή ερυθρότητα στο σημείο της ένεσης.

#### Ενδοφλέβια περικοπόμενη σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη και χημειοθεραπεία

Η σχετιζόμενη με τη χορήγηση αντίδραση ορίστηκε στις βασικές δοκιμές ως οποιοδήποτε συμβάν αναφέρεται ως υπερευαίσθητη, αναφυλακτική αντίδραση, οξεία αντίδραση στην έγχυση ή σύνδρομο απειλευθέρωσης κυττωκινών που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή την ίδια ημέρα με την έγχυση. Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA, η αρχική δόση της περικοπόμενης χορηγήθηκε την ημέρα πριν από τη χορήγηση της τραστοζουμίνης και της δοσταζέλης για να επιτραπεί η εξέταση των ασθενών με αντίδραση πριν από τη χορήγηση της περικοπόμενης. Η συνολική συχνότητα των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση ήταν 9,8% στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 13,2% στην ομάδα υπό θεραπεία με περικοπόμενη, με την πλειοψηφία των αντιδράσεων να είναι ήπιες ή μέτριες. Οι πιο συχνές αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (≥1,0%) στην ομάδα υπό θεραπεία με περικοπόμενη ήταν πυρετός, ρίγη, κόπωση, κεφαλαλγία, εζωσθένωση, υπερευαίσθητη και έμετος. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου κύκλου, όταν όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγήθηκαν την ίδια

μερική, οι πιο συχνές αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (≥1,0%) στην ομάδα υπό θεραπεία με περικοπόμενη ήταν κόπωση, υπερευαίσθητη στο φάρμακο, δυσναογία, υπερευαίσθητη, μυαλγία και έμετος (βλ. παράγραφο 4.4). Στις μελέτες εισαγωγικής και επικουρικής θεραπείας, η περικοπόμενη χορηγήθηκε την ίδια ημέρα με τις άλλες θεραπείες της μελέτης. Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις παρουσιάσε στο 18,6% - 25,0% των ασθενών κατά την πρώτη ημέρα χορήγησης της περικοπόμενης (σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη και χημειοθεραπεία). Ο τύπος και η σοβαρότητα των συμβάντων ήταν συνυφής με αυτά που παρατηρήθηκαν στη μελέτη CLEOPATRA, με την πλειοψηφία των αντιδράσεων να είναι ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα.

#### Αντιδράσεις υπερευαίσθητης/αναφυλαξίας

#### Phegro σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Στην βασική δοκιμή FEDERICA, η συνολική συχνότητα των αναφερθέντων συμβάντων υπερευαίσθητης/αναφυλαξίας που σχετίζονται με τη στοχευμένη στο HER2 θεραπεία ήταν 1,8% στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phegro έναντι 1,2% στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια περικοπόμενη και τραστοζουμίνη, εκ των οποίων κανένας δεν ήταν 3ου-4ου βαθμίου κατά NCI-CTCAE (έκδοση 4.0) (βλ. παράγραφο 4.4). Ένας ασθενής εμφάνισε ένα συμβάν υπερευαίσθητης/αναφυλαξίας κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά τη χορήγηση του Phegro στον πρώτο κύκλο το οποίο οδήγησε σε απόσυρση από τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

#### Ενδοφλέβια περικοπόμενη σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη και χημειοθεραπεία

Στην βασική δοκιμή CLEOPATRA στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, η συνολική συχνότητα των αναφερθέντων από τον ερευνητή συμβάντων υπερευαίσθητης/αναφυλαξίας κατά τη διάρκεια ολόκληρης της περιόδου θεραπείας ήταν 9,3% στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 11,3% στην ομάδα υπό θεραπεία με περικοπόμενη, εκ των οποίων το 2,5% και το 2,0% ήταν 3ου-4ου βαθμίου, αντίστοιχα. Η συχνότητα εμφάνισης της υπερευαίσθητης/αναφυλαξίας που σχετίζονται με τη στοχευμένη στο HER2 θεραπεία ήταν 1,8% στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phegro έναντι 1,2% στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια περικοπόμενη και τραστοζουμίνη, εκ των οποίων κανένας δεν ήταν 3ου-4ου βαθμίου κατά NCI-CTCAE (έκδοση 4.0) (βλ. παράγραφο 4.4). Ένας ασθενής εμφάνισε ένα συμβάν υπερευαίσθητης/αναφυλαξίας κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά τη χορήγηση του Phegro στον πρώτο κύκλο το οποίο οδήγησε σε απόσυρση από τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

Στην βασική δοκιμή CLEOPATRA στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, η συνολική συχνότητα των αναφερθέντων από τον ερευνητή συμβάντων υπερευαίσθητης/αναφυλαξίας κατά τη διάρκεια ολόκληρης της περιόδου θεραπείας ήταν 9,3% στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 11,3% στην ομάδα υπό θεραπεία με περικοπόμενη, εκ των οποίων το 2,5% και το 2,0% ήταν 3ου-4ου βαθμίου, αντίστοιχα. Η συχνότητα εμφάνισης της υπερευαίσθητης/αναφυλαξίας που σχετίζονται με τη στοχευμένη στο HER2 θεραπεία ήταν 1,8% στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phegro έναντι 1,2% στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια περικοπόμενη και τραστοζουμίνη, εκ των οποίων κανένας δεν ήταν 3ου-4ου βαθμίου κατά NCI-CTCAE (έκδοση 4.0) (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνολικά, η πλειοψηφία των αντιδράσεων υπερευαίσθητης/αναφυλαξίας ή μέτριες σε σοβαρότητα και υποχωρήσαν κατά τη θεραπεία. Βάσει των προτιπομένων που έγιναν στη θεραπεία της μελέτης, οι περισσότερες αντιδράσεις εκτιμήθηκαν ως δευτερεύουσες στις εγχύσιμες δοσταζέλης. Στις μελέτες εισαγωγικής και επικουρικής θεραπείας, τα συμβάντα υπερευαίσθητης/αναφυλαξίας ήταν συνυφής με αυτά που παρατηρήθηκαν στη μελέτη CLEOPATRA. Στη μελέτη NEOSPHERE, δύο ασθενείς στην ομάδα της περικοπόμενης και στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με δοσταζέλη εμφάνισαν αναφυλαξία. Τόσο στη μελέτη TRYPHAENA όσο και στην APHINITY, η συνολική συχνότητα υπερευαίσθητης/αναφυλαξίας που σχετίζονται με τη στοχευμένη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περικοπόμενη και TCH (13,2% και 7,6%, αντίστοιχα), εκ των οποίων το 2,6% και το 1,3%, αντίστοιχα, φερόστανε συμβάντα 3ου-4ου βαθμίου κατά NCI-CTCAE.

#### Εμπύρετη ουδετεροπενία

#### Phegro σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Στη βασική δοκιμή FEDERICA, εμπύρετη ουδετεροπενία παρατηρήθηκε στο 6,5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phegro και στο 5,6% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια περικοπόμενη και τραστοζουμίνη. Όπως και στις βασικές δοκιμές ενδοφλέβιας περικοπόμενης και τραστοζουμίνης, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας μεταξύ των Ασιατών ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβια θεραπεία με περικοπόμενη και τραστοζουμίνη (11,0%), όμοιας, η συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας ήταν υψηλότερη στους Ασιατικούς ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια θεραπεία με Phegro (13,7%).

#### Ενδοφλέβια περικοπόμενη σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη και χημειοθεραπεία

Στην βασική δοκιμή CLEOPATRA, η πλειοψηφία των ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείας εμφάνισε τουλάχιστον ένα συμβάν λευκοπενίας (63,0% των ασθενών στην ομάδα υπό θεραπεία με περικοπόμενη και 58,3% των ασθενών στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο), εκ των οποίων η πλειοψηφία ήταν συμβάντα ουδετεροπενίας (βλ. παράγραφο 4.4). Παρατηρήθηκε εμπύρετη ουδετεροπενία στο 13,7% των ασθενών υπό θεραπεία με περικοπόμενη και στο 7,6% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Και στις δύο ομάδες θεραπείας, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν εμπύρετη ουδετεροπενία ήταν το υψηλότερο στον πρώτο κύκλο της θεραπείας και μειώθηκε σταδιακά στις επόμενες. Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας παρατηρήθηκε μεταξύ Ασιατών ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείας συγκριτικά με τους ασθενείς από άλλες φυλές και άλλες γεωγραφικές περιοχές. Μεταξύ των Ασιατών ασθενών, η συχνότητα εμφάνισης της εμπύρετης ουδετεροπενίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα υπό θεραπεία με περικοπόμενη (25,8%) συγκριτικά με την ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (11,3%). Στη μελέτη NEOSPHERE, το 8,4% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περικοπόμενη, τραστοζουμίνη και δοσταζέλη εμφάνισε εμπύρετη ουδετεροπενία συγκριτικά με το 7,5% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με τραστοζουμίνη και δοσταζέλη. Στη μελέτη TRYPHAENA, η εμπύρετη ουδετεροπενία σημειώθηκε στο 17,1% των ασθενών που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περικοπόμενη + TCH και στο 9,3% των ασθενών που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περικοπόμενη, τραστοζουμίνη και δοσταζέλη μετά από FEC. Στη μελέτη TRYPHAENA, η επίπτωση της εμπύρετης ουδετεροπενίας ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν έξι κύκλους περικοπόμενης συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν τρεις κύκλους περικοπόμενης, αναδραστήρα από τη χορήγηση έξι κύκλων χημειοθεραπείας. Όπως και στη μελέτη CLEOPATRA, μια υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας και εμπύρετης ουδετεροπενίας παρατηρήθηκε μεταξύ Ασιατών ασθενών συγκριτικά με άλλους ασθενείς σε αμφοτέρες τις μελέτες εισαγωγικής θεραπείας. Στη μελέτη NEOSPHERE το 8,3% των Ασιατών ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περικοπόμενη, τραστοζουμίνη και δοσταζέλη εμφάνισε εμπύρετη ουδετεροπενία συγκριτικά με το 4,0% των Ασιατών ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με τραστοζουμίνη και δοσταζέλη. Στη μελέτη APHINITY, εμπύρετη ουδετεροπενία παρουσιάσε το 12,1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περικοπόμενη και το 11,1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Όπως και στις μελέτες CLEOPATRA, TRYPHAENA και NEOSPHERE, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας στους Ασιατές ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περικοπόμενη σε σχέση με τους ασθενείς άλλων φυλών και άλλων γεωγραφικών περιοχών. Μεταξύ των Ασιατών ασθενών, η συχνότητα εμφάνισης της εμπύρετης ουδετεροπενίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα υπό θεραπεία με περικοπόμενη (25,8%) συγκριτικά με την ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (11,3%).

Στη μελέτη NEOSPHERE, το 8,4% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περικοπόμενη, τραστοζουμίνη και δοσταζέλη εμφάνισε εμπύρετη ουδετεροπενία συγκριτικά με το 7,5% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με τραστοζουμίνη και δοσταζέλη. Στη μελέτη TRYPHAENA, η εμπύρετη ουδετεροπενία σημειώθηκε στο 17,1% των ασθενών που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περικοπόμενη + TCH και στο 9,3% των ασθενών που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περικοπόμενη, τραστοζουμίνη και δοσταζέλη μετά από FEC. Στη μελέτη TRYPHAENA, η επίπτωση της εμπύρετης ουδετεροπενίας ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν έξι κύκλους περικοπόμενης συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν τρεις κύκλους περικοπόμενης, αναδραστήρα από τη χορήγηση έξι κύκλων χημειοθεραπείας. Όπως και στη μελέτη CLEOPATRA, μια υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας και εμπύρετης ουδετεροπενίας παρατηρήθηκε μεταξύ Ασιατών ασθενών συγκριτικά με άλλους ασθενείς σε αμφοτέρες τις μελέτες εισαγωγικής θεραπείας. Στη μελέτη NEOSPHERE το 8,3% των Ασιατών ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περικοπόμενη, τραστοζουμίνη και δοσταζέλη εμφάνισε εμπύρετη ουδετεροπενία συγκριτικά με το 4,0% των Ασιατών ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με τραστοζουμίνη και δοσταζέλη. Στη μελέτη APHINITY, εμπύρετη ουδετεροπενία παρουσιάσε το 12,1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περικοπόμενη και το 11,1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Όπως και στις μελέτες CLEOPATRA, TRYPHAENA και NEOSPHERE, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας στους Ασιατές ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περικοπόμενη σε σχέση με τους ασθενείς άλλων φυλών και άλλων γεωγραφικών περιοχών. Μεταξύ των Ασιατών ασθενών, η συχνότητα εμφάνισης της εμπύρετης ουδετεροπενίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα υπό θεραπεία με περικοπόμενη (25,8%) συγκριτικά με την ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (11,3%).

#### Διάρροια

#### Phegro σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Στη βασική δοκιμή FEDERICA, διάρροια σημειώθηκε στο 61,7% των ασθενών υπό θεραπεία με Phegro και στο 59,1% των ασθενών υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περικοπόμενη και τραστοζουμίνη. Αναφέρθηκε διάρροια σε 3ου βαθμίου στο 7,3% των ασθενών του σκέλους του Phegro έναντι 5,2% στο σκέλος της ενδοφλέβιας περικοπόμενης και τραστοζουμίνης. Η πλειοψηφία των αναφερθέντων συμβάντων ήταν 1ου ή 2ου βαθμίου ως προς την βαρύτητα τους. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διάρροιας (όλων των βαθμίων) αναφέρθηκε κατά τη διάρκεια της στοχευμένης θεραπείας και χημειοθεραπείας με ταξάνη (67,7% των ασθενών του σκέλους που έλαβε θεραπεία με Phegro έναντι 63,8% των ασθενών του σκέλους που έλαβε θεραπεία με ενδοφλέβια περικοπόμενη και τραστοζουμίνη) (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Ενδοφλέβια περικοπόμενη σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη και χημειοθεραπεία: Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, διάρροια σημειώθηκε στο 68,4% των ασθενών υπό θεραπεία με περικοπόμενη και στο 48,7% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4). Τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπια έως μέτρια σε βαρύτητα και σημειώθηκαν μόλις στους πρώτους κύκλους θεραπείας. Η συχνότητα εμφάνισης διάρροιας 3ου-4ου βαθμίου κατά NCI-CTCAE ήταν 9,3% στους ασθενείς υπό θεραπεία με περικοπόμενη έναντι 5,1% στους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η διάρκεια διάρροιας του μεγαλύτερου επιποσίου ήταν 18 ημέρες στους ασθενείς υπό θεραπεία με περικοπόμενη και 8 ημέρες στους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Τα διακριτικά συμβάντα ανατοξικών κολών στην προληκτική δια-

βάση με αντιβιοτικά παρατηρήθηκαν. Στη δοκιμή NEOSPHERE, διάρροια σημειώθηκε στο 45,8% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περικοπόμενη, τραστοζουμίνη και δοσταζέλη συγκριτικά με το 33,8% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με τραστοζουμίνη και δοσταζέλη. Στη δοκιμή TRYPHAENA, διάρροια σημειώθηκε στο 72,3% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περικοπόμενη + TCH και στο 61,4% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περικοπόμενη, τραστοζουμίνη και δοσταζέλη μετά από FEC. Σε αμφοτέρες τις μελέτες τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπια έως μέτρια σε βαρύτητα. Στη δοκιμή APHINITY, αναφέρθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διάρροιας στο σκέλος των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περικοπόμενη (71,2%) σε σύγκριση με το σκέλος στο οποίο χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (45,2%). Αναφέρθηκε διάρροια ≥ 3ου βαθμίου στο 9,8% των ασθενών του σκέλους της περικοπόμενης έναντι 3,7% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Τα περισσότερα αναφερθέντα συμβάντα ήταν 1ου ή 2ου βαθμίου σε αντίθεση με τη βαρύτητα των ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβια χημειοθεραπεία (όλων των βαθμίων) αναφέρθηκαν κατά την περίοδο της στοχευμένης θεραπείας + χημειοθεραπείας με ταξάνη (61,4% των ασθενών του σκέλους της περικοπόμενης έναντι 33,8% των ασθενών του σκέλους του εικονικού φαρμάκου). Η συχνότητα εμφάνισης της διάρροιας ήταν πολύ χαμηλότερη μετά τη διακοπή της χημειοθεραπείας, επηρεάζοντας το 18,1% των ασθενών του σκέλους της περικοπόμενης έναντι 9,2% των ασθενών του σκέλους του εικονικού φαρμάκου κατά την περίοδο της στοχευμένης θεραπείας μετά το τέλος της χημειοθεραπείας.

## Εξάνθημα

### Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Στην βασική δοκιμή FEDERICA, εξάνθημα σημειώθηκε στο 18,1% των ασθενών υπό θεραπεία με Phesgo και στο 21,8% των ασθενών υπό θεραπεία με ενδοφλέβια πετροζουμάμητη και τραστοζουμάμητη. Η πλειοψηφία των συμβάντων εξάνθηματος ήταν 1ου ή 2ου βαθμού.

### Ενδοφλέβια πετροζουμάμητη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμητη και χημειοθεραπεία

Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, παρατηρήθηκε εξάνθημα στο 51,7% των ασθενών υπό θεραπεία με πετροζουμάμητη, συγκριτικά με το 38,9% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν 1ου ή 2ου βαθμού σε βαρύτητα, σημειώθηκαν στους πρώτους δύο κύκλους και αναπαύθηκαν στις καθιερωμένες θεραπείες, όπως είναι η τοπιική ή η από του στόματος θεραπεία για την ακμή.

Στη δοκιμή NÉOSPHERE, εξάνθημα σημειώθηκε στο 40,2% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με πετροζουμάμητη, τραστοζουμάμητη και δοσεταξέλη συγκριτικά με το 29,0% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με τραστοζουμάμητη και δοσεταξέλη. Στη δοκιμή TRYPHAENA, εξάνθημα σημειώθηκε στο 36,8% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με πετροζουμάμητη + TCH και στο 20,0% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με πετροζουμάμητη, τραστοζουμάμητη και δοσεταξέλη μετά από FEC. Η συχνότητα εμφάνισης του εξάνθηματος ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν έξι κύκλους πετροζουμάμητης συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν τρεις κύκλους πετροζουμάμητης, ανεξάρτητα από τη χορήγηση χημειοθεραπείας.

Στη δοκιμή APHINITY, το ανεπιθύμητο συμβάν εξάνθηματος εμφανίστηκε στο 25,8% των ασθενών του σκέλους της πετροζουμάμητης έναντι 20,3% των ασθενών του σκέλους του εικονικού φαρμάκου. Τα περισσότερα συμβάντα εξάνθηματος ήταν 1ου ή 2ου βαθμού.

### Ην ανοσολογικές εργαστηριακές εξετάσεις

#### Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Στη βασική δοκιμή FEDERICA, η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας 3ου-4ου βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 4, ήταν ισορροπημένη στις δύο ομάδες θεραπείας (14,5% των ασθενών υπό θεραπεία με Phesgo και 13,9% των ασθενών υπό θεραπεία με ενδοφλέβια πετροζουμάμητη και τραστοζουμάμητη).

#### Ενδοφλέβια πετροζουμάμητη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμητη και χημειοθεραπεία

Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, η συχνότητα εμφάνισης της ουδετεροπενίας 3ου-4ου βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 3, ήταν ισορροπημένη στις δύο ομάδες θεραπείας (86,3% των ασθενών υπό θεραπεία με πετροζουμάμητη και 86,6% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο, συμπεριλαμβανομένου του 60,7% και 64,8% με ουδετεροπενία 4ου βαθμού, αντίστοιχα). Στη δοκιμή NÉOSPHERE, η συχνότητα εμφάνισης της ουδετεροπενίας 3ου-4ου βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 3, ήταν 74,5% στους ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με πετροζουμάμητη, τραστοζουμάμητη και δοσεταξέλη συγκριτικά με το 84,5% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τραστοζουμάμητη και δοσεταξέλη, συμπεριλαμβανομένου του 50,9% και 60,2% ουδετεροπενίας 4ου βαθμού, αντίστοιχα. Στη δοκιμή TRYPHAENA, η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας 3ου-4ου βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 3, ήταν 85,3% στους ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με πετροζουμάμητη + TCH συγκριτικά με το 77,0% στους ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με πετροζουμάμητη, τραστοζουμάμητη και δοσεταξέλη μετά από FEC, συμπεριλαμβανομένου του 68,7% και 59,5% ουδετεροπενίας 4ου βαθμού, αντίστοιχα. Στη δοκιμή APHINITY, η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας 3ου-4ου βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 4, ήταν 40,8% στους ασθενείς που έλαβαν χορηγούμενη πετροζουμάμητη, τραστοζουμάμητη και χημειοθεραπεία έναντι 39,1% στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, τραστοζουμάμητη και χημειοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας 4ου βαθμού σε ποσοστό 28,3% και 26,5%, αντίστοιχα. **Ανοσογονικότητα:** Όπως σε όλες τις θεραπευτικές πρωτίτες, υπάρχει η πιθανότητα ανοσολογικής απόκρισης στην πετροζουμάμητη και στην τραστοζουμάμητη στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Phesgo. Στη μελέτη FEDERICA, η συχνότητα εμφάνισης των εκλύμενων από τη θεραπεία αντισωμάτων κατά της πετροζουμάμητης και κατά της τραστοζουμάμητης ήταν 3% (7/237) και 0,4% (1/237), αντίστοιχα, στους ασθενείς υπό θεραπεία με ενδοφλέβια πετροζουμάμητη και τραστοζουμάμητη. Η συχνότητα εμφάνισης των εκλύμενων από τη θεραπεία αντισωμάτων κατά της πετροζουμάμητης, κατά της τραστοζουμάμητης, και κατά της βορσालουρονιδάσης άλλα ήταν 4,9% (11/231), 0,9% (2/232), και 0,9% (2/225), αντίστοιχα, στους ασθενείς υπό θεραπεία με Phesgo. Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι διαγνώστηκαν θετικοί στα αντισώματα κατά της πετροζουμάμητης, εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της πετροζουμάμητης ανιχνεύθηκαν σε έναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με ενδοφλέβια πετροζουμάμητη και τραστοζουμάμητη και σε έναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με Phesgo. Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι διαγνώστηκαν θετικοί στα αντισώματα κατά της πετροζουμάμητης, εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της τραστοζουμάμητης ανιχνεύθηκαν σε έναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με Phesgo. Η συχνότητα εμφάνισης των αντισωμάτων κατά της πετροζουμάμητης και κατά της τραστοζουμάμητης που ανιχνεύθηκαν σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή (συμπεριλαμβανομένης της έναρξης της θεραπείας) ήταν 7,1% (18/252) και 1,2% (3/252), αντίστοιχα, στους ασθενείς υπό θεραπεία με ενδοφλέβια πετροζουμάμητη και τραστοζουμάμητη. Η συχνότητα εμφάνισης των αντισωμάτων κατά της πετροζουμάμητης, κατά της τραστοζουμάμητης, και κατά της βορσालουρονιδάσης άλλα μετά τη θεραπεία με Phesgo είναι άγνωστη. **Αλλαγή της θεραπείας από την ενδοφλέβια πετροζουμάμητη και τραστοζουμάμητη στο Phesgo (ή αντίστροφα):** Η μελέτη M04028 διερεύνησε την ασφάλεια της αλλαγής από την ενδοφλέβια πετροζουμάμητη και τραστοζουμάμητη και στο υποδόριο Phesgo (Σκέλος Α) και αντίστροφα (Σκέλος Β) με πρωταρχικό στόχο να αξιολογήσει την πρόληψη των ασθενών για το Phesgo (βλ. παράγραφο 5.1 για τις λεπτομέρειες σχεδίου της μελέτης). Μεταξύ των ασθενών στο Σκέλος Α, η συχνότητα εμφάνισης των ΑΕς κατά τη διάρκεια των Κύκλων 1-3 (ενδοφλέβια θεραπεία) ήταν 77,5% (62/80 ασθενείς) συγκριτικά με τους Κύκλους 4-6 (υποδόρια θεραπεία) που ήταν 72,5% (58/80 ασθενείς). Μεταξύ των ασθενών στο Σκέλος Β, η συχνότητα εμφάνισης των ΑΕς κατά τη διάρκεια των Κύκλων 1-3 (υποδόρια θεραπεία) ήταν 77,5% (62/80 ασθενείς) συγκριτικά με τους Κύκλους 4-6 (ενδοφλέβια θεραπεία) που ήταν 63,8% (51/80 ασθενείς), κυρίως λόγω της υψηλότερης συχνότητας εμφάνισης των τοπικών αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης (όλες βαθμού 1 ή 2) κατά τη διάρκεια της χορήγησης του Phesgo. Τα ποσοστά προ της αλλαγής (Κύκλοι 1-3) για τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα, τα ανεπιθύμητα συμβάντα βαθμού 3 και των διακοπών της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν χαμηλά (<5%) και παρόμοια με τα ποσοστά μετά την αλλαγή (Κύκλοι 4-6). Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητα συμβάντα βαθμού 4 ή 5.

**Ηλικιωμένοι ασθενείς:** Στη FEDERICA, δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια του Phesgo σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών και < 65 ετών. Ωστόσο, στις βασικές κλινικές δοκιμές της πετροζουμάμητης με ενδοφλέβια πετροζουμάμητη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμητη, σημειώθηκαν μειωμένη όρεξη, αναιμία, μείωση βάρους, εξασθένιση, δυσανεξία, περιφερική νευροπάθεια, υποτανοσημία και διάρροια, με τη συχνότητα εμφάνισης να είναι ≥ 5% υψηλότερη σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (n=418) σε σύγκριση με ασθενείς < 65 ετών (n=2926). Περιορισμένα δεδομένα κλινικών δοκιμών είναι διαθέσιμα για ασθενείς ηλικίας >75 ετών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Phesgo ή ενδοφλέβια πετροζουμάμητη και τραστοζουμάμητη. Τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά δείχνουν ότι δεν υπάρχουν διαφορές στην ασφάλεια της πετροζουμάμητης σε συνδυασμό με τραστοζουμάμητη σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών και < 65 ετών. **Αναφορά 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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. λεπτομέρειες παρακάτω). **Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: +357 22608607, Φαξ: +357 22608669, Ιστοσελίδα: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

**Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογμένης 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστοσελίδα: <http://www.eof.gr>

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 24 Ιουνίου 2021**

Λεπτομέρεια πληροφοριών σχετικά για τα προϊόντα φαρμακευτικού προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

υπό την εποπτεία του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

