

9<sup>ος</sup> χρόνος

Διοργάνωση



ΑΩΤΟΣ  
Ενότητα | Ευρωπαϊκή | Υπερελκτική  
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Σε συνεργασία



Ογκολογική Κλινική  
ΜΗΤΕΡΑ



# MULTIDISCIPLINARY Care Discussions in ONCOLOGY

ΑΘΗΝΑ | Ξενοδοχείο **Divani Caravel** | 29-30 Οκτωβρίου 2021

©2020 E.T.S. EVENTS & TRAVEL SOLUTIONS

Θα  
Χορηγηθούν  
Μόρια  
Συνεχιζόμενης  
Ιατρικής  
Εκπαίδευσης  
(CME - CPD)

MDcON  
2021

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

New

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



VERZENIOS\_Blank/ADY/06-2020

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

## ΕΠΙΤΡΟΠΕΣ

### Οργανωτική Επιτροπή

<b>Πρόεδρος:</b>	Αθανασιάδης Ηλίας
<b>Αντιπρόεδροι:</b>	Νικολαΐδη Αδαμαντία Πισταμαλτζιάν Νικόλαος Φαλιάκου Ελένη

### Μέλη:

Μπουκοβίνας Ιωάννης  
Παπαϊωάννου Δημήτριος  
Σιούλας Βασίλειος  
Στάμου Κωνσταντίνος  
Τζίμας Γεώργιος  
Τσιώτος Γρηγόριος

### Επιστημονική Επιτροπή

Ακρίβος Νικόλαος	Σκοτινιώτης Ηλίας
Αλιβιζάτος Γεράσιμος	Τριχάς Μιλτιάδης
Αναγνωστόπουλος Γεώργιος	Χανδακάς Στέφανος
Βλάχος Γεώργιος	Κυριαζόγλου Αναστάσιος
Γεωργακόπουλος Ιωάννης	Σουγκλάκος Ιωάννης
Δημόπουλος Αθανάσιος	Ξυνός Ευάγγελος
Ηλιάδης Κοσμάς	Κουμάκης Γεώργιος
Κοσμίδη Σοφία	Τυριτζής Σταύρος
Κρητικός Νικόλαος	Δαρδούφας Κων/νος
Κριτσέλης Γεώργιος	Γροσσομανίδης Δημήτριος
Μαυραντώνης Κωνσταντίνος	Τζανής Δημήτριος
Παπαγεωργίου Άννα	Τουμπανάκης Χρήστος
Παυλάκης Εμμανουήλ	



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



Η διαφήμιση είναι σύμφωνη με την ισχύουσα νομοθεσία -  
Υπουργική Απόφαση ΔΥΤ3(α)/32221 (ΦΕΚ 1049Β/29-04-2013)  
και τον Κώδικα Δεοντολογίας του ΣΦΕΕ.

OGI-2021-0034\_GR



**DEMO ABEE**  
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

21<sup>η</sup> χμ. Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας, 14568 Κρουσινίρα, Αττικής, Ελλάδα  
Τ. +30 210 8161802, F. +30 210 8161587, W. www.demo.gr

## ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ

Αγαπητοί φίλοι και συνεργάτες,

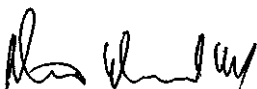
Το MDcON επανέρχεται για 9<sup>η</sup> χρονιά και λειτουργεί ως πλατφόρμα για να συζητήσουμε τις επιστημονικές εξελίξεις και τους προβληματισμούς που δημιουργούνται στην καθημερινότητα της κλινικής μας πράξης. Σε εποχή COVID, η επιστήμη προσέφερε μια εντυπωσιακή παραγωγή και έδειξε ότι η αναζήτηση είναι ανεξάντλητη και η πρόοδος αδήριτη. Στην εποχή αυτή, η συνεργασία με τις άλλες ογκολογικές ειδικότητες είναι σημαντική, καθώς υπαγορεύει το να αφομοιώσουμε την πρόοδο σαν ομάδα και να μοιραστούμε την αισιοδοξία και την προοπτική.

Η ωρίμανση των μελετών της ανοσοθεραπείας και η ανάδειξη νέων ενδείξεων αναδεικνύει το μέγεθος της αλλαγής που έχει επιτελεσθεί. Η Ανοσο-ογκολογία έχει προσφέρει νέο πρόσωπο στην επιστήμη και έχει ανανεώσει την ελπίδα για τους ασθενείς μας. Η στόχευση έχει να επιδείξει επιτυχίες που αφορούν μικρές ομάδες ασθενών μέσα στη μεγάλη ενότητα ενός πρωτοπαθούς όγκου. Η ανάδειξη στόχων έχει θέσει την εξατομίκευση σαν υποχρέωση του ογκολόγου στην καθημερινή κλινική πράξη. Η μοριακή ταυτοποίηση ενός όγκου στέκει ισότιμα δίπλα στις κλασικές μεθόδους. Ακόμη και γνωστοί στόχοι, όπως το her2, παρουσιάζουν πολύ πιο αποτελεσματικούς τρόπους στόχευσης που δεν περιορίζονται στις αρχικές ενδείξεις αλλά επεκτείνονται σε άλλες κακοήθειες.

Οι επιτυχίες επεκτείνονται στη στόχευση μοριακών υπογραφών, όπως η Homologous Repair Deficiency (HRD), που οδηγεί σε θεραπεία με πλατίνη και PARPi και αφορά πολλούς όγκους σε πρώτη γραμμή θεραπείας, ακόμη και στην επικουρική θεραπεία, με στόχο την ίαση. Η ανάλυση του γονιδιώματος του καρκινικού κυττάρου, παράλληλα με την ανάλυση του κληρονομουμένου γονιδιώματος, είναι πλέον ο δρόμος για πολλούς ασθενείς μας.

Η προσπάθεια για μία συνειδητή εξωστρέφεια της Ογκολογίας συνεχίζεται. Μέσα από τον διάλογο με την κοινωνία, συνεχίζουμε περαιτέρω την παρουσίαση θεμάτων σχετικών με την τροποποίηση της διατροφής και του τρόπου ζωής, στην προσπάθεια να αναχαιτίσουμε τα κύματα νέων καρκίνων. Επίσης, η υπερθέρμανση του πλανήτη και η επίδραση στην επιδημιολογία των καρκίνων για τις επόμενες γενιές θα μας προβληματίσει στην τελετή έναρξης. Στο τελικό τραπέζι του συνεδρίου θα συζητηθούν ακόμα το πως η τέχνη τίθεται στην υπηρεσία του ασθενούς και η σημασία των συμβόλων. Οι αγωνιώδεις αναζητήσεις της ψυχής και η αλήθεια που αναβλύζει μέσα από τα σύμβολα συμβάλουν εμφaticά στην αξία του αγώνα για τη ζωή και απομακρύνουν την παραίτηση που νοθεύει την ελπίδα.

Σας καλωσορίζουμε και σας περιμένουμε στην αίθουσα ή διαδικτυακά.



Ηλίας Αθανασιάδης  
Ογκολόγος-Παθολόγος  
Πρόεδρος του MDcON

 **BINOCRIT**<sup>®</sup>  
epoetin alfa

 **ZARZIO**<sup>®</sup>  
filgrastim

**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** ΑΒΕΕ  
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

**SANDOZ** A Novartis  
Division

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

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Παρασκευή **29 Οκτωβρίου** 2 0 2 1

**14:00 Έναρξη συνεδρίου**

**14:00-14:30 Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου**

**State of the Art lecture**

**Προεδρείο:** Χ. Ανδρεάδης, Ο. Νικολάτου - Γαλίτη

Εντατικοποίηση και αποκλιμάκωση της θεραπείας στο πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου

**A. Ψυρρή**

**14:30-16:00 Καρκίνος ενδομητρίου, σαλπίνγων, ωοθηκών**

**Προεδρείο:** Α. Ροδολάκης, Χ. Παπαδημητρίου, Γ. Βλάχος

Η στόχευση του HRD στον καρκίνο της ωοθήκης. Εξατομικευμένες αποφάσεις στην επιλογή θεραπείας

**A. Νικολαΐδη**

Θέματα αιχμής στην επικουρική θεραπεία καρκίνου ενδομητρίου

**A. Δημόπουλος**

Ορώδες καρκίνωμα ενδομητρίου

**B. Σιούλας**

Νεότερες θεραπείες σε καρκίνο του ενδομητρίου και τραχήλου της μήτρας. Πέρα από τη χημειοθεραπεία

**A. Χριστοπούλου**

**Ανοιχτή συζήτηση με:** Ι. Σύριος, Ν. Ακρίβος, Α. Δημόπουλος

**16:00-17:30 Μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονος.**

**Βλέποντας το μέλλον**

**Προεδρείο:** Π. Κοσμίδης, Ε. Σαμαντάς, Κ. Ηλιάδης

Η επικουρική θεραπεία του καρκίνου πνεύμονος. Πέρα από τη χημειοθεραπεία

**Σ. Αγγελάκη**

Οριακά χειρουργήσιμη σταδίου III νόσος. Προεγχειρητική θεραπεία βλέποντας το μέλλον

**A. Γρίβας**

Ανοσοθεραπεία σε μεταστατική νόσο. Βέλτιστη διαχείριση στην πρώτη γραμμή θεραπείας

**I. Μούντζιος**

**Ανοιχτή συζήτηση με:** Γ. Κουμάκης, Σ. Κοσμίδη

**17:30-17:50 Δορυφορική Διάλεξη**

Sponsored by **AMGEN**

KRAS G12C: a key oncogenic mutation in NSCLC

**Σ. Αγγελάκη**

17:50-18:00 Συζήτηση

**18:00-18:15 Διάλειμμα**



# KEYTRUDA<sup>®</sup>

(pembrolizumab) for Infusion 100mg

Περατέρω πληροφορίες διατίθενται από τον ΚΑΚ, κατόπιν αιτήσεως, ή περιλαμβάνονται στη συνοπτική περιγραφή χαρακτηριστικών του προϊόντος  
Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος KEYTRUDA<sup>®</sup>, 24 Ιουνίου 2021  
KEYTRUDA C/S.SOL.IN 25MG/ML BTx1 VIALx4ML : 2.610,63 € (Χ.Τ) 2.836,45 € (Λ.Τ) 2.347,25 € (Ν.Τ)



MSD ΑΦΒΕΕ, Αγίου Δημητρίου 63, Άλιμος 17456, Αττική  
Αρ. ΓΕΜΗ 121808101000

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

GR-KEY-00449 1205-20092021-KEY



Παρασκευή **29 Οκτωβρίου**

2 0 2 1

**18:15-19:30** **Καρκίνος ουροποιητικού. Νέες ενδείξεις, νέες στρατηγικές.**
**Προεδρείο:** Δ. Πεκτασίδης, Γ. Αραβαντινός, Α. Αρδαβάνης

Καρκίνος ουροθηλίου

Π. Γρίβας

Καρκίνος νεφρού

Κ. Κουτσούκος

Καρκίνος προστάτου. Ολιγομεταστατική νόσος και εφαρμογές του PSMA – Από την πλευρά του Χειρουργού

Σ. Τυριτζής

Καρκίνος προστάτου. Ολιγομεταστατική νόσος και εφαρμογές του PSMA – Από την πλευρά του Ογκολόγου

Μ. Λιόντος

**Ανοιχτή συζήτηση με:** Α. Τσιάρα, Ν. Μητσιμπόνας, Ν. Πισταλματζιάν

**19:30-20:20** **Δορυφορικές Διαλέξεις**
**Προεδρείο:** Δ. Πεκτασίδης

 Κριτήρια θεραπευτικών επιλογών για την 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> γραμμή θεραπειάς του μεταστατικού καρκίνου νεφρού

**Ι. Μπουκοβίνας**

 Sponsored by  IPSEN

 Διαμορφώνοντας τον θεραπευτικό αλγόριθμο στην 1<sup>η</sup> γραμμή του aRCC με την είσοδο των ανοσοθεραπευτικών συνδυασμών

**Κ. Κουτσούκος**

 Sponsored by  MSD  
INVENTING FOR LIFE

**20.20-21:30** **Τελετή Έναρξης**
**Προεδρείο:** Η. Αθανασιάδης

Χαιρετισμός του Προέδρου

Η καταστροφή του φυσικού και αστικού περιβάλλοντος.

Η ανάγνωση της απειλής από την πλευρά του Ογκολόγου

**Ι. Μπουκοβίνας**

 Σάββατο **30 Οκτωβρίου**

2 0 2 1

**08:30-10.00** **Καρκίνος στομάχου και γαστροοισοφαγικής γωνίας**
**Προεδρείο:** Ε. Ξυνός, Ν. Ανδρουλάκης, Δ. Θεοδώρου

Δυνατότητες εξατομίκευσης και οι βιοδείκτες στον καρκίνο στομάχου και γαστροοισοφαγικής γωνίας

**Θ. Μακατσώρης**

Η θέση της ανοσοθεραπείας με βάση τα σύγχρονα δεδομένα

**Μ. Καραμούζης**

 Sponsored by  Bristol Myers Squibb

Η θεραπευτική στρατηγική για τοπικοπεριοχική νόσο

**Χ. Χριστοδούλου**
**Ανοιχτή συζήτηση με:** Μ. Τριχάς, Κ. Στάμου, Γ. Γαρεφαλάκης

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

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



ΧΤΑΝΔΙ™ 1, 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 33 του παρόντος εντύπου.

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

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

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

mHSPC: μεταστατικός ορμονοευσταθής καρκίνος του προστάτη, nmCRPC: μη μεταστατικός, ανθεκτικός στον ευνουχισμό, καρκίνος του προστάτη,

mCRPC: μεταστατικός, ανθεκτικός στον ευνουχισμό καρκίνος του προστάτη

1. Περιλήψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος ΧΤΑΝΔΙ™, 2. Sternberg CN et al. N Engl J Med 2020; 382: 2197–206, 3. Beer TM et al. Eur Urol 2017; 71: 151–54  
4. Armstrong AJ et al. J Clin Oncol 2019; 37(32): 2974–86, 5. Hussain M et al. N Engl J Med 2018; 378(26): 2465–74

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.  
Αγρολιάου 6-8, 151 23 Μαρούσι, Αθήνα  
Τηλ. 210 8189 900, Fax: 216 8008 998  
www.astellas.com/gr

**Xtandi™**  
enzalutamide

Σάββατο

30 Οκτωβρίου

2 0 2 1

10.00-11:00

**Καρκίνος ήπατος, παγκρέατος, χοληφόρων***Προεδρείο: Ι. Σουγκλάκος, Γ. Τζίμας*

Προσδοκίες από την τρέχουσα κλινική έρευνα στον καρκίνο παγκρέατος

Μοριακοί στόχοι και στοχευμένη θεραπεία στο χολαγγειοκαρκίνωμα

**Ανοιχτή συζήτηση με:** Γ. Τσιώτος, Γ. Κριτσέλης, Γ. Παπαζοΐνης

Γ. Λύπας

Σ. Περουκίδης

11:00-11:15

**Διάλειμμα**

11:15-12:00

**Νευροενδοκρινικοί όγκοι πεπτικού****Διάλεξη με συνεδρία ερωτήσεων από τους σχολιαστές και το κοινό***Προεδρείο: Π. Κοσμίδης, Γ. Τσιώτος***Ομιλητές:** Χ. Τουμπανάκης

**Ανοιχτή συζήτηση με:** Α. Κουμαριανού, Γ. Τζίμας, Δ. Ζιώγας

12:00-13:00

**Το παρόν και το μέλλον στη Χειρουργική Ογκολογία του Πεπτικού***Προεδρείο: Ν. Τσουκαλάς, Α. Μπούτης, Ο. Ζώρας*

Πλήρης κυτταρομείωση, ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία και υπερθερμία. HIPEC. Τι πρέπει να γνωρίζει ο Ογκολόγος

Surgical strategies for locally advanced and metastatic GISTs

**Ανοιχτή συζήτηση με:** Ι. Σουγκλάκος, Σ. Κόκκαλη

Κ. Στάμου

D. Tzanis

13:00-14:00

**Κολοορθικός καρκίνος***Προεδρείο: Ε. Ξυνός, Ι. Μπουκοβίνας*

Θεραπευτικές επιλογές στην συνδυασμένη θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου του ορθού

Συστηματική θεραπεία του καρκίνου παχέος εντέρου. Εξελίξεις του 2021

**Ανοιχτή συζήτηση με:** Ι. Γεωργακόπουλος, Α. Στριμπάκος

Ζ. Σαριδάκη

Δ. Παπαμιχαήλ

14.00-14.30

**Μεσημβρινή διακοπή**

14.30 16.00

**Καρκίνος Μαστού***Προεδρείο: Χ. Καλόφωνος, Β. Μπαρμπούνης, Α. Κούτρας*

Η κλινική σημασία των παθογόνων παραλλαγών σε άλλα γονίδια από τα BRCA1/2


HER2+ μεταστατικός καρκίνος μαστού και νεότερης γενιάς συζεύγματα αντισώματος-φαρμάκου (ADCs): Ποια η θέση τους στο θεραπευτικό αλγόριθμο;

Το παρόν και το μέλλον της ορμονοθεραπείας στο μεταστατικό ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο του μαστού

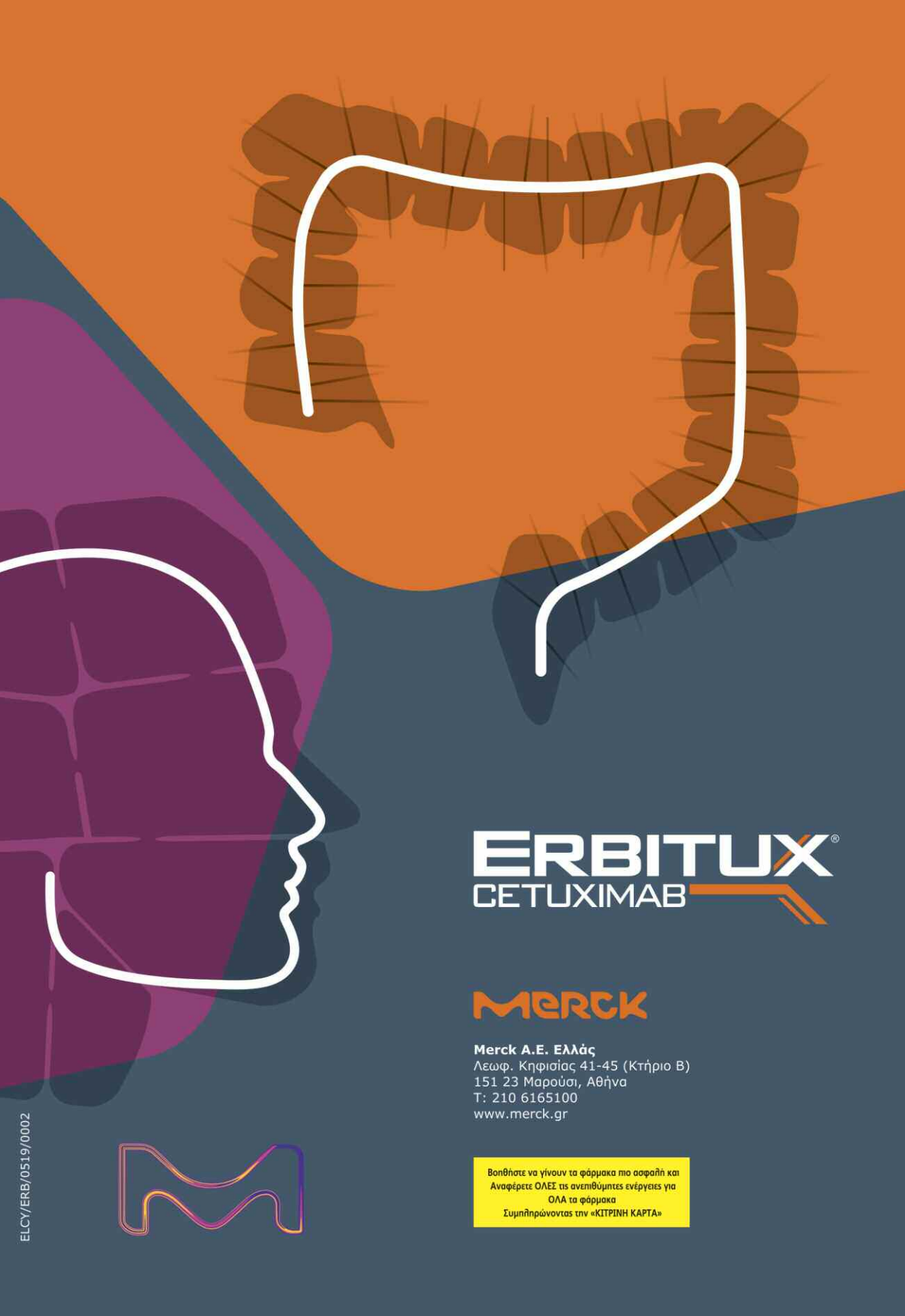
**Ανοιχτή συζήτηση με:** Φ. Φωστήρα, Κ. Τσιγαρίδας, Μ. Θεοχάρη

Ε. Σαλούστρος

Α. Νικολαΐδη

Sponsored by AstraZeneca 

Ν. Πισταμαλτζιάν



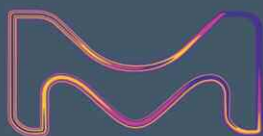
# ERBITUX®

## CETUXIMAB

### MERCK

**Merck A.E. Ελλάς**  
Λεωφ. Κηφισίας 41-45 (Κτήριο Β)  
151 23 Μαρούσι, Αθήνα  
Τ: 210 6165100  
[www.merck.gr](http://www.merck.gr)

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



Σάββατο

30 Οκτωβρίου

2 0 2 1

16.00 17.00

**Lectures****Chair:** E. Faliakou, D. Mavroudis, G. Pissakas

State of the Art: Individualized decisions in the Neoadjuvant therapy of breast cancer. Aiming Precision Medicine

High risk women for breast cancer

**Panel:** E. Saloustros, A. Athanasiou, D. Grosomanidis

E. Mamounas

A. Athanasiou

17:00-18:30

**Βιολογία του καρκίνου.**

**Εξελίξεις σε στοχευμένη θεραπεία και ανοσοθεραπεία. Προβληματισμοί**

**Προεδρείο:** Β. Γεωργούλιας, Δ. Μπαφαλούκος


Εξελίξεις στην ανοσοθεραπεία

Εξελίξεις στην στοχευμένη θεραπεία

Ο ρόλος της ανάλυσης του ολοκληρωμένου γονιδιωματικού προφίλ στην εξατομικευμένη προσέγγιση του ογκολογικού ασθενή

N. Πισταλαματζιάν

A. Κυριαζόγλου

 M. Μπακογεώργος  
Sponsored by 
**Ανοιχτή συζήτηση με:** Ι. Μπουκοβίνας, Α. Κωτσάκης, Ζ. Σαριδάκη

18:30 18.45

**Διάλειμμα**

18.45 20.15

**Παχυσαρκία, διατροφή και τρόπος ζωής. Συσχετίσεις με την καρκινογένεση****Προεδρείο:** Γ. Χρούσος, Η. Αθανασιάδης

Η πραγματική μεσογειακή διατροφή,

Η παρέμβαση στη διατροφή και στον τρόπο ζωής στη μάχη κατά του καρκίνου

E. Παραβάντη

Σ. Ντρουφάκου

**Ανοιχτή συζήτηση με:** Α. Παπαγεωργίου, Α. Σταματάκη, Σ. Περουκίδης

20.15 21.00

**Art, healing and Medicine.**

Η θεραπευτική και επουλωτική αξία της Τέχνης.

**Προεδρείο:** Γ. Σαμώνης, Ι. Μπουκοβίνας**Ομιλητές:** Π. Πάγκαλος**Ανοιχτή συζήτηση με:** Γ. Ξηροπαΐδης, Α. Αρδαβάνης,

21.00

**Κλείσιμο συνεδρίου**



**IF SHE  
RESPONDS  
TO CHEMOTHERAPY**

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

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

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



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

**ZEJULA is indicated as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with advanced epithelial (FIGO stages III and IV) high-grade ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) following completion of first-line platinum-based chemotherapy.<sup>1</sup>**

**Overall population:** median PFS of 13.8 months for ZEJULA vs 8.2 months for placebo (HR: 0.62 [95% CI: 0.50-0.76], P<0.0001). **HRd population:** median PFS of 21.9 months for ZEJULA vs 10.4 months for placebo (HR: 0.43 [95% CI: 0.31-0.59], P<0.0001). PRIMA was a randomised, double-blind, placebo-controlled Phase III trial examining the efficacy and safety of ZEJULA in patients who responded to first-line platinum-based chemotherapy.<sup>1,4</sup>

**ZEJULA (niraparib) 100 mg hard capsules Safety Information**

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

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

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

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

Λ.Τ. 4934,26 €.

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

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

Τα ανωτέρω ισχύουν κατά την ημερομηνία σύνταξης της καταχώρησης. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με την εταιρεία για επιβεβαίωση πλήρους ενημερωμένων δεδομένων, για οποιαδήποτε πληροφορία ή/και αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών στο τηλέφωνο 210 6882100.

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

©2021 Όμιλος εταιρειών GSK ή δικαιούχος του Ομίλου GSK. PM-GR-NRP-JRNA-210001, Ισχύς 04/2021 - 04/2022

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



Λ. Κηφισίας 266, 15232 Χαλάνδρι, Αθήνα, Τηλ. 2106882100

## ΤΙΤΛΟΙ ΟΜΙΛΗΤΩΝ ΠΡΟΕΔΡΩΝ

Grivas Petros	MD PhD, Associate Professor, Clinical Director of Genitourinary Cancers Program, Division of Oncology, Dept. of Medicine, University of Washington, Associate Member, Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, USA
Mamounas Eleftherios	M.D., M.P.H., F.A.C.S. Medical Director, Comprehensive Breast Program Orlando Health Cancer Institute Professor of Surgery, University of Central Florida College of Medicine Clinical Professor of Clinical Sciences, Florida State University College of Medicine
Tzanis Dimitrios	MD, PhD. Consultant Surgeon, Department of Surgical Oncology, Institut Curie, Paris, France
Toumpanakis Christos	MD PhD FRCP AGAF FEBGH, Consultant in Gastroenterology & Neuroendocrine Tumours, Honorary Associate Professor UCL, NET Unit - ENETS Centre of Excellence Royal Free Hospital, London, UK, Chair of the Advisory Board of European NET Society (ENETS)
Αγγελάκη Σοφία	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογικής Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης
Αθανασιάδης Ηλίας	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Ογκολογική Κλινική, «Μητέρα», Επίκουρος Καθηγητής Ογκολογίας, Northwestern University, Η.Π.Α.
Αθανασίου Αλεξάνδρα	MD, MSc, EUSOBI Executive Board, Διευθύντρια Κέντρου Απεικόνισης Μαστού Νοσοκομείο ΜΗΤΕΡΑ
Ακρίβος Νικόλαος	RCOG/ESGO Γυναικολόγος - Ογκολόγος, Διευθυντής Γυναικολογικής Ογκολογίας Νοσοκομείο Υγεία, Διδάκτωρ Γυναικολογικής Ογκολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
Ανδρεάδης Χαράλαμπος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας-Χημειοθεραπείας, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
Ανδρουλάκης Νικόλαος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Συντονιστής Διευθυντής, Ογκολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Ηρακλείου «Βενιζέλειο-Πανάκειο»
Αραβαντινός Γεράσιμος	Δρ., Παθολόγος-Ογκολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Συντονιστής Διευθυντής, Β' Παθολογική Ογκολογική Κλινική, Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι»
Αρδαβάνης Αλέξανδρος	MD, PhD, Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθυντής - Επιστημονικός Υπεύθυνος, Α' Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»
Βλάχος Γεώργιος	Ομότιμος Καθηγητής Γυναικολογικής Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.
Γαρεφαλάκης Γεώργιος	MD, MSc, Παθολόγος Ογκολόγος, Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία»
Γεωργακόπουλος Ιωάννης	Ακτινοθεραπευτής - Ογκολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής, Ε.Κ.Π.Α
Γεωργούλιας Βασίλειος	Ομότιμος Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης
Γρίβας Αναστάσιος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Α', Β' Παθολογική-Ογκολογική Κλινική - Μονάδα Μεταμόσχευσης, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»
Γροσομανίδης Δημήτριος	MD, Χειρουργός Μαστού, Διευθυντής Δ' Κλινικής Μαστού ΜΗΤΕΡΑ
Δημόπουλος Αθανάσιος	Ακτινοθεραπευτής-Ογκολόγος, Venia Docendi Πανεπιστημίου Βιέννης, ESTRO Faculty Member, Διευθυντής Κλινικής Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Metropolitan Hospital
Ζιώγας Δημήτριος	MD, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Παν. Υπότροφος, Επιστημονικός Συνεργάτης, Α' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»

Ζώρας Οδυσσέας	Καθηγητής Χειρουργικής Ογκολογίας, Πρόεδρος Δ.Ε. Ελληνικού Ανοικτού Πανεπιστημίου (Ε.Α.Π.), Διευθυντής Κλινικής Χειρουργικής Ογκολογίας και Κέντρου Περιφερειακών Χημειοθεραπειών, Metropolitan Hospital
Ηλιάδης Κοσμάς	Χειρουργός Θώρακος, Διευθυντής, Θωρακική Κλινική, Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία»
Θεοδώρου Δημήτριος	MD, PhD, FACS, Καθηγητής Χειρουργικής Ανωτέρου Πεπτικού, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.
Θεοχάρη Μαρία	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελήτρια Β', Α' Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
Καλόφωνος Χαράλαμπος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Ομότιμος Καθηγητής Πανεπιστημίου Πατρών, Διευθυντής Ογκολογικού, Ολύμπιο Θεραπευτήριο, Πάτρα
Καραμούζης Μιχαήλ	Παθολόγος-Ογκολόγος, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α
Κόκκαλη Στεφανία	MD, MSc, Παθολόγος Ογκολόγος, Επιμελήτρια Β', Β' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»
Κοσμίδη Σοφία	Ακτινοθεραπευτής-Ογκολόγος, Αν. Διευθύντρια, Κέντρο Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία»
Κοσμίδης Πάρις	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Β' Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία»
Κουμάκης Γεώργιος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης, Β' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Υγεία»
Κουμαριανού Άννα	MD, PhD, Διευθύντρια ΕΣΥ, Παθολόγος-Ογκολόγος, Αιματολογική-Ογκολογική Μονάδα, Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Γ.Π.Ν.Α. «Αττικόν»
Κούτρας Άγγελος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Αν. Καθηγητής Παθολογίας Ογκολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών
Κουτσούκος Κωνσταντίνος	Παθολόγος - Ογκολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Θεραπευτική Κλινική, Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»
Κριτσέλης Γεώργιος	Ακτινοθεραπευτής - Ογκολόγος, Συνεργάτης Κέντρου Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία»
Κυριαζόγλου Αναστάσιος	Παθολόγος - Ογκολόγος, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»
Κωτσάκης Αθανάσιος	Αν. Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Διευθυντής, Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Λάρισας
Λιόντος Μιχάλης	Παθολόγος- Ογκολόγος, Επικουρικός Επιμελητής, Ογκολογική Μονάδα Θεραπευτικής Κλινικής, Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»
Λύπας Γεώργιος	Παθολόγος - Ογκολόγος, Υπεύθυνος Μονάδας Γενετικής Ογκολογίας, Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία»
Μακατσώρης Θωμάς	Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Πατρών, Ογκολογικό Τμήμα, Π.Γ.Ν. Πατρών
Μαυρουδής Δημήτριος	Παθολόγος - Ογκολόγος, Καθηγητής Παθολογικής Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης
Μητσιμπόνας Νικόλαος	Παθολόγος - Ογκολόγος, Συνεργάτης, Α' Ογκολογική Κλινική, Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία»
Μούντζιος Ιωάννης	MD, MSc, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Δ' Ογκολογική Κλινική και Μονάδα Κλινικών Μελετών, «Ερρίκος Ντυνάν» Hospital Center
Μπακογεώργος Μάριος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής, Ογκολογική Κλινική, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών



Μπαρμπούνης Βασίλειος	Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθυντής Γ' Ογκολογικής Κλινικής, Metropolitan Hospital
Μπαφαλούκος Δημήτριος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Α' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Metropolitan», Ομότιμος Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
Μπουκοβίνας Ιωάννης	MD, PhD, PharmaD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιστημονικός Υπεύθυνος, Ογκολογική Μονάδα, «Βιοκλινική» Θεσσαλονίκης
Μπούτης Αναστάσιος	Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιμελητής Α', Α' Παθολογική Ογκολογική Κλινική, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
Νικολαΐδη Αδαμαντία	Παθολόγος-Ογκολόγος, Αν. Διευθύντρια, Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Μητέρα»
Νικολάτου Γαλίτη Ουρανία	Καθηγήτρια Ε.Κ.Π.Α., Επιστημονική Υπεύθυνη CureCancer
Ντρουφάκου Σταυρούλα	Παθολόγος - Ογκολόγος, Γ' Παθολογική Ογκολογική Κλινική, Metropolitan Hospital
Ξηροπαΐδης Γεώργιος	Καθηγητής Τμήμα Πολιτικής Επιστήμης και Ιστορίας, Πάντειο Πανεπιστήμιο
Ξυνός Ευάγγελος	Χειρουργός
Πάγκαλος Παναγιώτης	Αρχιτέκτονας, Αναπληρωτής Καθηγητής της Σχολής Εφαρμοσμένων Τεχνών και Πολιτισμού του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής
Παπαγεωργίου Άννα	PhD, Κλινική Διαιτολόγος-Διατροφολόγος, Ιατρική Σχολή Πανεπιστήμιο Αθηνών, προαγωγή της υγείας και την παιδική παχυσαρκία, Επ. Φυσικής Αγωγής & Αθλητισμού, Ερευνήτρια Γ' βαθμίδας, Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο, Ιατρική Σχολή Πανεπιστήμιο Αθηνών, Επ. Υπεύθυνη προγραμμάτων προαγωγής της υγείας «ΕΥΡΩΣΤΙΑ»
Παπαδημητρίου Χρίστος	Παθολόγος Ογκολόγος, Καθηγητής Ιατρικής Ε.Κ.Π.Α., Υπεύθυνος, Ογκολογική Μονάδα, Γ.Ν.Α. «Αρεταίειο»
Παπαμιχαήλ Δημήτριος	Dr, MB, BS, FRCP, Παθολόγος Ογκολόγος, Διευθυντής, Κλινική Παθολογίας Ογκολογίας, Ογκολογικό Κέντρο Τράπεζας Κύπρου
Παπαξοΐνης Γεώργιος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Β', Β' Παθολογική Κλινική, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»
Παραβάντη Έλενα	RD, Κλινικός Διαιτολόγος-Διατροφολόγος, Ψυχολόγος, Συγγραφέας
Πεκτασίδης Δημήτριος	Ομότιμος Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α., Διευθυντής, Γ' Ογκολογικό Τμήμα, Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center
Περουκίδης Σταύρος	MD, MSc, PhD, Ογκολόγος- Παθολόγος, Διευθυντής Ογκολογικού Τμήματος, Γενικό Παναρκαδικό Νοσοκομείο, Τρίπολη
Πισσάκας Γεώργιος	Ακτινοθεραπευτής Ογκολόγος, Συντονιστής Διευθυντής, Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»
Πισταματζιάν Νικόλαος	MD, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος, Επιμελητής, Ογκολογική Κλινική, «ΜΗΤΕΡΑ»
Ροδολάκης Αλέξανδρος	Καθηγητής Γυναικολογικής Ογκολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, Α' Μ/Γ Κλινική, Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»
Σαλούστρος Εμμανουήλ	Επίκουρος Καθηγητής Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Σαμαντάς Επαμεινώνδας	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Β' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Metropolitan»
Σαμώνης Γεώργιος	Ογκολόγος-Λοιμωξιολόγος, Ομ. Καθηγητής Παθολογίας
Σαριδάκη Ζένια	MD, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιστημονικός Υπεύθυνος, Ογκολογικό Τμήμα, «Ασκληπιός ΔΙΑΓΝΩΣΙΣ» - Κλινική «Ασκληπιείον Κρήτης», Ηράκλειο, Κρήτη

Σιούλας Βασίλειος	MD, PhD, Γυναικολόγος - Ογκολόγος, (MSKCC/ESGO), Τμήμα Γυναικολογικής Ογκολογίας, Νοσοκομείο «Μητέρα», Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου Νοσοκομείου «ΜΗΤΕΡΑ»
Σουγκλάκος Ιωάννης	Παθολόγος - Ογκολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης
Σταματάκη Αστερία	RhDc, MSc, Κλινική διαιτολόγος - διατροφολόγος, Επιστημονική Συνεργάτις Ε΄ Χειρουργικής Κλινικής ΕΚΠΑ
Στάμου Κωνσταντίνος	MD, PhD, Γενικός Χειρουργός - Χειρουργός Παχέος Εντέρου, Διευθυντής Β΄ Χειρουργικής Κλινικής, Νοσοκομείο «Μητέρα»
Στριμπάκος Αλέξιος	MRCP, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Ε΄ Παθολογική Ογκολογική Κλινική, Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία», Πρόεδρος Ελληνικής Οργάνωσης Πρόληψης και Εκπαίδευσης για τον Καρκίνο (ΕΟΠΕΓΚ)
Σύριος Ιωάννης	MD, MSc, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Συνεργάτης, Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία»
Τζίμας Γεώργιος	MD, MSc, PhD, FACS, FRCS, Clinical Assistant Professor of Surgery, University of Vermont, Διευθυντής Τομέα Χειρουργική Ήπατος, Παγκρέατος και Χοληφόρων, Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία»
Τριχάς Μιλτιάδης	Ακτινοθεραπευτής - Ογκολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης, Νοσοκομείο «Ιασώ»
Τσιάρα Άννα	Παθολόγος Ογκολόγος, 5η Ογκολογική Κλινική, Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία»
Τσιγαρίδας Κωνσταντίνος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Αναπληρωτής Διευθυντής Ε΄ Παθολογικής - Ογκολογικής Κλινικής, Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία»
Τσιώτος Γρηγόριος	Διευθυντής, Α΄ Χειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο «Μητέρα Υγεία», Instructor of Surgery Mayo Clinic, Assistant Professor of Surgery University of Missouri, Πρόεδρος Ελληνικού Ινστιτούτου Παγκρέατος
Τσουκαλάς Νικόλαος	MD, MSc, PhD, Παθολόγος – Ογκολόγος, MSc Βιοπληροφορική, Αναπληρωτής Διευθυντής, Ογκολογική Κλινική 401 ΓΣΝΑ, Επιστημονικός Συνεργάτης, Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν»
Τυριτζής Σταύρος	Ουρολόγος, Διευθυντής Δ΄ Ουρολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο «Υγεία», Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογικής Ογκολογίας και Ρομποτικής Χειρουργικής Πανεπιστημίου Karolinska Στοκχόλμης
Φαλιάκου Ελένη	Χειρουργός Μαστού, Διευθύντρια Β΄ Κλινικής Μαστού, Νοσοκομείο «Μητέρα», Αντιπρόεδρος ΜΚΟ ΛΩΤΟΣ
Φωστήρα Φλωρεντία	PhD, Κλινική Εργαστηριακή Γενετίστρια, ErCLG, Εντεταλμένη Ερευνήτρια Εργαστήριο Μοριακής Διαγνωστικής, ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος
Χριστοδούλου Χρήστος	Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθυντής, Β΄ Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο Metropolitan
Χριστοπούλου Αθηνά	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Μονάδα Χημειοθεραπείας, Γ.Ν. Πατρών, Διδάκτωρ, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Πατρών
Χρούσος Γεώργιος	Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής και Ενδοκρινολογίας, Διευθυντής, Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Υγείας Μητέρας, Παιδιού και Ιατρικής Ακριβείας, Επικεφαλής, Έδρα UNESCO Εφηβικής Υγείας και Ιατρικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Ψυρρή Αμάντα	Καθηγήτρια Παθολογίας - Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Υπεύθυνη Ογκολογικού Τμήματος, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»



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

**Τρόπος διάθεσης:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή.

Η διάγνωση &/ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο & μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό νοσοκομειακή παρακολούθηση.

**Νοσοκομειακή τιμή:** ZIEXTENZO INJ.S0.PFS 6MG BTx1 PFSYR 314,07€

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί  
υπό συμπληρωματική παρακολούθηση

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

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή  
και Αναφέρετε

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

**SANDOZ** A Novartis  
Division

ΚΑΚ: **Sandoz GmbH**  
Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Αυστρία

Στοιχεία επικοινωνίας στην Ελλάδα:

**Novartis (Hellas) A.E.B.E/Sandoz division**  
Φραγκοκκλησιάς 7β, 151 25 Μαρousi, Αθήνα  
Τηλ.: 2102811712, Φαξ: 210 6857655

## ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### Διοργάνωση



### Σε συνεργασία



Ογκολογική Κλινική ΜΗΤΕΡΑ

### Ημερομηνία

29-30 Οκτωβρίου 2021

### Τόπος Διεξαγωγής

Ξενοδοχείο Divani Caravel  
Λεωφ. Βασιλέως Αλεξάνδρου 2  
Αθήνα

### Εγγραφές

Η εγγραφή και η παρακολούθηση του συνεδρίου επιτρέπεται μόνο σε επαγγελματίες υγείας και σε προπτυχιακούς/μεταπτυχιακούς φοιτητές. Οι συμμετέχοντες είναι απαραίτητο να βεβαιώνουν την ιδιότητά τους, προσκομίζοντας αντίστοιχο αποδεικτικό στοιχείο.

### Συμμετοχή

Η συμμετοχή στο Συνέδριο είναι δωρεάν.

### Οδηγίες παρακολούθησης με φυσική παρουσία:

Η Επιστημονική Εκδήλωση θα διεξαχθεί λαμβάνοντας όλα τα προληπτικά μέτρα κατά της διασποράς του COVID-19 και με φυσική παρουσία προκαθορισμένου αριθμού ατόμων, σύμφωνα με τις ισχύουσες διατάξεις στην αίθουσα.

Η είσοδος στη συνεδριακή αίθουσα επιτρέπεται μόνο σε πλήρως εμβολιασμένους ή νοσήσαντες το τελευταίο εξάμηνο και απαιτείται η επίδειξη έγκυρου πιστοποιητικού εμβολιασμού ή πιστοποιητικού νόσησης.

Θα τηρηθεί σειρά προτεραιότητας.

**(Η σειρά προτεραιότητας θα αφορά την άφιξη στον συνεδριακό χώρο και όχι το πότε πραγματοποιήθηκε η εγγραφή στην Επιστημονική Εκδήλωση)**

Όσοι συμμετέχοντες επιθυμούν να έχουν φυσική παρουσία θα πρέπει να προσέλθουν στον χώρο διεξαγωγής για την εγγραφή τους ή να πραγματοποιήσουν την προεγγραφή τους ηλεκτρονικά μέσω της ιστοσελίδας [www.events.gr](http://www.events.gr)

Στους συμμετέχοντες θα σταλεί ηλεκτρονικό barcode που θα πρέπει να σαρώνουν κατά την είσοδό τους στην αίθουσα.

**Η χρήση μάσκας προστασίας είναι υποχρεωτική για όλους τους συμμετέχοντες.**

### Οδηγίες Διαδικτυακής Παρακολούθησης

Βάσει των νέων υγειονομικών πρωτοκόλλων, η Επιστημονική Εκδήλωση θα προβάλλεται ταυτόχρονα διαδικτυακά μέσω της ιστοσελίδας [www.livemed.gr](http://www.livemed.gr).

Εάν είστε **νέος χρήστης** παρακαλούμε ακολουθήστε τη διαδικασία δημιουργίας λογαριασμού στο Livemed, συμπληρώνοντας τα απαραίτητα πεδία (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 από το μενού την κατηγορία Live, το συνέδριο που θέλετε να παρακολουθήσετε και στη συνέχεια το εικονίδιο **Go Live ή Go Virtual**.



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



**Σημείωση: Εφόσον θέλετε να παραλάβετε πιστοποιητικό**, μετά τη σύνδεσή σας στο Livemed, είναι απαραίτητο να μεταβείτε στην εικονική «**Γραμματεία Συνεδρίου**», πατώντας το αντίστοιχο εικονίδιο και να ολοκληρώσετε την «**Εγγραφή**» σας στην επιστημονική εκδήλωση που επιθυμείτε, ώστε να αρχίσει να καταγράφεται ο χρόνος παρακολούθησης.



### Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης

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

### Παραλαβή Πιστοποιητικού

Βάσει της τελευταίας εγκυκλίου του ΕΟΦ, θα υπάρχει σύστημα καταμέτρησης του χρόνου παρακολούθησης. Το πιστοποιητικό παρακολούθησης θα σταλεί ηλεκτρονικά μετά το πέρας των εργασιών της Επιστημονικής Εκδήλωσης σε όσους συνέδρους παρακολούθησαν το **60% των συνολικών ωρών** του επιστημονικού προγράμματος. Ο αριθμός Μορίων Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD), θα υπολογιστεί βάσει του χρόνου παρακολούθησης που θα καταγραφεί στο σύστημα καταμέτρησης στην είσοδο της αίθουσας (καθώς και στο Livemed για όσους το παρακολουθήσουν διαδικτυακά). Στους συμμετέχοντες με φυσική παρουσία, το πιστοποιητικό θα αποσταλεί στο e-mail που έχουν δηλώσει κατά την εγγραφή τους.



Οι συμμετέχοντες που θα παρακολουθήσουν διαδικτυακά (**μόνο live, όχι on demand**) μπορούν να παραλάβουν το πιστοποιητικό τους απευθείας από την πλατφόρμα Livemed μέσω του πεδίου «**Πιστοποιητικό**», πατώντας το αντίστοιχο εικονίδιο που βρίσκεται στην εικονική «**Γραμματεία Συνεδρίου**» και το οποίο ενεργοποιείται μετά τη λήξη της εκδήλωσης. Ο σύνδεσμος παραμένει ενεργός **μέχρι την αμέσως επόμενη εργάσιμη ημέρα από τη λήξη του συνεδρίου**.



Εδώ μπορείτε να βρείτε το **Πρόγραμμα** της Επιστημονικής Εκδήλωσης

### Γραμματεία Συνεδρίου



Events & Travel Solutions

#### E.T.S. Events & Travel Solutions A.E.

Ελ. Βενιζέλου 154, 17122 Ν. Σμύρνη  
Τηλ.: 210- 98 80 032, Φαξ: 210-98 81 303  
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).

## ΧΟΡΗΓΟΙ





**IBRANCE**<sup>®</sup>  
palbociclib

# Η ΔΥΝΑΜΗ ΤΗΣ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ

στη θεραπευτική επιλογή ασθενών  
με HR+/HER2- mBC<sup>1</sup>

✓ Κλινική Αποτελεσματικότητα<sup>1-4</sup>

✓ Δεδομένα Κλινικής Πρακτικής<sup>5-7</sup>

✓ Δεδομένα έκβασης από αναφορές ασθενών (PRO)<sup>8,9</sup>

✓ Καθιερωμένο Προφίλ Ασφάλειας<sup>1-4,10,11</sup>

✓ Ένας συνιστώμενος έλεγχος παρακολούθησης\*<sup>1</sup>

✓ Μία κάψουλα, μία φορά τη μέρα<sup>1</sup>

Το IBRANCE, 125mg μια φορά την ημέρα για 21 μέρες σε κύκλο 28 ημερών (σχήμα 3/1), ενδείκνυται για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του μαστού ο οποίος είναι θετικός στους ορμονικούς υποδοχείς (HR) και αρνητικός στον υποδοχέα τύπου 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2):

- σε συνδυασμό με αναστολέα της αρωματάσης

- σε συνδυασμό με φουλβεστράντη σε γυναίκες που έχουν λάβει προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία

Σε προ- ή περι-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες η ενδοκρινική θεραπεία πρέπει να συνδυάζεται με LHRH αγωνιστή.<sup>1</sup>

Για το πλήρες κείμενο της δασολογίας και του τρόπου χορήγησης συμβουλευθείτε την Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που διατίθεται από την εταιρεία.

#### ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Το Ibbrance αντενδείκνυται σε περιπτώσεις υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα, καθώς και σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν σκευάσματα που περιέχουν υπερικό/βαλοσάμοχορτο (St. John's Wort). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 20%) οποιουδήποτε βαθμού που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν palbociclib σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες ήταν ουδετεροπενία, λοιμώξεις, λευκοπενία, κόπωση, ναυτία, στοματίτιδα, αναμία, διάρροια, αλωπεκία και θρομβοπενία. Οι πιο συχνές (≥ 2%) ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥ 3 του palbociclib ήταν ουδετεροπενία, λευκοπενία, λοιμώξεις, αναμία, αυξημένη σπασμική αμινοτρανσφεράση (AST), κόπωση και αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT).<sup>1</sup>

\*Πρέπει να εκτελείται πλήρης αιματολογικός έλεγχος πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά την έναρξη του κάθε κύκλου, καθώς και την Ημέρα 15 των πρώτων 2 κύκλων και όπως ενδείκνυται κλινικά.

LHRH = ορμόνη απελευθέρωσης της ωχρινοτρόπου ορμόνης, mBC = μεταστατικός Καρκίνος Μαστού.

1. IBRANCE, Περιλήψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος 07/2021. 2. Rugo H, et al. Breast Cancer Res Treat. 2019;174(3):719-729. 3. Finn RS, et al. N Engl J Med. 2016;375(20):1925-1936. 4. Cristofaniilli M, et al. Lancet Oncol. 2014;17(4):425-439. 5. DeMichele et al. Breast Cancer Research (2021) 23:37. 6. Waller J, et al. J Glob Oncol. 2019 May;5. JG01800239 7. Taylor-Stokes G, et al. Breast. 2019 Feb; 43:22-78. Harbeck N, et al. Ann Oncol. 2016;27(6):1047-1054. 9. Rugo HS, et al. Ann Oncol. 2018;29(4):888-894. 10. Dieras V, et al. J Natl Cancer Inst. 2019; 111(4):419-430. 11. Verma S, et al. Oncologist. 2016;21:1165-1175.

Η συστηματική Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος δημοσιεύεται σε άλλη σελίδα του παρόντος

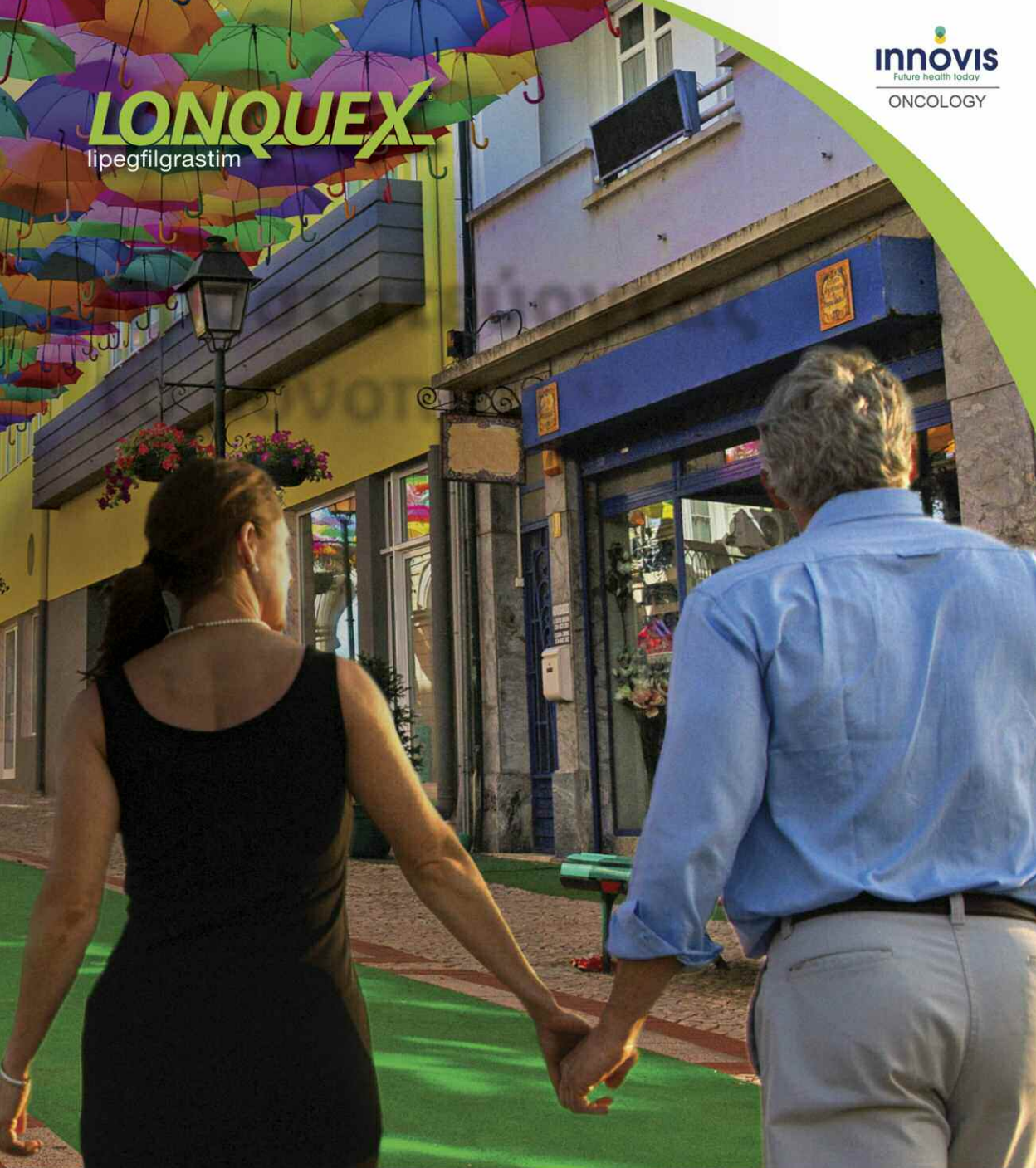
Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και  
Αναφέρετε  
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για  
ΟΛΑ τα φάρμακα  
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»



Pfizer Ελλάς Α.Ε. Λ. Μεσογείων 243, Ν. Ψυχικό 15451, Αθήνα, Ελλάδα, Τηλ. Επικοινωνίας 210-6785800, Αριθ. Γ.Ε.ΜΗ. 000242901000  
Pfizer Ελλάς Α.Ε. (CYPRUS BRANCH) Λεωφόρος Αθαλάσσης 26, 2018 Λευκωσία, Κύπρος, Τηλ. Επικοινωνίας: +357 22 817690

# LONQUEX

lipegilgrastim



Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Ανοσήστε

**ONEX** τις ανεπιθύμητες ενέργειες για QALY τα φάρμακα

Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

**K.A.K**  
Teva B.V.,  
Swensveg 5,  
2031GA, Haarlem,  
Ολλανδία.

Τρόπος διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η διάγνωση &/ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό νοσοκομειακή παρακολούθηση.  
ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ (Δελτίο τιμών 02/2021): 639,65 €

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την Περιλήψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος η οποία υπάρχει διαθέσιμη από την εταιρεία, εφόσον ζητηθεί.

**innovis**  
Future health today

Συν-προώθηση:

**INNOVIS PHARMA A.E.B.E.**  
Λ. Κηφισίας 44, 15125 Μαρούσι Αττικής  
Τ: 2162005600, Φ: 2106664804  
[www.innovispharma.gr](http://www.innovispharma.gr)





**Akynzeo<sup>®</sup>**

netupitant/palonosetron

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

02.2020/AKYNZE0/adv 01

 **Galenica a.e.**

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

 **HELSINN**  
Building quality cancer care together

Διανέμεται κατόπιν αδείας της Helsinn Healthcare S.A, Ελβετία

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

Περαιτέρω πληροφορίες περιλαμβάνονται στη  
συνοπτική Περιγραφή Χαρακτηριστικών Προϊόντος



# 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)

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

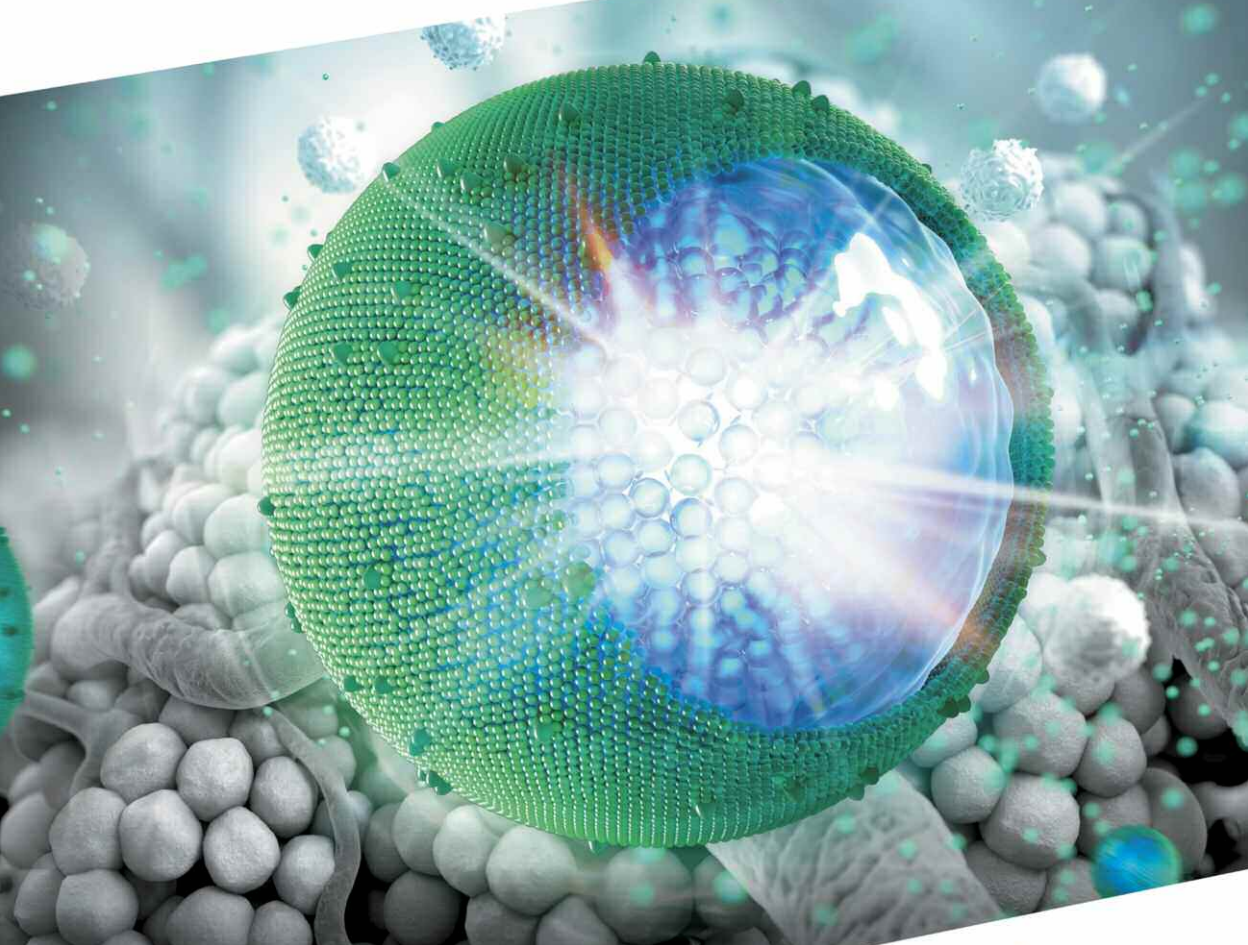


# onivyde®

pegylated liposomal irinotecan

## Σχεδιάστηκε για να Κάνει τη Διαφορά στον Παγκρεατικό Καρκίνο

Το Onivyde® pegylated liposomal ενδείκνυται για τη θεραπεία μεταστατικού αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος, σε συνδυασμό με 5-φθοριουρακίλη (5-FU) και λευκοβορίνη (LV), σε ενήλικες ασθενείς που έχουν παρουσιάσει εξέλιξη μετά από θεραπεία με βάση τη γεμοσιταβίνη.<sup>1</sup>



1. Onivyde® Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος.

Για περαιτέρω πληροφορίες, συμβουλευθείτε τη συνοπτική Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που συμπεριλαμβάνεται στο παρόν πρόγραμμα.

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

Onivyde sol.in 4,3mg/ml VL 10ml: Α.Τ. € 908,77 | Ν.Τ. € 727,19



SERVIER HELLAS ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ

Φραγκοκλισιάς 7, 15125 Μαρούσι. Τηλ 210 9391000

[www.servier.gr](http://www.servier.gr)



# 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>



Συνταγογραφικές πληροφορίες του προϊόντος στην σελίδα (29,30)  
1.Cabometyx Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος

**NOW EMA APPROVED**

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

## ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 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 οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ.** CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ.** CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καρβοζαντινίβη (S)-ηλικία ισοδύναμη με 20 mg καρβοζαντινίβης. **Έκδοχα 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 καρβοζαντινίβη (S)-ηλικία ισοδύναμη με 40 mg καρβοζαντινίβης. **Έκδοχα με γνωστή δράση.** Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 31,07 mg λακτόζης. CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καρβοζαντινίβη (S)-ηλικία ισοδύναμη με 60 mg καρβοζαντινίβης. **Έκδοχα με γνωστή δράση.** Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 46,61 mg λακτόζης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ.** Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τα δισκία είναι κίτρινα στρογγυλά χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «20» στην άλλη πλευρά του δισκίου. CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τα δισκία είναι κίτρινα τριγωνικά χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «40» στην άλλη πλευρά του δισκίου. CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τα δισκία είναι κίτρινα οβάλ χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «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 ενδιάμεση ή πτωχή πρόγνωση (βλέπε παράγραφο 5.1). – σε ενήλικες μετά από προηγούμενη στοχευόμενα 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 προηγούμενη θεραπεία 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 (καρβοζαντινίβη) και οι κάψουλες COMETRIQ (καρβοζαντινίβη) δεν είναι βιοδυναμικά 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 επιθυμεί 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 με 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. Περιλήψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για τη δοσολογία της νιβολουμάμπης). **Τροποποίηση της θεραπείας.** Για τη διαχείριση των ύπτων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου μπορεί να απαιτείται προσωρινή διακοπή 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 ανεκτή τοξικότητα βαθμού 2, συνιστάται η διακοπή της δόσης. Συνιστάται η μείωση της δόσης για συμβάντα, τα οποία, εάν εμφανίζονται, μπορούν να καταστούν σοβαρά ή μη ανεκτά. Εάν ένας ασθενής παραλείπει μια δόση, η δόση που παραλείφθηκε δεν θα πρέπει να ληφθεί εάν απομείνουν λιγότερες από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση. **Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης του CABOMETYX για ανεπιθύμητες ενέργειες. Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις βαθμού 1 και Βαθμού 2 που είναι ανεκτές και εύκολα αντιμετωπίσιμες. **Τροποποίηση θεραπείας.** Δεν απαιτείται συνήθως προσαρμογή δόσης. Προσθέστε παροχή υποστηρικτικής φροντίδας σύμφωνα με τις ενδείξεις. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 2 που είναι μη ανεκτές και δεν είναι δυνατό να αντιμετωπιστούν με μείωση δόσης ή υποστηρικτική φροντίδα. **Τροποποίηση θεραπείας.** Διακόψτε τη θεραπεία έως ότου η ανεπιθύμητη αντίδραση αποκατασταθεί σε Βαθμό ≤1. Προσθέστε υποστηρικτική φροντίδα σύμφωνα με τις ενδείξεις. Εξετάστε το ενδεχόμενο επανέναρξης σε μειωμένη δόση. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 3 (εκτός από κλινικά μη σχετικές εργαστηριακές ανωμαλίες). **Τροποποίηση θεραπείας.** Διακόψτε τη θεραπεία έως ότου η ανεπιθύμητη αντίδραση αποκατασταθεί σε Βαθμό ≤1. Προσθέστε υποστηρικτική φροντίδα σύμφωνα με τις ενδείξεις. Επανεκκινήστε σε μειωμένη δόση. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 4 (εκτός από κλινικά μη σχετικές εργαστηριακές ανωμαλίες). **Τροποποίηση θεραπείας.** Διακόψτε τη θεραπεία. Χορηγήστε κατάλληλη ιατρική φροντίδα. Εάν η ανεπιθύμητη αντίδραση αποκατασταθεί μέχρι το Βαθμό ≤1, επανεκκινήστε σε μειωμένη δόση. Εάν η ανεπιθύμητη αντίδραση δεν επιλυθεί, διακόψτε μόνιμα το CABOMETYX. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** Αύξησης ηπατικών ενζύμων για ασθενείς με RCC που έλαβαν CABOMETYX σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** ALT ή AST > 3 φορές ULN αλλά ≤ 10 φορές ULN χωρίς ταυτόχρονη ολική χοληρυθρίνη ≥ 2 φορές ULN. **Τροποποίηση θεραπείας.** Διακόψτε 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 ξεκινήσει εκ νέου με τη νιβολουμάμπη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** ALT ή AST > 10 φορές ULN ή > 3 φορές ULN με ταυτόχρονη ολική χοληρυθρίνη ≥ 2 φορές ULN. **Τροποποίηση θεραπείας.** Διακόψτε οριστικά το CABOMETYX και τη νιβολουμάμπη. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να εξεταστεί εάν υπάρχει υποψία αντίδρασης σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό σύστημα (ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης). **Σημείωση:** Οι βαθμοί τοξικότητας συμφωνούν με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου για Ανεπιθύμητες Ενέργειες έκδοση 4.0 (NCI-CTCAE v4). **Συγχρονιζούμενα φαρμακευτικά προϊόντα.** Τα συγχρονιζούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυρά αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και η χρόνια χρήση συγχρονιζούμενων 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 συγχρονιζούμενου 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 καρβοζαντινίβης σε ηλικιωμένους (≥ 65 έτη). **Φύλη.** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την εθνικότητα (βλ. Παράγραφο 5.2). **Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.** Η καρβοζαντινίβη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η καρβοζαντινίβη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό. **Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.** Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Δεδομένου ότι μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh B), δεν μπορούν να δοθούν συστάσεις δοσολογίας. Συνιστάται στενή παρακολούθηση της συνολικής ασφάλειας σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. Παράγραφο 4.4 και 5.2). Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh C), οπότε δεν συνιστάται η χρήση της καρβοζαντινίβης 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. **Παιδιατρικό πληθυσμό.** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της καρβοζαντινίβης 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.** Υπεραισθησία 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 αξιολογήσει σχολαστικά τον ασθενή στις πρώτες οκτώ εβδομάδες της θεραπείας για να προσδιορίσει εάν απαιτούνται τροποποιήσεις της δόσης. Συμβάντα που γενικώς έχουν πρόωμη εκδήλωση περιλαμβάνουν υποσβεσταιμία, υποκαλιαιμία, θρομβοπενία, υπέρταση, σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμω-πελμάτων (PPES), πρωτεϊνουρία και γαστρεντερικά (ΓΕ) συμβάντα (κολικιακό άλγος, φλεγμονή βλεννογόνου, δυσκολιότητα, διάρροια, έμετος). **Η αντιμειτώσιμη πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτεί προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης της θεραπείας με καρβοζαντινίβη (βλ. Παράγραφο 4.2):** Σε νεφροκυτταρικό καρκίνωμα μετά από προηγούμενη στοχευόμενη θεραπεία με αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), μείωσης και διακοπές της δόσης λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας (ΑΕ) συνέβησαν στο 59,8% και 70%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καρβοζαντινίβη στη βασική κλινική δοκιμή (METEOR). Δύο μείωσεις της δοσολογίας χρειάστηκαν στο 19,3% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη μείωση της δοσολογίας ήταν 55 ημέρες, και έως την πρώτη διακοπή δοσολογίας ήταν 38 ημέρες. Σε νεφροκυτταρικό καρκίνωμα χωρίς προηγούμενη θεραπεία, μείωσεις δόσης και διακοπές της δόσης παρατηρήθηκαν στο 46% και 73%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καρβοζαντινίβη στην κλινική δοκιμή (CABOSUN). Όταν η καρβοζαντινίβη χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε πρώτης γραμμής προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, μείωση της δόσης ή διακοπή της δόσης της καρβοζαντινίβης λόγω ΑΕ συνέβη σε 54,1% και 73,4% των ασθενών στην κλινική δοκιμή (CA2099E). Απαίτηθηκαν δύο μείωσεις της δόσης στο 9,4% των ασθενών. Ο μέσος χρόνος έως την πρώτη μείωση της δόσης ήταν 106 ημέρες και έως την πρώτη διακοπή της δόσης ήταν 68 ημέρες. Στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία, οι μείωσεις της δόσης και οι διακοπές δόσης συνέβησαν στο 62% και 84%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καρβοζαντινίβη στην κλινική δοκιμή (CELESTIAL). Δύο μείωσεις 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. **Ηπτατοξικότητα.** Μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας (αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης [ALT], της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης [AST] και της χολερυθρίνης) παρατηρήθηκαν συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καρβοζαντινίβη. Συνιστάται η διεξαγωγή εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST και χολερυθρίνης) πριν από την έναρξη της θεραπείας με καρβοζαντινίβη και η προσεκτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Για ασθενείς με επιδείυνση των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας που θεωρούνται σχετιζόμενες με τη θεραπεία με καρβοζαντινίβη (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 καρβοζαντινίβη χορηγείται σε συνδυασμό με νιλοουμάμπη, έχουν αναφερθεί συχνότερα Βαθμού 3 και 4 αυξήσεις ALT και AST σε σχέση με τη μονοθεραπεία με καρβοζαντινίβη 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 στον ΠΙΧΠ για τη νιλοουμάμπη). Η καρβοζαντινίβη 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 εγκφαλοπάθεια με τη θεραπεία με καρβοζαντινίβη. Το CABOMETYX δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C, βλ. Παράγραφο 4.2). **Ηπατική εγκφαλοπάθεια.** Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική εγκφαλοπάθεια αναφέρθηκε συχνότερα στην ομάδα καρβοζαντινίβη από αυτή του εικονικού φαρμάκου. Η καρβοζαντινίβη 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 εγκφαλοπάθειας. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ηπατικής εγκφαλοπάθειας. **Διατρήσεις και συρίγγια.** Σοβαρές ΓΕ διατρήσεις και συρίγγια, μερικές φορές με μοιραία έκβαση, έχουν παρατηρηθεί με την καρβοζαντινίβη. Οι ασθενείς που έχουν φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (π.χ. νόσο του Crohn, εκκώδη κολίτιδα, περιπτονίτιδα, εκκολπωματίτιδα ή σκωληκοειδίτιδα), έχουν διήθηση του όγκου στη ΓΕ οδό ή παρουσιάζουν επιπλοκές από προηγούμενη χειρουργική επέμβαση του γαστρεντερικού συστήματος (ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με καθυστερημένη ή ατελή επουλώση) θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν αρχίσουν τη θεραπεία με καρβοζαντινίβη και, στη συνέχεια, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα διατρήσεων και συρίγγιων, συμπεριλαμβανομένων των αποστήσεων και τη σήψη. Επίμονη ή επαναφανερωμένη διάρροια στη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να είναι παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη πρωκτικού συρίγγιου. Η καρβοζαντινίβη πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που εμφανίζουν διάρρηξη 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 συμπτώματα του γαστρεντερικού (βλ. παράγραφο 4.8). Άμεση ιατρική διαχείριση, συμπεριλαμβανομένης της υποστηρικτικής φροντίδας με ανιμετική, αντιδιαρροϊκή ή αντιόξινη, 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 καρβοζαντινίβης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περίπτωση επίμονης ή επαναλαμβανόμενης σημαντικών γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. Πίνακα 1). **Θρομβοεμβολικά συμβάντα.** Με την καρβοζαντινίβη, έχουν παρατηρηθεί συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένων συμβάντων πνευμονικής εμβολής και αρτηριακής θρομβοεμβολής μερικές φορές θανατηφόρα. Η καρβοζαντινίβη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που παρουσιάζουν κίνδυνο ή που έχουν ιστορικό αυτών των ενεργειών. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), παρατηρήθηκε τυπικά φλεβική θρόμβωση με καρβοζαντινίβη, συμπεριλαμβανομένης ενός θανατηφόρου συμβάντος. Ασθενείς με ιστορικό τυπικά φλεβικής διήθησης φάνηκε να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης τυπικά φλεβικής θρόμβωσης. Η καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή οποιαδήποτε άλλη κλινικά σημαντική θρομβοεμβολική επιπλοκή. **Αιμορραγία.** Με την καρβοζαντινίβη 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 καρβοζαντινίβη. Η καρβοζαντινίβη 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 καρβοζαντινίβη 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 κίρσων, τυπικά υπέρτασης και θρομβοπενίας. Η μελέτη CELESTIAL απέκλεισε ασθενείς με ταυτόχρονη αντιπηκτική αγωγή ή αναιμιαιμολαϊακά παράγοντες. Ασθενείς που δεν λάμβαναν θεραπεία ή με ελλιπή θεραπεία, για κίρρωση ή αιμορραγία ή με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας εξαιρέθηκαν επίσης από τη μελέτη αυτή. Η μελέτη της καρβοζαντινίβης σε συνδυασμό με τη νιλοουμάμπη 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 καρβοζαντινίβη σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος. **Θρομβοπενία.** Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκε θρομβοπενία και μειωμένα αιμοπετάλια. Τα επίπεδα αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοζαντινίβη και η δόση να τροποποιείται ανάλογα με τη σοβαρότητα της θρομβοπενίας (βλ. Πίνακα 1). **Επιπλοκές τραυμάτων.** Με την καρβοζαντινίβη έχουν παρατηρηθεί επιπλοκές τραυμάτων. Η θεραπεία με καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 28 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της οδοντιατρικής χειρουργικής επέμβασης ή των ετεμβατικών οδοντιατρικών παρεμβάσεων, εάν είναι δυνατό. Η απόφαση να συνεχιστεί η θεραπεία με καρβοζαντινίβη μετά τη χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να βασιστεί στην κλινική κρίση για την επαρκή επουλώση του τραύματος. Η καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με επιπλοκές επουλώσης τραύματος που απαιτούν ιατρική παρέμβαση. **Υπέρταση.** Με την καρβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί υπέρταση. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται καλά πριν από την έναρξη της καρβοζαντινίβης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοζαντινίβη όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για υπέρταση και να αντιμετωπίζονται, όπως απαιτείται, με τυπική αντιυπερτασική θεραπεία. Στην περίπτωση έμμονης υπέρτασης παρότι γίνεται χρήση αντιυπερτασικών, η δόση καρβοζαντινίβης θα πρέπει να μειωθεί. Η καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί εάν η υπέρταση είναι σοβαρή και επίμονη παρά την αντιυπερτασική θεραπεία και τη μείωση δόσης της καρβοζαντινίβης. Σε περίπτωση υπερτασικής κρίσης, η καρβοζαντινίβη πρέπει να διακοπεί. **Οστεονέκρωση.** Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά οστεονέκρωσης της γνάθου (ONJ) με την καρβοζαντινίβη. Θα πρέπει να διεξαχθεί στοματική εξέταση πριν από την έναρξη της καρβοζαντινίβης και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοζαντινίβη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν όσον αφορά τις πρακτικές στοματικής υγιεινής. Η θεραπεία με καρβοζαντινίβη θα πρέπει να ανασταλεί τουλάχιστον 28 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση ή τις ετεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις, εάν είναι δυνατό. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που σχετίζονται με την ONJ, όπως διφωσφορικά. Η καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που εμφανίζουν ONJ. **Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκφαλοπάθειας.** Έχει παρατηρηθεί σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκφαλοπάθειας (PRES) με την καρβοζαντινίβη. 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 καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με PRES. **Επιμήκυνση του διαστήματος QT.** Η καρβοζαντινίβη 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, βραδυκαρδία, ή διαταραχές ηλεκτρολυτών. Όταν χρησιμοποιείται η καρβοζαντινίβη, 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 καρβοζαντινίβη. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοζαντινίβη. Η λειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοζαντινίβη. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν δυσλειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική. **Μη φυσιολογικές τιμές βιοχημικών εργαστηριακών εξετάσεων.** Η καρβοζαντινίβη έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη φυσιολογικών τιμών ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένης της υπο- και της υπερκαλιαιμίας, της υπομαγνησιαιμίας, της υποασβεστιαίας, της υποπυοτασιαιμίας). Συνιστάται η παρακολούθηση των βιοχημικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοζαντινίβη και η εισαγωγή κατάλληλης θεραπείας αντικατάστασης σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική, εάν απαιτείται. Περιπτώσεις ηπατικής εγκφαλοπάθειας σε ασθενείς με HCC μπορεί να αποδοθούν στην ανάπτυξη ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Η διακοπή ή η μείωση της δόσης ή η οριστική διακοπή της χορήγησης καρβοζαντινίβης θα πρέπει να εξετάζεται σε περίπτωση επίμονης ή επαναλαμβανόμενης σημαντικών διαταραχών (βλ. Πίνακα 1). **Επαγωγείς και αναστολέες CYP3A4.** Η καρβοζαντινίβη είναι υπόστρωμα CYP3A4. Η συγχρόνηση καρβοζαντινίβης με τον ισχυρό αναστολέα CYP3A4, την κετοконаζόλη, είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση της έκθεσης καρβοζαντινίβης στο πλάσμα. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση καρβοζαντινίβης με φάρμακα που είναι ισχυροί αναστολείς CYP3A4. Η συγχρόνηση καρβοζαντινίβης με τον ισχυρό επαγωγέα CYP3A4, τη ριφαμπικίνη, είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση της έκθεσης καρβοζαντινίβης στο πλάσμα. Συνεπώς, πρέπει να αποφευχθεί η χρόνια χορήγηση των φαρμάκων που είναι ισχυροί επαγωγείς CYP3A4 με την καρβοζαντινίβη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5). **Υπόστρωμα Ρ-γλυκοπρωτεΐνης.** Η καρβοζαντινίβη ήταν ένας αναστολέας (IC<sub>50</sub> = 7,0 μΜ), αλλά όχι υπόστρωμα, των δραστηριοτήτων μεταφοράς Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) σε δικατευθυντικό σύστημα προσδιορισμού χρησιμοποίησης κύτταρα MDCK-MDR1. Συνεπώς η καρβοζαντινίβη μπορεί να έχει την ικανότητα να αυξάνει τις συγκεντρώσεις συγχρόνηστων υποστρωμάτων P-gp στο πλάσμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιηθούν όσον αφορά τη λήψη υποστρωμάτων P-gp (π.χ. φεζοφενανδίνη, αλοικαρένη, αμτριπεντάνη, ετεζιλική δαβιγατράνη, διοξίνη, κολχικίνη, μαρβαρόλη, ποσακοναζόλη, ρανολαζίνη, σαζαλιπίνη, σιταλιπίνη,

ταλινολόλη, τολβαπτανή) ενώ λαμβάνουν καρβοζαντινίβη (βλ. παράγραφο 4.5). **Αναστολείς MRP2.** Η χορήγηση αναστολέων MRP2 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες των συγκεντρώσεων της καρβοζαντινίβης στο πλάσμα. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MRP2 (π.χ. κυκλοσπορίνη, εφαιβιρένζη, εμτριπαβίβη) θα πρέπει να προσεγγίζεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5). **Προειδοποιήσεις που σχετίζονται με έκδοχο.** Ανοσικές 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 Αντιθιμπητικές ενέργειες. Καρβοζαντινίβη ως μονοθεραπεία. Περιλήψη του προφίλ ασφαλείας.** Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον πληθυσμό RCC (≥1% συχνότητα) είναι το κοιλιακό άλγος, η διάρροια, η ναυτία, η υπέρταση, η εμβολή, η υπονατρίαια, η πνευμονική εμβολή, ο έμετος, η αφυδάτωση, η κόπωση, η εξασθένιση, η μειωμένη όρεξη, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η ζάλη, η υπομαγνησιαμία και το σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμυνο-πελάτων (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, έμετος, δυσανεξία, δυσκολία και αυξημένη AST. Υπέρταση παρατηρήθηκε πιο συχνά στον πληθυσμό με RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (67%) σε σύγκριση με ασθενείς με RCC μετά από προηγούμενη στοχευόμενη θεραπεία με VEGF (37%). Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον πληθυσμό του HCC (≥ 1% συχνότητα) είναι η ηπατική γκεφαλοπάθεια, η εξασθένιση, η κόπωση, το PPES, η διάρροια, η υπονατρίαια, ο έμετος, το κοιλιακό άλγος και η θρομβοπενία. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις οποιοδήποτε βαθμού (που παρουσιάστηκαν σε τουλάχιστον 25% των ασθενών) στον πληθυσμό HCC περιλάμβαναν διάρροια, μειωμένη όρεξη, PPES, κόπωση, ναυτία υπέρταση και έμετος. **Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μορφή πίνακα.** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν σε κλινικές μελέτες με καρβοζαντινίβη ως μονοθεραπεία ή αναφέρθηκαν με τη χρήση καρβοζαντινίβης 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 (≥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 εμφάνιση, 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 καρβοζαντινίβη ως μονοθεραπεία.** Λοιμώξεις και παρασιτώσεις. **Συχνές:** απόστημα. Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμφικού συστήματος: **Πολύ συχνές:** αναιμία, θρομβοπενία\*. **Συχνές:** ουδετεροπενία\*, λεμφοπενία\*. Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος. **Πολύ συχνές:** υποθυρεοειδισμός\*. Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης. **Πολύ συχνές:** μειωμένη όρεξη, υπομαγνησιαμία\*, υποκαλιαιμία\*, υπονατρίαια\*, υποπρωτεϊναιμία\*. **Συχνές:** αφυδάτωση, υποφωσφαταιμία\*, υπονατρίαια\*, υπασβεστιαϊαί\*, υπερκαλιαιμία\*, υπερχοληρυθριναιμία\*, υπεργλυκαιμία\*, υπογλυκαιμία\*. Διαταραχές του νευρικού συστήματος. **Πολύ συχνές:** δυσανεξία, κεφαλαλγία, ζάλη. **Συχνές:** περιφερική νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της αισθητικής). **Όχι συχνές:** σπασμοί. **Μη γνωστές:** αγγειακό γκεφαλικό επεισόδιο. Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου. **Συχνές:** εμβόες. Καρδιακές διαταραχές. **Μη γνωστές:** έμφραγμα μυοκαρδίου. Αγγειακές διαταραχές. **Πολύ συχνές:** υπέρταση\*, αιμορραγία\*. **Συχνές:** εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, φλεβική θρόμβωση, αρτηριακή θρόμβωση. **Μη γνωστές:** ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί. Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου. **Πολύ συχνές:** δυσφωνία, δύσπνοια, βήχας. **Συχνές:** πνευμονική εμβολή. Διαταραχές του γαστρεντερικού. **Πολύ συχνές:** διάρροια\*, ναυτία, έμετος, στοματίτιδα, δυσκολία, κοιλιακό άλγος\*, δυσπεψία, άλγος άνω κοιλίας. **Συχνές:** γαστρεντερική διάτρησι\*, συρίγγιο\*, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αιμορροϊδές στοματικό άλγος, ξηροστομία, δυσφαγία, γλωσσοδυνία. **Όχι συχνές:** παγκρεατίτιδα. Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων. **Συχνές:** ηπατική γκεφαλοπάθεια\*, χολοστατική ηπατίτιδα. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού. **Πολύ συχνές:** σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμυνο-πελάτων (PPES), εξάνθημα. **Συχνές:** κνησμός, αλωπεκία, ξηροδερμία, δερματίτιδα υπό μορφή ακμής, αλλαγή χρώματος μαλλιών, 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 βλενογόνων, εξασθένιση, περιφερικό οίδημα. Παρακλινικές εξετάσεις\*. **Πολύ συχνές:** μειωμένο βάρος, αυξημένα ALT ορού, αυξημένη AST. **Συχνές:** ALP ορού αυξημένη, αυξημένη GGT, αυξημένη κρεατινίνη αίματος\*, αυξημένη αμυλάση, αυξημένη λιπάση\*, αυξημένη χοληστερόλη αίματος, αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος\*. Κακώσεις, δηλητηρίασεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών. **Όχι συχνές:** επιπλοκές τραύματος\*<sup>1</sup>. \*Βλέπε ενότητα 4.8 Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών για περαιτέρω χαρακτηρισμό. Οι ακόλουθοι όροι έχουν συνδυαστεί, προκειμένου να προκύψει η κατάλληλη κατηγοριοποίηση συχνότητας: \* Μειωμένος αιματολογικός παράμετρος: Λεμφοπενία και μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων. Ουδετεροπενία και μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων. Θρομβοπενία και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων. \* Μειωμένες βιοχημικές παράμετροι: Υποαλβουμιναιμία και μειωμένη αλβουμίνη αίματος. Υπασβεστιαϊαί και μειωμένο ασβέστιο αίματος. Υπογλυκαιμία και μειωμένη γλυκόζη αίματος. Υποκαλιαιμία και μειωμένο κάλιο αίματος. Υπομαγνησιαϊαί και μειωμένο μαγνήσιο αίματος. Υπονατρίαια και μειωμένο νάτριο αίματος. Υποφωσφαταιμία και μειωμένος φωσφόρος αίματος. \* Αυξημένες βιοχημικές παράμετροι: Αυξημένη χοληστερόλη αίματος και υπερχοληστερολαιμία. Υπερχοληρυθριναιμία και αυξημένη χοληρυθρίνη αίματος. Υπεργλυκαιμία και αυξημένη γλυκόζη αίματος. Υποθυρεοειδισμός και αυξημένη ορμόνη διέγερσης του θυροειδούς στο αίμα. Υπερκαλιαιμία και αυξημένο κάλιο αίματος. Αυξημένα τριγλυκερίδια και Υπερτριγλυκεριδαιμία. \* Κοιλιακό άλγος, κοιλιακή δυσφορία, κοιλιακό άλγος στην άνω κοιλία και κοιλιακό άλγος στην κάτω κοιλία. \* Υπέρταση και αυξημένη αρτηριακή πίεση. \* Διαταραγμένη επίλυση και επιπλοκή στο σημείο τομής. **Η καρβοζαντινίβη σε συνδυασμό με βιολογική θεραπεία σε πρώτης γραμμής προχωρημένο RCC. Περιλήψη του προφίλ ασφαλείας.** Όταν η καρβοζαντινίβη χορηγείται σε συνδυασμό με βιολογική, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της βιολογικής θεραπείας πριν από την έναρξη της θεραπείας. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το προφίλ ασφαλείας της μονοθεραπείας με βιολογική, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της βιολογικής. Στο σύνολο δεδομένων της καρβοζαντινίβης 40 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με βιολογική 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, υπονατρίαια, πυρεξία, ανεπάρκεια των επινεφριδίων, έμετος, αφυδάτωση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 25%) ήταν διάρροια, κόπωση, σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμυνο-πελάτων, στοματίτιδα, μυοσκελετικός πόνος, υπέρταση, εξάνθημα, υποθυρεοειδισμός, μείωση όρεξης, ναυτία, κοιλιακό άλγος. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιες έως μέτριες (Βαθμύς 1 ή 2). **Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες.** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν στην κλινική μελέτη της καρβοζαντινίβης σε συνδυασμό με βιολογική 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 εμφάνιση, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες με καρβοζαντινίβη σε συνδυασμό με βιολογική.** Λοιμώξεις και παρασιτώσεις. **Πολύ συχνές:** λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. **Συχνές:** πνευμονία. Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμφικού συστήματος. **Συχνές:** ηωσινόφιλα. Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος. **Συχνές:** υπερευαίσθησια (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης). **Όχι συχνές:** σχετιζόμενη με την γήχωση αντίδραση υπερευαίσθησίας. Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος. **Πολύ συχνές:** υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός. **Συχνές:** επινεφριδική ανεπάρκεια. **Όχι συχνές:** υποφωσπίδα, θυρεοειδίτιδα. Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης. **Πολύ συχνές:** μειωμένη όρεξη. **Συχνές:** αφυδάτωση. Διαταραχές του νευρικού συστήματος. **Πολύ συχνές:** δυσανεξία, ζάλη, κεφαλαλγία. **Συχνές:** περιφερική νευροπάθεια. **Όχι συχνές:** αυτοάνοση γκεφαλίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré\*, μυοσκελετικό σύνδρομο. Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου. **Όχι συχνές:** εμβόες. Οφθαλμικές διαταραχές. **Συχνές:** ξηροφθαλμία, βαμπίθ όραση. **Όχι συχνές:** ραγοειδίτιδα. Καρδιακές διαταραχές. **Συχνές:** κοιλιακή μαρμαρυγή, ταχυκαρδία. **Όχι συχνές:** μυοκαρδίτιδα. Αγγειακές διαταραχές. **Πολύ συχνές:** υπέρταση. **Συχνές:** θρόμβωση\*. Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου. **Πολύ συχνές:** δυσφωνία, δύσπνοια, βήχας. **Συχνές:** πνευμονίτιδα, πνευμονική εμβολή, επίταση, υπεζωκοτική συλλογή. Διαταραχές του γαστρεντερικού. **Πολύ συχνές:** διάρροια, έμετος, ναυτία, δυσκολία, στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία. **Συχνές:** κολίτιδα, γαστρίτιδα, άλγος του στόματος/ξηροστομία, αιμορροϊδές. **Όχι συχνές:** παγκρεατίτιδα, διάτρησι λεπτού εντέρου, γλωσσοδυνία. Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων. **Συχνές:** ηπατίτιδα. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού. **Πολύ συχνές:** σύνδρομο παλαμο-πελαμιαίας ερυθροδυσαισθησίας, εξάνθημα\*, κνησμός. **Συχνές:** αλωπεκία, ξηροδερμία, ερύθημα, αλλαγή χρώματος τριχών. **Όχι συχνές:** ψωρίαση, κνίδωση. Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού. **Πολύ συχνές:** μυοσκελετικός πόνος\*, αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί. **Συχνές:** αρθρίτιδα. **Όχι συχνές:** μυστιάθεια, οστεονέκρωση της γνάθου, συρίγγιο. 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\*. **Πολύ συχνές:** αυξημένα ALT, αυξημένα AST, υποφωσφαταιμία, υποασβεστιαϊαί, υπομαγνησιαϊαί, υπονατρίαια, υπερκαλιαιμία, λεμφοπενία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αυξημένη λιπάση, αυξημένη αμυλάση, θρομβοπενία, αυξημένη κρεατινίνη, αναιμία, λευκοπενία, υπερκαλιαιμία, ουδετεροπενία, υπερασβεστιαϊαί, υπογλυκαιμία, υποκαλιαιμία, αυξημένη ολική χοληρυθρίνη, υπερμαγνησιαϊαί, υπερνατρίαια, μειωμένο σωματικό βάρος. **Συχνές:** αυξημένη χοληστερόλη αίματος, υπερτριγλυκεριδαιμία. Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 μπορεί να μην αποδίδονται πλήρως μόνο στην καρβοζαντινίβη, αλλά ενδέχεται να εμπλεκούνται η συνεισφορά της υποκείμενης νόσου ή από τη βιολογική που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό. \* Η θρόμβωση είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει θρόμβωση της πύλας φλέβας, θρόμβωση της πνευμονικής φλέβας, πνευμονική θρόμβωση, αορτική θρόμβωση, αρτηριακή θρόμβωση, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, θρόμβωση της πτελικής φλέβας, θρόμβωση της κοιλής φλέβας, φλεβική θρόμβωση, φλεβική θρόμβωση άκρου. \* Έχουν αναφερθεί θανατηφόρα περιπτώσεις. \* Το εξάνθημα είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει τη δερματίτιδα, την ομαίωση με ακμή δερματίτιδα, την πομφολυγώδη δερματίτιδα, το αποφολιδωτικό εξάνθημα, το ερυθματώδες εξάνθημα, το θλακώδες εξάνθημα, το κηλιδώδες εξάνθημα, το κηλοδωλαπιδώδες εξάνθημα, το βλαθιδώδες εξάνθημα, το κνησμιώδες εξάνθημα και το φαρμακευτικό εξάνθημα. \* Ο μυοσκελετικός πόνος είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει την οσφυαλγία, τον οστικό πόνο, το μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, τη μυοσκελετική δυσφορία, τη μυαλγία, την αυχενιαλγία, το άλγος στα άκρα, το άλγος σπονδυλικής στήλης. \* Οι συχνότητες των εργαστηριακών δρών 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 υπερτριγλυκεριδαιμία. **Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.** Τα

δεδομένα για διαφορετικές αντιδράσεις βασίζονται σε ασθενείς που λάμβαναν CABOMETYX 60 mg μία φορά ημερησίως από το στόμα ως μονοθεραπεία στις βασικές μελέτες στο RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF και σε RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία και στο HCC μετά από προηγούμενη συστημική θεραπεία ή σε ασθενείς που έλαβαν CABOMETYX 40 mg μία φορά ημερησίως από το στόμα σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε πρώτης-γραμμής προχωρημένο RCC (παράγραφο 5.1). **Γαστρεντερική (ΓΕ) διάρρηση (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 λάμβαναν καβοζαντινίβη. 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 καβοζαντινίβη. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), αναφέρθηκαν ΓΕ διατρήσεις στο 2,6% (2/78) των ασθενών με RCC που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Τα συμβάντα ήταν Βαθμού 4 και 5. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκαν διατρήσεις ΓΕ στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (4/467). Όλα τα συμβάντα ήταν Βαθμού 3 ή 4. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 5,9 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER) η συχνότητα εμφάνισης διατρήσεων του γαστρεντερικού σωλήνα ήταν 1,3% (4/320) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία. Ένα συμβάν ήταν ο βαθμός 3, δύο συμβάντα ήταν βαθμού 4 και ένα συμβάν ήταν βαθμού 5 (θανατηφόρο). Στο κλινικό πρόγραμμα της καβοζαντινίβης εκδηλώθηκαν θανατηφόρες διατρήσεις. **Ηπατική εκκεφαλοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4).** Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική εκκεφαλοπάθεια (ηπατική εκκεφαλοπάθεια, εκκεφαλοπάθεια, υπερμυωνιωματική εκκεφαλοπάθεια) 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 εκκεφαλοπάθειας 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 νιβολουμάμπη 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 έλαβαν 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 νιβολουμάμπη 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 ≥ 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 ≥ 3) ήταν 5,1% (4/78) σε ασθενείς με RCC που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων (Βαθμού ≥ 3) ήταν 7,3% στους ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη (34/467). Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 9,1 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER) η συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας ≥ Βαθμού 3 ήταν στο 1,9% (6/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία. Θανατηφόρες αιμορραγίες εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα για την καβοζαντινίβη. **Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εκκεφαλοπάθειας (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 νιβολουμάμπη στο RCC.** Σε μια κλινική μελέτη ασθενών με RCC οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενες θεραπείες και έλαβαν καβοζαντινίβη σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, 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 ≥ 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). Μετά από 45 ασθενών με βαθμού ≥ 2 αύξησης της ALT ή της AST στους οποίους έγινε επαναπρόκληση με καβοζαντινίβη (n = 10) ή με νιβολουμάμπη (n = 10) μεμονωμένα ή και με τα δύο (n = 25), επανεμφάνιση αυξημένης ALT ή AST Βαθμού ≥ 2 σημειώθηκε σε 4 ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη, σε 3 ασθενείς που έλαβαν νιβολουμάμπη και σε 8 ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη και νιβολουμάμπη μαζί. **Υποθυρεοειδισμός.** Στη μελέτη στο RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 21% (68/331). Στη μελέτη RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 23% (18/78) σε ασθενείς με RCC που έλαβαν θεραπεία με καβοζαντινίβη. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 8,1% (38/467) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καβοζαντινίβη και τα συμβάντα Βαθμού 3 σε 0,4% (2/467). Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη 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 ενέργειας 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.** Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

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

9 CABO-A/MAY 2021

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

Δ.Τ.Φ.: 22/12/2020

CABOMETYX 20MG Τ.Π.: 4755.63€  
CABOMETYX 40MG Τ.Π.: 4755.63€  
CABOMETYX 60MG Τ.Π.: 4755.63€

 **IPSEN**  
Innovation for patient care

IPSEN MON. ΕΠΕ  
ΑΓΠΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ 63 174 56 ΑΛΙΜΟΣ, ΑΘΗΝΑ  
ΤΗΛ.: 210 9843324, 210 9858930, FAX: 210 9887911  
E-mail: [ipsenepe@ipssen.com](mailto:ipsenepe@ipssen.com), <http://www.ipssen.gr>  
Τηλέφωνα φαρμακοεπαγρύπνησης: 210 9843324, 210 9858930



# 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. ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΗΤΗ ΣΥΣΤΕΜΑΤΩΝ

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 ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xtandi ενδείκνυται για:

- τη θεραπεία του μεταστατικού ορμονοεξαρτημένου καρκίνου του προστάτη (mHSPC) σε συνδυασμό με θεραπεία στέρεης ανδρογόνων (ADT) σε ενήλικες άνδρες.
- τη θεραπεία του μη μεταστατικού υψηλού κινδύνου ανδρικού στον ελκυστικό καρκίνου του προστάτη (CRPC) σε ενήλικες άνδρες.
- τη θεραπεία του μεταστατικού CRPC σε ενήλικες άνδρες οι οποίοι είναι ασυμπτωματικοί ή ήπια συμπτωματικοί έπειτα από αποτυχία της θεραπείας στέρεης ανδρογόνων και στους οποίους η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται ακόμα κλινικά.
- τη θεραπεία του μεταστατικού CRPC σε ενήλικες άνδρες των οποίων η νόσος έχει εξελχθεί κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με ντενοσταζήλ.

### 4.2 Αντενδείξεις

Υπεριασθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Γυναίκες, που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες.

### 4.3 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

**Κίνδυνος επιληπτικών κρίσεων:** Η χρήση της enzalutamide έχει συσχετιστεί 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 σύνδρομου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) σε ασθενείς που λαμβάνουν Xtandi (βλέπε 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 Κίρως Κοκκιφίτες:** Έχουν αναφερθεί περιστατικά δευτερογενών κίρως κοκκιφίτων σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide σε κλινικές μελέτες. Σε κλινικές μελέτες φάσης 3 το πιο συχνό αναφερόμενο συγγέντα σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και μεγαλύτερο από το εκκρινικό φάρμακο, ήταν κίρως ουροδόχου κύστης (0,3%), αδενοκαρκίνωμα κατώτερου (0,2%), καρκίνωμα από μεταστάσιο επίθλιο (0,2%) και μεταστατικό καρκίνωμα ουροδόχου κύστης (0,1%). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευτούν άμεσα το γιατρό τους εάν παρατηρήσουν οπτικά συμπτώματα συμφορητικής αιμοραγίας, μακροσκοπική αιματουρία ή άλλα συμπτώματα όπως δύσπνοια ή επιτακτική ανάγκη ούρησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με enzalutamide.

**Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:** Η enzalutamide είναι ένας ισχυρός αναστολέας ενζύμων και μπορεί να οδηγήσει σε απλάσια της απορροφητικότητας, πολλών ευρείας χρήσεως φαρμακευτικών προϊόντων. Συνεπώς μια ανασκόπηση των συγχρησιμοποιούμενων φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να διεξάγεται κατά την έναρξη της θεραπείας με enzalutamide. Η ταυτόχρονη χρήση της enzalutamide με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα υποπρωτεϊνάση πολλών μεταβολικών ενζύμων ή μεταφορές πρέπει γενικά να αποφεύγεται εάν η θεραπευτική τους δράση είναι μεγάλη σημασίας για τον ασθενή, και εάν οι προσαρμογές της δόσης δεν μπορούν εύκολα να πραγματοποιηθούν λόγω της παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας ή των συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Η συγχρήρηση με βαρφαρίνη και αντιπηκτικά ομοιοείδη με κομμηρίνη πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το Xtandi συγχρησιμοποιείται με ένα αντιπηκτικό που μεταβολίζεται από το CYP2C9 (όπως η βαρφαρίνη ή ασεκνοκουμολίνη), πρέπει να διεξάγεται επιπρόσθετη παρακολούθηση της Διεθνούς Ομολοποιημένης Σχέσης (International Normalised Ratio-INR).

**Νευρική δυσκατανομία:** Απαιτείται σε ασθενείς με σοβαρή νευρική δυσκατανομία καθώς η enzalutamide δεν έχει μελετηθεί σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

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

**Πρόσφατη καρδιαγγειακή νόσος:** Στις μελέτες φάσης 3 αποκλείστηκαν ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (κατά τους τελευταίους 6 μήνες) ή ασταθή στήθρα (κατά τους τελευταίους 3 μήνες), καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III ή IV κατά New York Heart Association (NYHA) εκτός αν ο κλάσμος εξώθησης αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Ejection Fraction-LVEF) > 45%, βροχοκαρδία

ή μη ελεγχόμενη υπέρταση. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη αν το Xtandi συνταγογραφείται σε αυτούς τους ασθενείς. Η **θεραπεία ανδρογόνου αποκλεισμού μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT**. Σε ασθενείς με ιστορικό ή ύπαση παραγόντων κινδύνου για παράταση 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 κοινό οφέλος/κινδύνους συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για εμφάνιση αρρυθμικών ταχυκαρδιών κίνησης (Torsade de pointes) πριν την έναρξη του Xtandi.

**Χρήση με χημειοθεραπεία:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης χρήσης του Xtandi με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία δεν έχει τεκμηριωθεί. Η συγχρήρηση της enzalutamide δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας ντενοσταζήλης. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια αύξηση εμφάνισης ουδεροπνευστικής επαγωγής από τη ντενοσταζήλ. **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας:** Αντιδράσεις υπερευαισθησίας εκδηλώθηκαν με συμπτώματα που περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται οίδημα προσώπου, γλωσσός, χείλους ή φάρυγγα, ή εξάνθημα έχουν παρατηρηθεί με enzalutamide (βλέπε παράγραφο 4.8).

Έχουν αναφερθεί σοβαρές 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

**Περιλήψη του προφίλ ασφαλείας:** Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εξοδοντική κόπωση, εξόφληση, υπέρταση, κατάρτιση, και πύση. Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν νοσητή διαταραχή και ουδεροπνευστία. Επιληπτική κρίση παρουσιάστηκε στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide, στο 0,1% των ασθενών που έλαβαν εκκρινικό φάρμακο και στο 0,3% των ασθενών που έλαβαν βικαλουταμίνη. Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις του συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε 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 ανοσοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές: λευκαίνια, ουδεροπνευστία Μη γνωστές: θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστές: οίδημα προσώπου, οίδημα γλώσσας, οίδημα χείλους, οίδημα φάρυγγα
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές: άγχος Όχι συχνές: οπτική ψευδαισθησία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές: κεφαλαλγία, επιρροασμένη μνήμη, αμνησία, δυσταξία, διαταραχή της προσαρμογής, σύνδρομο ανήσυχων 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. παράγραφο 4.4 και 4.5)
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές: εξόφληση, υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Μη γνωστές: ναυτία, έμετος, διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές: ήπιο δερματικό κνημισμό Μη γνωστές: εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές: κατάρτιση* Μη γνωστές: μυαλγία, μυϊκή σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, οσφυαλγία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος και του μασητού	Συχνές: ρινορραγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές: εξάνθηση, κόπωση
Κοκκώδεις, δηλητηρίασες και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Πολύ συχνές: πύση

\*Αδύνατες αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου  
 † Όπως αξιολογήθηκε από τυποποιημένα ερωτήματα MedDRA (SMQs) των "Σπασμών" συμπεριλαμβανομένων των σπασμών, σπασμών γενικευμένης επιληψίας, σύνθετων εστιακών επιληπτικών κρίσεων, εστιακών επιληπτικών κρίσεων και status epilepticus. Αυτό περιλαμβάνει σπάνιες περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων με επιπλοκές που οδήγησαν σε θάνατο.  
 ‡ Όπως αξιολογήθηκε από τυποποιημένα ερωτήματα MedDRA (SMQs) «Εμφραγμα του μυοκαρδίου» και «Άλλη ισχαιμική καρδιακή νόσος», συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων προηγουμένων όρων που παρατηρήθηκαν σε τουλάχιστον δύο ασθενείς σε τυχαίο ελεγχόμενο ελεγχόμενο με κινικό φάρμακο μελέτες φάσης 3: στήθρα, στεφανιαία νόσο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ασταθής στήθρα, ισχαιμία του μυοκαρδίου και αρτηριοσκληρωτική στεφανιαία αρτηρία.  
 † Παρατηρήθηκαν όλους τους προηγουμένους όρους με τη λέξη «κάταγμα» στα οστά.

Παραρτήρη επιληπτικές ανεπιθύμητες ενέργειες: Επιληπτική κρίση: Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, 22 (0,5%) από τους 4168 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ημερησία δόση 160 mg enzalutamide εμφάνισαν επιληπτική κρίση, ενώ τρεις ασθενείς (0,1%) που έλαβαν εκκρινικό φάρμακο και ένας ασθενής (0,3%) που έλαβε βικαλουταμίνη εμφάνισαν επιληπτική κρίση. Η δόση φαίνεται να αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα του κινδύνου εμφάνισης επιληπτικής κρίσης, όπως αντικατοπτρίζεται από τα προκλινικά δεδομένα και από τα δεδομένα από μια μελέτη κλίμακας της δόσης. Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με προηγουμένη επιληπτική κρίση ή με παρόντες κινδύνους 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 προδιαθεσικούς παράγοντες για εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων (από τους οποίους, 1,6% είχαν ιστορικό επιληπτικών κρίσεων), 8 από 366 (2,2%) ασθενείς που έλαβαν enzalutamide με enzalutamide εμφάνισαν επιληπτική κρίση, Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 9,3 μήνες. Δεν είναι γνωστό ο μηχανισμός μέσω του οποίου η enzalutamide μπορεί να μειώσει τον ουδό 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 προσδένονται και μπορεί να αναστείλουν τη δραστηριότητα των δαύλων των ιόντων χλωρίου του GABA.

**Ισχαιμική καρδιακή νόσος:** Σε τυχαίο ελεγχόμενο κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με κινικό φάρμακο, η ισχαιμική καρδιακή νόσος εμφανίστηκε στο 3,7% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide και ADT συγκριτικά με 1,5% των ασθενών που έλαβαν εκκρινικό φάρμακο και ADT. Σχετίστηκε (0,4%) ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 2 (0,1%) ασθενείς που έλαβαν εκκρινικό φάρμακο εμφάνισαν σπάνια ισχαιμική καρδιακή νόσο που οδήγησε σε θάνατο.

**Αναφορές πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άσθεν εκκρινικού φαρμάκου του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπλέον η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μετέωρα.

**Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείου 284, GR-15562 Χαλκίδας, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 3204380/337. Φαξ: + 30 21 0649585. Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>

**Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία. Τηλ: +357 2268607. Φαξ: + 357 2268669. Ιστοτόπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ 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/ΑΝΑΜΟΡΦΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**  
 Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Ιουνίου 2013  
 Ημερομηνία τελευταίας αναμόρφωσης: 8 Φεβρουαρίου 2018

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

Λεπτομερείς πληροφορίες 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 ΣΥΝΓΓΗ

Ελλάδα*	Μέγεθος συσκευασίας	Νοσοκομειακή τιμή
Περιεκτικότητα	Κουτί X 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	€ 2.261,67
Κύπρος* <td>Μέγεθος συσκευασίας</td> <td>Λιανική τιμή με ΦΠΑ</td>	Μέγεθος συσκευασίας	Λιανική τιμή με ΦΠΑ
Περιεκτικότητα	Κουτί X 112 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 Ανάμερατε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»



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

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

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 30 mg σορβιτόλης (E 420). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Μείωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας και της συχνότητας εμφάνισης της εμπύρετης ουδετεροπενίας σε ενήλικες ασθενείς που ακολουθούν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση κακοήθους νόσου (με εξαίρεση τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία και τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα). **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Ιχθυλασιμότητα: Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχθυλασιμότητα των παραγόντων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSFs), το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. Γενικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις: Περιορισμένα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν παρόμοια επίδραση της pegfilgrastim έναντι της filgrastim στον χρόνο ανάνηψης από σοβαρή ουδετεροπενία σε ασθενείς με *de novo* οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML) (βλ. παράγραφο 5.1). Ωστόσο, τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της pegfilgrastim στην AML δεν έχουν τεκμηριωθεί και συνεπώς θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Ο παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων μπορεί να ενισχύσει την ανάπτυξη μυελογενών κυττάρων *in vitro* και παρόμοια επίδραση μπορεί να παρατηρηθεί σε ορισμένα μη μυελογενή κύτταρα *in vitro*. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της pegfilgrastim δεν έχουν διερευνηθεί σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, χρόνια μυελογενή λευχαιμία και σε ασθενείς με δευτεροπαθή AML, συνεπώς δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να γίνεται προκειμένου να γίνει διακρίση της διάγνωσης των μετασχηματισμών του βλαστών της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας από την AML. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης pegfilgrastim σε ασθενείς με *de novo* AML ηλικίας < 55 ετών με κυτταρογενετική t(15;17) δεν έχουν τεκμηριωθεί. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της pegfilgrastim σε ασθενείς που υποβάλλονται σε υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας δεν έχουν διερευνηθεί. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για αύξηση της δόσης κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας πέρα από τα καθορισμένα δολογικά σχήματα. Πνευμονικά ανεπιθύμητα συμβάντα: Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες, και συγκεκριμένα διάμεση πνευμονία, έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση G-CSF. Ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό πνευμονικών διήθησεων ή πνευμονίας ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.8). Η εμφάνιση πνευμονικών σημείων, όπως βήχας, πυρετός και δύσπνοια, σε συνδυασμό με ακτινολογικά σημεία πνευμονικών διηθησεων και η επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας σε συνδυασμό με αυξημένο αριθμό ουδετεροφίλων ενδέχεται να αποτελούν πρώιμες ενδείξεις οξείας συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Σε τέτοιες συνθήκες, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση της pegfilgrastim κατά την κρίση του ιατρού και να δοθεί κατάλληλη αγωγή (βλ. παράγραφο 4.8). Σπληνομεγαλία: Έχει αναφερθεί σπληνομεγαλία σε ασθενείς που λαμβάνουν filgrastim και pegfilgrastim. Γενικά, τα συμβάντα σπληνομεγαλίας επιλύθηκαν μετά τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή χορήγησης filgrastim και pegfilgrastim. Συνιστάται η παρακολούθηση με ανάλυση ούρων. Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών: Έχει αναφερθεί σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών έπειτα από χορήγηση παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων και το οποίο χαρακτηρίζεται από υπόταση, υπολευκοκυτταίωση, υπολευκοκυτταίωση, οίδημα και αιμοσυγκέντρωση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνουν την καθιερωμένη συμπτωματική θεραπεία, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει την ανάγκη για εντατική φροντίδα (βλ. παράγραφο 4.8). Σπληνομεγαλία και ρήξη σπλήνος: Γενικά ασυμπτωματικά περιστατικά σπληνομεγαλίας και περιπτώσεις ρήξης σπλήνος, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων περιστατικών με θανατηφόρο κατάληξη, έχουν αναφερθεί μετά από χορήγηση pegfilgrastim (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως, το μέγεθος του σπλήνος θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά (π.χ. κλινική εξέταση, υπερήχος). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ρήξης σπλήνος σε ασθενείς που αναφέρουν πόνο στο πάνω αριστερό μέρος της κοιλιακής χώρας ή στο ακρό του ώμου. Θρομβοπενία και αναμία: Η θεραπεία μόνο με pegfilgrastim δεν αποκλείει τη θρομβοπενία και την αναμία διότι πλήρης δόση μυελοκατασταλτικής χημειοθεραπείας διατηρείται στο καθορισμένο πρόγραμμα. Συνιστάται τακτική παρακολούθηση του αριθμού αιμοπεταλίων και του αιματοκρίτη. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να γίνεται κατά την χορήγηση εφάπαξ ή συνδυασμού χημειοθεραπευτικών παραγόντων οι οποίοι είναι γνωστό ότι προκαλούν σοβαρή θρομβοπενία. Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και οξεία μυελογενής λευχαιμία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα: Στο πλαίσιο μελέτης παρατήρησης μετά την κυκλοφορία, η pegfilgrastim σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία έχει συσχετιστεί με ανάπτυξη μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (MDS) και οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (AML) σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα (βλ. παράγραφο 4.8). Να παρακολουθείτε τους ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα για σημεία και συμπτώματα MDS/AML. Δρεπανοκυτταρική αναμία: Δρεπανοκυτταρικές κρίσεις έχουν συσχετιστεί με τη χρήση pegfilgrastim σε ασθενείς με στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναμίας ή δρεπανοκυτταρική νόσο (βλ. παράγραφο 4.8). Για τον λόγο αυτό, οι ιατροί θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί κατά τη συνταγογράφηση της pegfilgrastim σε ασθενείς με στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναμίας ή δρεπανοκυτταρική νόσο, θα πρέπει να παρακολουθούν τις κατάλληλες κλινικές παραμέτρους και τις εργαστηριακές αναλύσεις και θα πρέπει να προσέχουν την πιθανή συσχέτιση του φαρμάκου αυτού με διόγκωση σπλήνα και αγγειοσπαστικές κρίσεις. Λευκοκυττάρωση: Έχουν παρατηρηθεί αριθμοί λευκοκυττάρων (WBC) 100 x 10<sup>9</sup>/l ή μεγαλύτεροι, σε λιγότερο από το 1% των ασθενών που έλαβαν pegfilgrastim. Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις που να αποδίδονται άμεσα σε αυτόν τον βαθμό λευκοκυττάρωσης. Αυτή η αύξηση των λευκοκυττάρων είναι παροδική, εμφανίζεται συνήθως 24 με 48 ώρες μετά από τη χορήγηση και συμβαδίζει με τις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις αυτού του φαρμάκου. Σύμφωνα με τις κλινικές επιδράσεις και την πιθανότητα λευκοκυττάρωσης, θα πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος του αριθμού των λευκοκυττάρων σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αν ο αριθμός των λευκοκυττάρων ξεπεράσει τα 50 x 10<sup>9</sup>/l μετά από το αναμενόμενο ναύδι, το φάρμακο αυτό θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα. Υπερευαίσθηση: Σε ασθενείς υπό θεραπεία με pegfilgrastim έχει αναφερθεί υπερευαίσθηση, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων, που παρουσιάζεται κατά την αρχική ή την επακόλουθη θεραπεία. Η pegfilgrastim πρέπει να διακοπεί μόνιμα σε ασθενείς με κλινικά σημαντική υπερευαίσθηση. Μη χορηγείται pegfilgrastim σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαίσθησης στην pegfilgrastim ή στη filgrastim. Στην περίπτωση εμφάνισης σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης, θα πρέπει να χορηγείται κατάλληλη θεραπεία και ο ασθενής να παρακολουθείται στενά για αρκετές ημέρες. Σύνδρομο Stevens-Johnson: Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), το οποίο μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή ή θανατηφόρο, έχει σπάνια αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με pegfilgrastim. Αν ο ασθενής έχει αναπτύξει SJS με τη χρήση της pegfilgrastim, η θεραπεία με pegfilgrastim δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να ξεκινά εκ νέου στον συγκεκριμένο ασθενή. Ανοσογονικότητα: Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας. Οι ρυθμοί παραγωγής αντισωμάτων έναντι της pegfilgrastim είναι γενικά χαμηλοί. Εμφανίζονται δευτεμικά αντισώματα όπως αναμένεται με όλα τα βιοφαρμακευτικά προϊόντα. Ωστόσο, δεν έχουν συσχετιστεί επί του παρόντος με εξουδεθερωτική δραστηριότητα. Αρτηρίτιδα: Έχει αναφερθεί αρτηρίτιδα μετά τη χορήγηση του παράγοντα G-CSF σε υψηλό άτομα και σε καρκινοπαθείς ασθενείς. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό, κοιλιακό άλγος, κακουχία, οσφυαλγία και αυξημένους δείκτες φλεγμονής (π.χ. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα). Στις περισσότερες περιπτώσεις η αρτηρίτιδα διαγνώστηκε με αξονική τομογραφία και αντιμετωπίστηκε με απομάκρυνση του παράγοντα G-CSF. Βλέπε επίσης παράγραφο 4.8. Άλλες προειδοποιήσεις: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της pegfilgrastim στην κληρονομική των πρόδρομων αιμοσφαιρίων σε ασθενείς ή σε υγιείς δότες δεν έχουν αξιολογηθεί επαρκώς. Αυξημένη αιμοποιητική δραστηριότητα του μυελού των οστών ως ανταπόκριση στη θεραπεία με αυξητικό παράγοντα έχει σχετιστεί με παροδικές θετικές αλλαγές της απεικόνισης των οστών. Το γεγονός αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν αξιολογούνται τα αποτελέσματα της απεικόνισης των οστών. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 30 mg σορβιτόλης σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα με 10 mg ισοδύναμο με 50 mg/ml. Η αθροιστική επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης προϊόντων που περιέχουν σορβιτόλη (ή φρουκτόζη) και η με την διατροφή λήψη σορβιτόλης (ή φρουκτόζης) πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση 6 mg, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σύνοψη των προφίλ ασφαλείας: Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν πόνο στα οστά (πολύ συχνές [ $\geq 1/10$ ]) και μυοσκελετικές πόνους (συνχές [ $\geq 1/100$  έως < 1/10]). Ο πόνος στα οστά έχει κατά κανόνα ήπια έως μέτρια ένταση, ήταν παροδικός και μπορούσε να αντιμετωπιστεί με κοινά αναλγητικά όπως περισσότερους ασθενείς. Αντιδράσεις τύπου υπερευαίσθησης, συμπεριλαμβανομένων δερματικών εξανθημάτων, κνίδωσης, αγγειοοιδήματος, δύσπνοιας, ερυθρήματος, εξάφης και υπότασης προέκυψαν κατά την αρχική ή τις επακόλουθες χορηγήσεις με pegfilgrastim (όχι συχνές [ $\geq 1/100$  έως < 1/100]). Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας μπορεί να εμφανισθούν σε ασθενείς που λαμβάνουν pegfilgrastim (όχι συχνές) (βλ. παράγραφο 4.4). Το σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών, το οποίο ενδέχεται να είναι απειλητικό για τη ζωή εάν καθυστερήσει η θεραπεία του, έχει αναφερθεί όχι συχνά ( $\geq 1/1.000$  έως < 1/100) σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν χημειοθεραπεία έπειτα από χορήγηση παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων. Βλ. παράγραφο 4.4 και την παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω. Η σπληνομεγαλία, γενικά ασυμπτωματική, είναι όχι συχνή. Η ρήξη σπλήνος, συμπεριλαμβανομένων μερικών θανατηφόρων περιπτώσεων αναφέρθηκε όχι συχνά μετά από τη χορήγηση pegfilgrastim (βλ. παράγραφο 4.4). Έχουν αναφερθεί όχι συχνές πνευμονικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονίας, του πνευμονικού οιδήματος, των πνευμονικών διηθησεων και της πνευμονικής ίνωσης. Όχι συχνά, κάποιες περιπτώσεις είχαν ως αποτέλεσμα αναπνευστική ανεπάρκεια ή ARDS, τα οποία μπορεί να έχουν θανατηφόρα κατάληξη (βλ. παράγραφο 4.4). Μερκονόμενες περιπτώσεις δρεπανοκυτταρικών κρίσεων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναμίας ή δρεπανοκυτταρική νόσο (όχι συχνές σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναμία) (βλ. παράγραφο 4.4). Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα:

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

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

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

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

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

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

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

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Νοεμβρίου 2018

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 07/07/2021

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

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

**SANDOZ** A Novartis Division

ΚΑΚ: **Sandoz GmbH**  
 Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Αυστρία

Στοιχεία επικοινωνίας στην Ελλάδα:  
**Novartis (Hellas) A.E.B.E./Sandoz division**  
 Φραγκοκλησιάς 7β, 151 25 Μαρousi, Αθήνα  
 Τηλ.: 2102811712, Φαξ: 210 6857655

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** Zejula 100 mg σκληρά καψάκια

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΩΤΙΚΑ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Το κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοδερική τοσουλικά νιραπαρίμη που ισοδυναμεί προς 100 mg νιραπαρίμη. **Έκδοχα με γνωστή δράση:** Το κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 254,5 mg μονοδερική λακτόζη (βλ. παράγραφο 4.4). Το κέλυφος του κάθε σκληρού καψακίου περιέχει επίσης τον χρωστικό παράγοντα ταρτραζίνη (E 102) [0,0172 mg]. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

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

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

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

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

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

\*CTCAE= Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες

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

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

για παρακολούθηση των ασθενών για κλινικά σημαντικές μεταβολές στις όποιες αιματολογικές παραμέτρους κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν μία ασθενής αναπτύξει βαριές μορφές έμμενους αιματολογική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της πανκυταροπενίας, η οποία δεν υποχωρήσει εντός 28 ημερών μετά τη διακοπή, η θεραπεία με Zejula θα πρέπει να τερματιστεί. Λόγω του κινδύνου θρομβοπενίας, αντιπηκτικά και φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μειώνουν τον αριθμό θρομβοκυττάρων πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.8). **Μυελοδοτυλαστικό σύνδρομο/οξεία μυελογενής λευχαιμία:** Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις μυελοδοτυλαστικού συνδρόμου/οξείας μυελογενής λευχαιμίας (ΜΔΣ/ΟΜΛ) σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού με Zejula σε κλινικές μελέτες και μετεγχειρητικά. Η διάρκεια της θεραπείας με Zejula σε ασθενείς προτού αναπτύξει ΜΔΣ/ΟΜΛ κυμαινόταν από 0,5 μήνες έως > 4,9 έτη. Οι περιπτώσεις ήταν χαρακτηριστικές δευτεροπαθών ΜΔΣ/ΟΜΛ συσχετιζόμενες με θεραπεία για τον καρκίνο. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει πολλαπλά σχήματα χημειοθεραπείας με περιεχόμενο πλάτινας και πολλές είχαν επίσης λάβει και άλλους παράγοντες προκαλούμενης ζημιά στο DNA καθώς και ακτινοθεραπεία. Μερικοί από τις ασθενείς είχαν ιστορικό δυσπλασίας του μυελού των οστών. Εάν επιβεβαιωθεί ΜΔΣ ή/και ΟΜΛ ενώ μία ασθενής λάμβανει θεραπεία με Zejula, η θεραπεία θα πρέπει να τερματιστεί και η ασθενής να λαμβάνει κατάλληλη θεραπευτική αγωγή. **Υπέρταση, συμπεριλαμβανομένης και υπερτασικής κρίσης:** Με τη χρήση Zejula έχει αναφερθεί υπέρταση, συμπεριλαμβανομένης και υπερτασικής κρίσης (βλ. παράγραφο 4.8). Προ-υπάρκουσα υπέρταση θα πρέπει να ελέγχεται επαρκώς πριν την έναρξη της θεραπείας με Zejula. Κατά τη θεραπεία με Zejula, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται τουλάχιστον εβδομαδιαίως για δύο μήνες, στη συνέχεια να παρακολουθείται μηνιαίως για το πρώτο έτος και στη συνέχεια περιοδικά. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεδιόχονο παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι για κατάλληλους ασθενείς με οδηγίες να επικοινωνήσουν με τον επαγγελματία υγείας σε περίπτωση αύξησης της αρτηριακής πίεσης. Θα πρέπει να πραγματοποιείται ιατρική διαχείριση της υπέρτασης με αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα καθώς επίσης και ρύθμιση της δόσης Zejula (βλ. παράγραφο 4.2), εάν αυτό απαιτείται. Κατά το κλινικό πρόγραμμα, λήφθηκαν μέτρησις της αρτηριακής πίεσης την Ημέρα 1 από κάθε 28ημερο κύκλο ενώ η ασθενής συνέχισε να παίρνει Zejula. Σε περισσότερες περιπτώσεις, η υπέρταση ελέγχθηκε επαρκώς με τη χρήση συμβατικής αντιυπερτασικής θεραπευτικής αγωγής με ή χωρίς προσαρμογή της δόσης του Zejula (βλ. παράγραφο 4.2). Το Zejula θα πρέπει να τερματιστεί στην περίπτωση υπερτασικής κρίσης ή εάν ιατρικός σημαντική υπέρταση δεν μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς με αντιυπερτασική αγωγή. **Σύνδρομο Οπισθίας Αναστρέψιμης Εγκεφαλοπάθειας (PRES):** Υπήρξαν αναφορές για Σύνδρομο Οπισθίας Αναστρέψιμης Εγκεφαλοπάθειας (PRES) σε ασθενείς που έλαβαν Zejula (βλ. παράγραφο 4.8). Το PRES είναι μια σπάνια, αναστρέψιμη, νευρολογική διαταραχή που μπορεί να παρουσιαστεί με ταχέως εξελισσόμενα συμπτώματα όπως επιληπτικές κρίσεις, κεφαλαλγία, αλλοιωμένη ψυχική κατάσταση, οπτική διαταραχή ή φλοιοδής τύφλωση, με ή χωρίς σχετική υπέρταση. Η διάγνωση του PRES απαιτεί επιβεβαίωση μέσω απεικόνισης εγκεφάλου, κατά προτίμηση απεικόνισης μαγνηστική συντονισμού (MRI). Σε περίπτωση PRES, συνιστάται η διακοπή του Zejula και η θεραπεία συγκεντρωμένη συμπτωμάτων συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης. Η ασφάλεια της επανέναρξης της θεραπείας με Zejula σε ασθενείς που είχαν παρουσιάσει εμφάνιση PRES δεν είναι γνωστή. **Κύηση/αντιύλληψη:** Το Zejula δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση ή σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν επιθυμούν να κάνουν χρήση αξιόπιστης μεθόδου αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης Zejula (βλ. παράγραφο 4.6). Πριν τη θεραπεία θα πρέπει να γίνεται τεστ εγκυμοσύνης σε όλες τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. **Λακτάση:** Τα σκληρά κακάκια Zejula περιέχουν μονοδριική λακτάση. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα διασάφησης για γαλακτοπία, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο. **Παράρτημα (Ε 102):** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει ταρτραζίνη (Ε 102), ένα χρώμα που προκαλεί αλλεργικές αντιδράσεις. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεις: Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις:** Ο συνδυασμός νιραπαρίτης με εμβόλια ή ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες δεν έχει μελετηθεί. Τα δεδομένα για τη νιραπαρίτη σε συνδυασμό με κυταροδικά φαρμακευτικά προϊόντα είναι περιορισμένα. Επομένως, απαιτείται προσοχή εάν η νιραπαρίτη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με εμβόλια, ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες ή άλλα κυταροδικά φαρμακευτικά προϊόντα. **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις: Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη νιραπαρίτη:** Η νιραπαρίτη ως υπόστρωμα των CYP (CYP1A2 και CYP3A4): Η νιραπαρίτη είναι υπόστρωμα των καρβοξυλεστεράσεων (CE) και των UDP-γλυκουροσυλοτρανσφεράσεων (UGT) *in vivo*. Ο οξείδωσις μεταβολισμός της νιραπαρίτης είναι ελάχιστος *in vivo*. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για το Zejula όταν χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν (π.χ. κροκαζόλη, ριτοναβίρη και κλαριθρομυκίνη) ή επάγουν τα ένζυμα CYP (π.χ. ριφαμίνη, καρβαμαζεπίλη και φαινοϋθίνη). **Νιραπαρίτη ως υπόστρωμα των μεταφορών εκροής (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 και MATE1/2):** Η νιραπαρίτη είναι υπόστρωμα της γλυκοπρωτεΐνης P (P-gp) και της πρωτεΐνης αντιστάσεως καρκίνου του μαστού (BCRP). Λόγω, όμως, της υψηλής της διαπερατότητας και βιοδιαθεσιμότητας, ο κίνδυνος κλινικά σχετικών αλληλεπιδράσεων με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αναστέλλουν αυτούς τους μεταφορείς είναι μάλλον απίθανος. Επομένως, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του Zejula όταν αυτό χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη γλυκοπρωτεΐνη P (P-gp) (π.χ. αμοδιάρνη, βεραπιδίλη) ή τη πρωτεΐνη αντιστάσεως καρκίνου του μαστού (BCRP) (π.χ. οσμερμεντίνη, βελταπαρίτη και ελτρομοπαρίτη). Η νιραπαρίτη δεν είναι υπόστρωμα της αντλίας εξαγωγής γολικών αλάτων (BSEP). Η ή της πρωτεΐνης 2 που σχετίζεται με πολυφαρμακευτική αντίσταση (MRP2). Ο κύριος πρωτεύων μεταβολίτης M1 δεν είναι υπόστρωμα των P-gp, BCRP, BSEP ή MRP2. Η νιραπαρίτη δεν είναι υπόστρωμα του πολλαπλού μεταφορέα εξόδου φαρμάκων και τοξίνων των (MATE) 1 ή 2, ενώ ο M1 είναι υπόστρωμα και των δύο. **Νιραπαρίτη ως υπόστρωμα μεταφορών ηπατικής πρόσληψης (OATP1B1, OATP1B3 και OCT1):** Ούτε η νιραπαρίτη ούτε και ο M1 είναι υπόστρωμα του πολυμεπίδητου μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3), ή μεταφορέας οργανικών κατιόντων (OCT1). Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του Zejula όταν χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τους μεταφορείς πρόσληψης OATP1B1 ή 1B3 (π.χ. γεμφιπροζίλη, ριτοναβίρη), ή OCT1 (π.χ. νιλουεπταφρίνη). **Νιραπαρίτη ως υπόστρωμα των μεταφορών νεφρικής πρόσληψης (OAT1, OAT3 και OCT2):** Ούτε η νιραπαρίτη ούτε και ο M1 είναι υπόστρωμα του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1 (OAT1), 3 (OAT3) και του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2). Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του Zejula όταν αυτό χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τους μεταφορείς πρόσληψης OAT1 (π.χ. προβενεδόλη) ή OAT3 (π.χ. προβενεδόλη, δικλοφανάκη), ή OCT2 (π.χ. σιμενιδίνη, κινιδίνη). **Επίδραση της νιραπαρίτης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:** **Αναστολή των CYP (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4):** Ούτε η νιραπαρίτη ούτε ο M1 είναι αναστολέας των οποίων ενζύμων CYP μεταβολισμού δραστικών ουσιών, ήτοι CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4/5. Ακόμη κι αν και δεν αναμένεται η όποια αναστολή του CYP3A4 στο ήπαρ, η δυναμικότητα αναστολής του CYP3A4 σε εντερικό επίπεδο δεν έχει εξακριβωθεί σε σχετιζόμενες συγκεντρώσεις της νιραπαρίτης. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η νιραπαρίτη συνδυάζεται με δραστικές ουσίες ο μεταβολισμός των οποίων εξαρτάται από το CYP3A4 και, ιδιαίτερα, εκείνες που έχουν στενό θεραπευτικό φάσμα (π.χ. κικλοσπορίνη, τακρόλιμους, αθροναβίρη, ερυθρομίνη, πιμοζίδη, κοκλιταπίνη και αλοπυραζόλη). **Αναστολή των UDP-γλυκουροσυλοτρανσφεράσεων (UGTs):** Η νιραπαρίτη δεν εμφανίζει ανασταλτική δράση έναντι των ισομερμών UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 και UGT2B7) έως 200 μM *in vitro*. Επομένως, η πιθανότητα για κλινικά σχετική αναστολή των UGT από τη νιραπαρίτη είναι ελάχιστη. **Επαγωγή των CYP (CYP1A2 και CYP3A4):** Ούτε η νιραπαρίτη ούτε ο M1 είναι επαγωγέας του CYP3A4 *in vitro*. *In vitro*, η νιραπαρίτη επάγει ασθενώς το CYP1A2 σε υψηλές συγκεντρώσεις και η κλινική σχέση αυτής της επίδρασης δεν θα μπορούσε να αποκλειστεί πλήρως. Ο M1 δεν είναι επαγωγέας του CYP1A2. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η νιραπαρίτη συνδυάζεται με δραστικές ουσίες ο μεταβολισμός των οποίων εξαρτάται από το CYP1A2 και, ιδιαίτερα, εκείνες που έχουν στενό θεραπευτικό φάσμα (π.χ. κλοζαπίνη, θεοφυλλίνη και ριτοναβίρη). **Αναστολή των μεταφορών εκροής (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 και MATE1/2):** Η νιραπαρίτη δεν είναι αναστολέας της BSEP ή MRP2. *In vitro*, η νιραπαρίτη αναστέλλει το P-gp πολύ ασθενώς και την BCRP με IC<sub>50</sub> = 161 μM και 5,8 μM, αντιστοίχως. Επομένως, μια αλληλεπίδραση με κλινική σημασία που έχει σχέση με την αναστολή αυτών των μεταφορών εκροής, αν και απίθανη, δεν μπορεί να αποκλειστεί. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η νιραπαρίτη συνδυάζεται με υποστρώματα της BCRP (ρινετοκίνη, ροσοβαστατίνη, σιμενιδίνη, απορβαστατίνη και μεβοετράμη). Η νιραπαρίτη είναι αναστολέας των MATE1 και 2 με IC<sub>50</sub> 0,18 μM και ≤ 0,14 μM, αντιστοίχως. Δεν μπορούν να αποκλειστούν αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα συγχρησιμοποιούμενων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι υποστρώματα αυτών των μεταφορών (π.χ. μεθορφίνη). Ο κύριος πρωτεύων μεταβολίτης M1 δεν φαίνεται να είναι αναστολέας των P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 ή MATE1/2. **Αναστολή μεταφορών ηπατικής πρόσληψης (OATP1B1, OATP1B3 και OCT1):** Ούτε η νιραπαρίτη ούτε ο M1 είναι αναστολέας του πολυμεπίδητου μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1) ή 1B3 (OATP1B3). *In vitro*, η νιραπαρίτη αναστέλλει ασθενώς τον μεταφορέα οργανικών κατιόντων 1 (OCT1) με IC<sub>50</sub> = 34,4 μM. Συνιστάται προσοχή όταν η νιραπαρίτη συνδυάζεται με δραστικές ουσίες που υφίστανται μεταφορά πρόσληψης από OCT1 όπως η μεθορφίνη. **Αναστολή μεταφορών νεφρικής πρόσληψης (OAT1, OAT3 και OCT2):** Ούτε η νιραπαρίτη ούτε ο M1 αναστέλλουν τον μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1 (OAT1), 3 (OAT3) και τον μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2). Όλες οι κλινικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. **4.6 Γονιότητα, κύηση και γαλουχία:** **Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντιύλληψη στις γυναίκες:** Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν πρέπει να μείνουν έγκυες ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία και δεν θα πρέπει να είναι έγκυες κατά την έναρξη της θεραπείας. Πριν τη θεραπεία θα πρέπει να γίνεται τεστ εγκυμοσύνης σε όλες τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Zejula. **Κύηση:** Δεν διαπιστώνεται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της νιραπαρίτης στις έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν γίνει μελέτες αναπαραγωγικής και τοξικότητας στην ανάπτυξη σε ζώα. Με βάση, όμως, το μηχανισμό δράσης της, η νιραπαρίτη θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo, συμπεριλαμβανομένων και τερατογόνων ενεργειών και ενεργιών θανατηφόρων για το έμβryo, όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Το Zejula δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. **Θηλασμός:** Δεν είναι γνωστό εάν η νιραπαρίτη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά την διάρκεια χορήγησης του Zejula και για ένα μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης (βλ. παράγραφο 4.3). **Γονιότητα:** Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη γονιότητα. Σε επίμυες και σκύλους παρατηρήθηκε αναστρέψιμη μείωση της σπερματογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Το Zejula έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ασθενείς που παίρνουν Zejula μπορεί να εκδηλώσουν εξασθένιση, κόπωση και ζάλη. Ασθενείς που εκδηλώνουν αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα. **4.8 Αναμενόμενες ενέργειες: Περίληψη του προφίλ ασφαλείας:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕΦ) όλων των βαθμών που σημειώθηκαν σε  $\geq 10\%$  των 851 ασθενών που έπαιρναν μονοθεραπεία με Zejula στις μελέτες PRIMA (αρχική δόση 200 mg ή 300 mg) και NOVA συγκεντρωτικά ήταν ναυτία, αναιμία, θρομβοπενία, κόπωση, δυσκοιλιότητα, έμετος, κεφαλαλγία, αιτία, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, ουδεροπενία, κοιλιακό άλγος, μειωμένη όρεξη, διάρροια, δυστονία, υπέρταση, εξασθένιση, ζάλη, μειωμένος αριθμός ουδεροπενιών, βήχας, αρθραλγία, οσφυαλγία, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και εξήψεις. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες > 1% (συχνότητες εμφανιζόμενες κατά τη θεραπεία) ήταν θρομβοπενία και αναιμία. **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα:** Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν προσαρμοστεί με βάση τα συγκριτικά δεδομένα που προέκυξαν από τις κλινικές μελέτες PRIMA και NOVA σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με Zejula (βλ. Πίνακα 4). Οι συχνότητες εκδήλωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών προσδιορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως < 1/10), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως < 1/100), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως < 1/1.000) και πολύ σπάνιες (< 1/10.000). Εντός της κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά βαρύτητας.

**Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σταθερή αρχική δόση Zejula 300 mg/ημέρα (συγκεντρωτικά δεδομένα μελετών PRIMA και NOVA)**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα όλων των βαθμών κατά CTCAE*	Συχνότητα βαθμού 3 ή 4 κατά CTCAE*
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές: Λοίμωξη του ουροποιητικού. Συχνές: Βρογχίτιδα, επιπεφυκίτιδα	Όχι συχνές: Λοίμωξη του ουροποιητικού, βρογχίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές: Θρομβοπενία, αναιμία, ουδεροπενία, λευκοπενία. Όχι συχνές: Πανκυταροπενία, εμπύρετη ουδεροπενία	Πολύ συχνές: Θρομβοπενία, αναιμία, ουδεροπενία. Συχνές: Λευκοπενία. Όχι συχνές: Πανκυταροπενία, εμπύρετη ουδεροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές: Υπερευαίσθησις <sup>1</sup>	Όχι συχνές: Υπερευαίσθησις
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές: Μειωμένη όρεξη. Συχνές: Υποκαλιαιμία	Συχνές: Υποκαλιαιμία. Όχι συχνές: Μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Πολύ συχνές: Αϋπνία. Συχνές: Άγχος, κατάθλιψη. Όχι συχνές: Συγκλιτική κατάσταση	Όχι συχνές: Αϋπνία, άγχος, κατάθλιψη, συγκλιτική κατάσταση

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<b>Πολύ συχνές:</b> Κεφαλαλγία, ζάλη. <b>Συχνές:</b> Διασπασία. <b>Σπάνιες:</b> Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)**	<b>Όχι συχνές:</b> Κεφαλαλγία
Καρδιακές διαταραχές	<b>Πολύ συχνές:</b> Αίσθημα παλμών. <b>Συχνές:</b> Ταχυκαρδία	
Αγγειακές διαταραχές	<b>Πολύ συχνές:</b> Υπέρταση. <b>Σπάνιες:</b> Υπερτασική κρίση	<b>Συχνές:</b> Υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	<b>Πολύ συχνές:</b> Δύσπνοια, βήχας, ρινοφαρυγγίτιδα. <b>Συχνές:</b> Επίσταξη. <b>Όχι συχνές:</b> Πνευμονίτιδα	<b>Όχι συχνές:</b> Δύσπνοια, επίσταξη, πνευμονίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<b>Πολύ συχνές:</b> Ναυτία, δυσκοιλιότητα, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, διασπασία. <b>Συχνές:</b> Ήπρωστομία, κοιλιακή διάταση, φλεγμονή των βλεννογόνων, στοματίτιδα	<b>Συχνές:</b> Ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος. <b>Όχι συχνές:</b> Διάρροια, δυσκοιλιότητα, φλεγμονή των βλεννογόνων, στοματίτιδα, ήπρωστομία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<b>Συχνές:</b> Φωτοευαισθησία, εξάνθημα	<b>Όχι συχνές:</b> Φωτοευαισθησία, εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<b>Πολύ συχνές:</b> Οσφυαλγία, αρθραλγία. <b>Συχνές:</b> Μυαλγία	<b>Όχι συχνές:</b> Οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<b>Πολύ συχνές:</b> Κόπωση, εξασθένιση. <b>Συχνές:</b> Περιφερικό οίδημα	<b>Συχνές:</b> Κόπωση, εξασθένιση
Παρακλινικές εξετάσεις	<b>Συχνές:</b> Αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης, αύξηση ασπαραγικής αμινοτρανσφεράσης (AST), αύξηση της κρεατινίνης αίματος, αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT), αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος, μείωση βάρους	<b>Συχνές:</b> Αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης, αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT). <b>Όχι συχνές:</b> Αύξηση ασπαραγικής αμινοτρανσφεράσης (AST), αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος

\* CTCAE=Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για Ανειθιμότητα Συμβάντα, έκδοση 4.02. \*\* Βάσει δεδομένων κλινικής δοκιμής με νιραπαρίτη. Αυτό δεν περιορίζεται στη βασική μελέτη μονοθεραπείας ENGOT-OV16. † Περιλαμβάνει υπερευαίσθησια, φαρμακευτική υπερευαίσθησια, αναφυλακτοειδή αντίδραση, φαρμακευτικό εξάνθημα, αιγαιοοίδημα και κνίδωση. Οι ανειθιμότητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στην ομάδα ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε αρχική δόση Zejula 200 mg βάσει του σωματικού βάρους ή του αριθμού αιμοπεταλίων στην έναρξη, ήταν παρόμοιες ή χαμηλότερες συχνότητας σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε σταθερή αρχική δόση 300 mg (Πίνακας 4). Βλέπε παρακάτω για συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με τη συχνότητα της θρομβοπενίας, της αναιμίας και της ουδετεροπενίας. **Περιγραφή επιλεγμένων ανειθιμιών ενεργειών:** Αιματολογικές ανειθιμότητες ενέργειες (θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία) ανάμεσα τους και κλινικές διαγνώσεις ή/και εργαστηριακά ευρήματα γενικά εκδηλώθηκαν στα αρχικά στάδια της θεραπείας με νιραπαρίτη με τη συχνότητα να μειώνεται με την πάροδο του χρόνου. Στις μελέτες NOVA και PRIMA, οι ασθενείς που ήταν κατάλληλες για θεραπεία με Zejula είχαν τις εξής αιματολογικές παραμέτρους στην έναρξη: απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)  $\geq 1.500$  κύτταρα/ $\mu\text{L}$ , αιμοπετάλια  $\geq 100.000$  κύτταρα/ $\mu\text{L}$  και αιμοσφαιρίνη  $\geq 9$  g/dL (NOVA) ή  $\geq 10$  g/dL (PRIMA) πριν από τη θεραπεία. Στο κλινικό πρόγραμμα, οι αιματολογικές ανειθιμότητες ενέργειες αντιμετωπίστηκαν με εργαστηριακή παρακολούθηση και τροποποίησης της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Στη μελέτη PRIMA σε ασθενείς στις οποίες χορηγήθηκε αρχική δόση Zejula βάσει του σωματικού βάρους ή του αριθμού αιμοπεταλίων στην έναρξη, Βαθμού  $\geq 3$  η θρομβοπενία, αναιμία και ουδετεροπενία μειώθηκαν από 48% στο 21%, από 36% στο 23% και από 24% στο 15% αντίστοιχα σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε σταθερή αρχική δόση 300 mg. Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω θρομβοπενίας, αναιμίας και ουδετεροπενίας στο 3%, 3% και 2% των ασθενών, αντίστοιχα. **Θρομβοπενία:** Στη μελέτη PRIMA, 39% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zejula εμφάνισαν Βαθμού 3-4 θρομβοπενία σε σύγκριση με το 0,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 22 ημερών (εύρος: 15 έως 335 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 6 ημερών (εύρος: 1 έως 374 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω θρομβοπενίας στο 4% των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίτη. Στη μελέτη NOVA, περίπου το 60 % των ασθενών που λάμβαναν Zejula εκδήλωσαν θρομβοπενία οποιοδήποτε βαθμού και το 34 % των ασθενών εκδήλωσαν θρομβοπενία Βαθμού 3/4. Σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων κατά την έναρξη της μελέτης μικρότερο από  $180 \times 10^9/\text{L}$ , σημειώθηκε θρομβοπενία οποιοδήποτε βαθμού και Βαθμού 3/4 σημειώθηκε σε 76 % και 45 % των ασθενών αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη της θρομβοπενίας ανεξαρτήτως βαθμού και θρομβοπενίας Βαθμού 3/4 ήταν 22 και 23 μέρες αντίστοιχα. Η συχνότητα νέων περιστατικών θρομβοπενίας μετά την εφαρμογή εντακτών τροποποιήσεων στη δόσολογία κατά τους πρώτους δύο μήνες της θεραπείας από τον Κύκλο 4 ήταν 1,2 %. Η μέση διάρκεια περιστατικών θρομβοπενίας οποιοδήποτε βαθμού ήταν 23 μέρες και η μέση διάρκεια θρομβοπενίας Βαθμού 3/4 ήταν 10 μέρες. Ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Zejula και οι οποίες αναπτύσσουν θρομβοπενία μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Στο κλινικό πρόγραμμα, η διαχείριση της θρομβοπενίας γίνεται με εργαστηριακή παρακολούθηση, δόσολογική τροποποίηση και μετάγγιση αιμοπεταλίων όπου αυτό ήταν αρμόζον (βλ. παράγραφο 4.2). Τερματισμός της θεραπείας λόγω περιστατικών θρομβοπενίας (θρομβοπενία και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων) έγινε σε περίπου 3 % των ασθενών. Στη μελέτη NOVA, 48 από 367 (13 %) ασθενείς εμφάνισαν αιμορραγία με ταυτόχρονη θρομβοπενία. Όλα τα συμβάντα αιμορραγίας με ταυτόχρονη θρομβοπενία ήταν Βαθμού 1 ή 2 ως προς τη βαρύτητα, εκτός από ένα συμβάν Βαθμού 3 πνεύμονα και αιματωμάτος που παρατηρήθηκε ταυτόχρονα με σοβαρό ανειθιμικό συμβάν πανκυτταροπενίας. Θρομβοπενία εμφανίστηκε συχνότερα στα ασθενείς που είχαν αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων χαμηλότερο από  $180 \times 10^9/\text{L}$ . Περίπου το 76 % των ασθενών με χαμηλότερο αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων ( $< 180 \times 10^9/\text{L}$ ) οι οποίες έλαβαν θεραπεία με Zejula εμφάνισαν θρομβοπενία οποιοδήποτε βαθμού και το 45 % των ασθενών εμφάνισαν Βαθμού 3/4 θρομβοπενία. Πανκυτταροπενία παρατηρήθηκε σε  $< 1$  % των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίτη. **Αναιμία:** Στη μελέτη PRIMA, 31% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zejula εμφάνισαν Βαθμού 3-4 αναιμία σε σύγκριση με 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 80 ημερών (εύρος: 15 έως 533 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 7 ημερών (εύρος: 1 έως 119 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω αναιμίας στο 2% των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίτη. Στη μελέτη NOVA, περίπου 50 % των ασθενών εκδήλωσαν αναιμία οποιοδήποτε βαθμού και 25 % εκδήλωσαν αναιμία Βαθμού 3/4. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη της αναιμίας οποιοδήποτε βαθμού ήταν 42 μέρες και 85 μέρες για περιστατικά Βαθμού 3/4. Η μέση διάρκεια αναιμίας οποιοδήποτε βαθμού ήταν 63 μέρες, και 8 μέρες για περιστατικά Βαθμού 3/4. Αναιμία οποιοδήποτε βαθμού μπορεί να εμμένει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zejula. Στο κλινικό πρόγραμμα, η διαχείριση της αναιμίας γίνεται με εργαστηριακή παρακολούθηση, δόσολογική τροποποίηση (βλ. παράγραφο 4.2) και όπου αυτό αρμόζει με μεταγγισίες ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η θεραπεία λόγω αναιμίας τερματίστηκε σε 1 % των ασθενών. **Ουδετεροπενία:** Στη μελέτη PRIMA, 21% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zejula εμφάνισαν Βαθμού 3-4 ουδετεροπενία σε σύγκριση με 1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 29 ημερών (εύρος: 15 έως 421 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 8 ημερών (εύρος: 1 έως 42 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω ουδετεροπενίας στο 2% των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίτη. Στη μελέτη NOVA, περίπου 30 % των ασθενών που λάμβαναν Zejula εκδήλωσαν ουδετεροπενία οποιοδήποτε βαθμού και 20 % των ασθενών εκδήλωσαν ουδετεροπενία Βαθμού 3/4. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη της ουδετεροπενίας οποιοδήποτε βαθμού ήταν 27 μέρες, και 29 μέρες για περιστατικά Βαθμού 3/4. Η μέση διάρκεια της ουδετεροπενίας οποιοδήποτε βαθμού ήταν 26 μέρες και 13 μέρες για περιστατικά Βαθμού 3/4. Επιπλέον χορηγήθηκε παράγοντας διέγερσης αιμοκυττάρων (G-CSF) σε περίπου 6 % των ασθενών οι οποίες ελάμβαναν θεραπεία με νιραπαρίτη ως ταυτόχρονη θεραπεία για ουδετεροπενία. Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω περιστατικών ουδετεροπενίας σε 2 % των ασθενών. **Υπέρταση:** Στη μελέτη PRIMA, Βαθμού 3-4 υπέρταση εμφανίστηκε σε 6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zejula σε σύγκριση με 1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 50 ημερών (εύρος: 1 έως 589 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 12 ημερών (εύρος: 1 έως 61 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω υπέρτασης σε 0% των ασθενών. Στη μελέτη NOVA, υπέρταση οποιοδήποτε βαθμού σημειώθηκε σε 19,3 % των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με Zejula. Υπέρταση Βαθμού 3/4 σημειώθηκε σε 8,2 % των ασθενών. Η διαχείριση της υπέρτασης έγινε εύκολα με αντιπυρετικά φαρμακευτικά προϊόντα. Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω υπέρτασης σε  $< 1$  % των ασθενών. **Παθολογικός πλινθισμός:** Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς. **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 υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενεργείες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ + 30 213 2040380/337, Φαξ + 30 210 6549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>). **4.9 Υπερδόσολογία:** Δεν υπάρχει ειδική θεραπευτική αγωγή στην περίπτωση υπερδόσολογίας με Zejula και δεν έχουν εξακριβωθεί τα συμπτώματα υπερδόσολογίας. Σε περίπτωση υπερδόσολογίας, οι ιατροί θα πρέπει να ακολουθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και συμπτωατική αντιμετώπιση.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων:** Περιεχόμενο καψακίου: Στεαρικό μαγνήσιο. Μονοϋδρική λακτόζη. Κέλυφος καψακίου: Διοξείδιο του τιτανίου (E 171). Ζελατίνη. Μπλε χρωστική Brilliant blue FCF (E 133). Ερυθροβρίνη (E 127). Ταρτραζίνη (E 102). Μελάνιν εκτύπωσης: Σελάκ (E 904). Προπιλενογλυκόλη (E 1520). Υδροξείδιο του καλίου (E 525). Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E 172). Υδροξείδιο του νατρίου (E 524). Ποβιδόνη (E 1201). Διοξείδιο του τιτανίου (E 171). **6.2 Ανοσοβιταμίνες:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη ψήλαξη του προϊόντος:** Μη ψυλάσσετε πάνω από 30 °C. **6.5 Φύση και συστατικά του περιεχτή:** AcclarPVC/φύλλο αλουμινίου διατήρησις blister, μονάδων δόσης σε κουτιά των 84 x 1, 56 x 1 και 28 x 1 σκληρών καψακίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός:** Κάθε χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, CityWest Business Campus, Dublin 24, Ιρλανδία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/17/1235/001, EU/1/17/1235/002, EU/1/17/1235/003

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Νοεμβρίου 2017

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 5-3-2021

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

### **ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml** **πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διασποράς προς έγχυση**

• **ΣΥΝΘΕΣΗ\***: Ένα φιαλίδιο των 10 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 43 mg άνυδρης ιρινοτεκάνης ελεύθερης βίσης (ως άλας οκταθεικής σακχαρόζης ιρινοτεκάνης σε πεγκυλιωμένο λιπωσωματικό σκεύασμα).  
Έκδοχο με γνωστή δράση: Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 0,144 mmol (3,31 mg) νατρίου. • **ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ\***: Θεραπεία μεταστατικού αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος, σε συνδυασμό με 5 φθοριοουρακίλη (5FU) και λευκοβορίνη (LV), σε ενήλικες ασθενείς που έχουν παρουσιάσει εξέλιξη μετά από θεραπεία με βάση τη γεμοσιταβίνη. • **ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ\***: Το ONIVYDE pegylated liposomal πρέπει να συνταγογραφείται και να χορηγείται σε ασθενείς μόνο από επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών. Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν είναι ισοδύναμο με τα μη λιπωσωματικά σκευάσματα ιρινοτεκάνης και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλάξ. Δοσολογία: Η συνιστώμενη δόση και σχήμα του ONIVYDE pegylated liposomal είναι 70 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως σε διάστημα 90 λεπτών, ακολουθούμενα από LV 400 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών, ακολουθούμενα από 5 FU 2.400 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως σε διάστημα 46 ωρών, χορηγούμενα κάθε 2 εβδομάδες. Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν θα πρέπει να χορηγείται ως μεμονωμένος παράγοντας. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης μειωμένης δόσης έναρξης ONIVYDE pegylated liposomal ίσης με 50 mg/m<sup>2</sup> για ασθενείς που είναι γνωστό ότι είναι μοζόλυο για το αλληλόμορφο UGT1A1\*28 (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal σε 70 mg/m<sup>2</sup>, εάν είναι ανεκτό σε συνεχόμενους κύκλους. Προσαρμογές της δόσης συνιστώνται για την αντιμετώπιση τοξικοφίλων βαθμού 3 ή 4 που σχετίζονται με το ONIVYDE pegylated liposomal. • **ΑΝΤΕΛΕΙΞΕΙΣ\***: Ιστορικό υπερευαισθησίας βαριάς μορφής στην ιρινοτεκάνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Θλασσομία. • **ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ\***: Το ONIVYDE pegylated liposomal είναι ένα λιπωσωματικό σκεύασμα ιρινοτεκάνης με διαφορετικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες συγκριτικά με τη μη λιπωσωματική ιρινοτεκάνη. Η συγκέντρωση και η περιεκτικότητα της δόσης είναι διαφορετικές συγκριτικά με τις μη λιπωσωματικές ιρινοτεκάνες. Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν είναι ισοδύναμο με άλλα μη λιπωσωματικά σκευάσματα ιρινοτεκάνης και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλάξ. Στον περιορισμένο αριθμό ασθενών με προηγούμενη έκθεση σε μη λιπωσωματική ιρινοτεκάνη, δεν έχει καταδειχθεί κάποιο όφελος από το ONIVYDE pegylated liposomal. Μυελοκαταστολή/ουδετεροπενία: Συνιστάται παρακολούθηση με γενικές εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal. Οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν ότι υπάρχει κίνδυνος ουδετεροπενίας, καθώς και τη σημασία του πυρετού. Ο διάμεσος χρόνος έως την ελάχιστη τιμή για ουδετεροπενία >βαθμού 3 είναι 23 (εύρος 8-104) ημέρες μετά την πρώτη δόση της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal. Η εμπύρετη ουδετεροπενία (θερμοκρασία σώματος >38°C και αριθμός ουδετερόφιλων <1.000 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) θα πρέπει να αντιμετωπίζεται επειγόντως στο νοσοκομείο, με ενδοφλέβια αντιβιοτικά ευρέως φάσματος. Η χορήγηση του ONIVYDE pegylated liposomal θα πρέπει να διακόπτεται, εάν παρουσιαστεί ουδετεροπενικός πυρετός ή ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων πέσει χαμηλότερα από 1.500 κύτταρα/mm<sup>3</sup>. Σημειώματα με ουδετεροπενικό πυρετό και επακόλουθη σπηκτική καταπληξία με μοιραία έκβαση έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος που έλαβαν θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal. Σε ασθενείς που αντιμετώπισαν αιματολογικά συμβάντα βαριάς μορφής, συνιστάται η μείωση της δόσης ή η διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς με ανεπάρκεια μυελού των οστών βαριάς μορφής δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal. Το ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας της κοιλιάς αυξάνει τον κίνδυνο ουδετεροπενίας βαριάς μορφής και εμπύρετης ουδετεροπενίας μετά τη θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal. Συνιστάται στενή παρακολούθηση με εξετάσεις αίματος, ενώ θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης αυξητικών παραγόντων μυελοκυττάρων για ασθενείς με ιστορικό ακτινοβολίας της κοιλιάς. Θα πρέπει να είστε προσεκτικοί σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ONIVYDE pegylated liposomal ταυτόχρονα με ακτινοβολία. Οι ασθενείς με ανεπαρκή γλυκοκρονιδόση της χολερυθρίνης, όπως αυτοί με σύνδρομο Gilbert, μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μυελοκαταστολής κατά τη

λήψη θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal. Συγκριτικά με Καυκάσιους ασθενείς, οι Ασιάτες ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο ουδετεροπενίας βαριάς μορφής και εμπύρετης ουδετεροπενίας μετά τη θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal+5 FU/LV (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2). Ανοσοκατασταλικές επιδράσεις και εμβόλια: Η χορήγηση εμβολίων με ζώντες ή ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή λόγω χημειοθεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένου του ONIVYDE pegylated liposomal, μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ή θανατηφόρες λοιμώξεις. Συνεπώς, ο εμβολιασμός με εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς θα πρέπει να αποφεύγεται. Επιτρέπεται η χορήγηση εμβολίων με θανατωμένους ή αδρανιστοποιημένους μικροοργανισμούς. Ωστόσο, η ανταπόκριση σε αυτά τα εμβόλια μπορεί να είναι μειωμένη. Αλληλεπιδράσεις με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4: Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν θα πρέπει να συγχορηγείται με ισχυρούς επαγωγείς του ενζύμου CYP3A4, εκτός εάν δεν υπάρχουν άλλες εναλλακτικές επιλογές θεραπείας. Η κατάλληλη δόση έναρξης για ασθενείς που λαμβάνουν αυτά τα αντισπασμωδικά ή άλλους ισχυρούς επαγωγείς δεν έχει καθοριστεί. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο υποκατάστασής τους με θεραπείες που δεν προκαλούν ενζυμική επαγωγή τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal (βλ. παράγραφο 4.5). Αλληλεπιδράσεις με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή ισχυρούς αναστολείς του UGT1A1: Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν θα πρέπει να συγχορηγείται με ισχυρούς αναστολείς του ενζύμου CYP3A4. Οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον 1 εβδομάδα πριν από την έναρξη της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal. Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν θα πρέπει να συγχορηγείται με ισχυρούς αναστολείς του UGT1A1, εκτός εάν δεν υπάρχουν άλλες εναλλακτικές επιλογές θεραπείας. Διάρροια: Διάρροια μπορεί να παρουσιαστεί πρώιμα (εμφάνιση σε <=24 ώρες μετά την έναρξη χορήγησης του ONIVYDE pegylated liposomal) ή όψιμα (>24 ώρες). Σε ασθενείς που παρουσιάζουν πρώιμη διάρροια, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης θεραπευτικής και προφυλακτικής αγωγής με στροπίνη, εκτός εάν ανιενδοεικνύεται. Οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν τον κίνδυνο καθυστερημένης διάρροιας, που μπορεί να είναι εξουθενωτική και, σε ορισμένες περιπτώσεις, απειλητική για τη ζωή, καθώς οι επίμονες χαλαρές ή υδαρείς κενώσεις μπορεί να προκαλέσουν αφυδάτωση, διαταραχές των ηλεκτρολυτών, κοιλίδια, εξέλκωση του γαστρεντερικού (ΓΕ) σωλήνα, λοίμωξη ή σπασμικό. Μόλις παρουσιαστεί η πρώτη υγρή κένωση, ο ασθενής θα πρέπει να ξεκινήσει να πίνει μεγάλες ποσότητες ποτών που περιέχουν ηλεκτρολύτες. Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν άμεσα διαθέσιμη λοπεραμίδη (ή ισοδύναμο) για την έναρξη της θεραπείας ή όψιμη διάρροια. Θα πρέπει να ξεκινήσει η χρήση λοπεραμίδης κατά την πρώτη εμφάνιση όχι καλά σχηματισμένων ή χαλαρών κοπράνων ή κατά την πιο πρώιμη εμφάνιση κενώσεων με συχνότητα υψηλότερη από την κανονική. Θα πρέπει να χορηγείται λοπεραμίδη μέχρι οι ασθενείς να παραμείνουν χωρίς διάρροια για τουλάχιστον 12 ώρες. Εάν η διάρροια εμμένει ενδύο ο ασθενής λαμβάνει λοπεραμίδη για περισσότερες από 24 ώρες, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσθήκης αντιβιοτικής υποστήριξης από του στόματος (π.χ. φθοριοκινολόνη για 7 ημέρες). Η λοπεραμίδη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για πάνω από 48 διαδοχικές ώρες λόγω του κινδύνου παραλυτικού ειλείου. Εάν η διάρροια εμμένει για περισσότερες από 48 ώρες, διακόψτε τη χορήγηση λοπεραμίδης, παρακολουθήστε και αναπληρώστε τους υγρούς ηλεκτρολύτες και συνεχίστε την υποστήριξη με αντιβιοτικά μέχρι να υποχωρήσουν τα συνοδά συμπτώματα. Η θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι η διάρροια να υποχωρήσει σε βαθμό <=1 (2-3 κενώσεις/ημέρα περισσότερες από τη συχνότητα κενώσεων πριν από τη θεραπεία). Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με εντερική απόφραξη και χρόνια φλεγμονώδη εντερική νόσο, εκτός εάν έχει υποχωρήσει. Μετά από διάρροια βαθμού 3 ή 4, η επόμενη δόση του ONIVYDE pegylated liposomal θα πρέπει να μειωθεί. Χολινεργικές αντιδράσεις: Η πρώιμη εμφάνιση διάρροιας μπορεί να συνοδεύεται από χολινεργικά συμπτώματα όπως ρινίτιδα, αυξημένη έκκριση σιέλου, έξωση, διαφόρηση, βροδυκαρδία, μύση και υπερευαισθησία. Σε περίπτωση εμφάνισης χολινεργικών συμπτωμάτων, θα πρέπει να χορηγηθεί στροπίνη. Θέσεις αντιδράσεις στην έγχυση και σχετικές αντιδράσεις: Αναφέρθηκαν αντιδράσεις στην έγχυση, που περιλαμβάνουν κνίδωση εξάνθημα, κνίδωση, περικογχικό οίδημα ή κνυσμό, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal. Παρουσιάσκαν νέα συμβάντα (όλα βαθμού 1 ή βαθμού 2), γενικά πρώιμα, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal, και μόνο 2 από τους 10 ασθενείς παρουσίασαν συμβάντα μετά την πέμπτη δόση. Ενδέχεται να παρουσιασθούν αντιδράσεις

υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της οξείας αντίδρασης στην έγχυση. Το ONIVYDE pegylated liposomal θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας βαριάς μορφής. **Προηγούμενη επέμβαση Whipple:** Οι ασθενείς με ιστορικό επέμβασης Whipple παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων μετά τη λήψη ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με 5 FU και λευκοβορίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία λοιμώξεων. **Αγγειακές διασφαχές:** Το ONIVYDE pegylated liposomal έχει συσχετιστεί με θρομβοεμβολικά επεισόδια όπως πνευμονική εμβολή, φλεβική θρόμβωση και αρτηριακή θρομβοεμβολή. Πρέπει να λαμβάνεται λεπτομερές ιστορικό ιστορικό προκειμένου να εντοίζονται οι ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου εκτός από το υποκείμενο νεόπλασμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα της θρομβοεμβολής και να έχουν ενημερωθεί να εικοινωνούν αμέσως με τον γιατρό ή τον νοσηλεύτη τους σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιων σημείων ή συμπτωμάτων. **Πνευμονική τοξικότητα:** Παρουσιάσθηκαν συμβάντα τύπου διάμεσης πνευμονοπάθειας (ILD) που οδήγησαν σε θάνατους, σε ασθενείς που λάμβαναν μη λιποσωμιακή ιρινοτεκάνη. Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συμβάντων τύπου ILD κατά τη θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal σε κλινικές μελέτες. Στους παράγοντες κινδύνου συγκαταλόγονται η προϋπάρχουσα πνευμονοπάθεια, η χρήση πνευμονοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων, παραγόντων διέγερσης αποικιών ή η λήψη προηγούμενης ακτινοθεραπείας. Οι ασθενείς με παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανανηυσιακά συμπτώματα πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal. Σε μικρό ποσοστό ασθενών που εγγράφηκαν σε μια κλινική μελέτη με την ιρινοτεκάνη, παρατηρήθηκε ένα δικτυο αζώδες μοτίβο στην ακτινογραφία θώρακα. Σε περίπτωση νέας ή προοδευτικής εξελισσόμενης δύσπνοιας, βήχα και πυρετού θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal, για όσο διάστημα εκκρεμεί η διαγνωστική εκτίμηση. Το ONIVYDE pegylated liposomal θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση ILD. **Ηπατική δυσλειτουργία:** Οι ασθενείς με υπερχοληρυθριναιμία είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις ολικής SN 38 και, συνεπώς, ο κίνδυνος ουδεροπενίας είναι αυξημένος. Θα πρέπει να πραγματοποιείται τακτική παρακολούθηση με γενικές εξετάσεις αίματος σε ασθενείς με ολική χοληρυθρίνη 1,0 2,0 mg/dl. Θα πρέπει να είστε προσεκτικοί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (χοληρυθρίνη >2 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN]: τρανσαμινάσες >5 φορές το ULN). Απαιτείται προσοχή όταν το ONIVYDE pegylated liposomal χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, ειδικά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία. **Νεφρική δυσλειτουργία:** Η χρήση του ONIVYDE pegylated liposomal σε ασθενείς με σημαντική νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει τεκμηριωθεί. **Ελληνοβαρείς ασθενείς (δείκτης μάζας σώματος <18,5 kg/m<sup>2</sup>):** Στην κλινική μελέτη για την αξιολόγηση του ONIVYDE pegylated liposomal +5 FU/LV, 5 από τους 8 ελληνοβαρείς ασθενείς παρουσίασαν μια ανεπιθύμητη ενέργεια βαθμού 3 ή 4, κυρίως μυελοκαταστολή, ενώ για 7 από τους 8 ασθενείς απαιτήθηκε τροποποίηση της δόσης, όπως καθυστέρηση, μείωση ή διακοπή της δόσης. Θα πρέπει να είστε προσεκτικοί κατά τη χρήση του ONIVYDE pegylated liposomal σε ασθενείς με δείκτη μάζας σώματος <18,5 kg/m<sup>2</sup>. **Έκδοχα:** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 33,1 mg νάτριο ανά φιαλίδιο, που ισοδυναμεί με το 1,65% της συστασίμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικα. • **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ\*:** Η συγχορήγηση του ONIVYDE pegylated liposomal με επαγωγείς του CYP3A4 (αντισασωμωδικά φάρμακα, ριφαμπικίνη, ριφαμπουπίνη, βαλασαμόχορτο-St John's wort) μπορεί να μειώσει τη συστηματική έκθεση στο ONIVYDE pegylated liposomal. Η συγχορήγηση του ONIVYDE pegylated liposomal με άλλους αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κυμό γκρέιπφρουτ, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, ιπρακοναζόλη, λοπιναβίρη, νεφκοζοδόνη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, σασκουιναβίρη, τελαπρεβίρη, βορικοναζόλη) και του UGT1A1 (π.χ. σταζαναβίρη, γεμφιβροζόλη, ινδιναβίρη, ρεγοραφενίμνη) μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση στο ONIVYDE pegylated liposomal. • **ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ\*:** • **ΚΥΗΣΗ\*:** Δε συσταίται. • **ΓΑΛΟΥΧΙΑ\*:** Αντενδύκνεται. • **ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗ\*:** Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal και για 1 μήνα από εκεί και έπειτα. Οι άνδρες θα πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά κατά τη θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal και για 4 μήνες από εκεί και έπειτα. • **ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΟΔΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΥ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ\*:** Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό

μηχανημάτων. • **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ\*:** Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: Ουδεροπενία, λευκοπενία, αιμιάμια, θρομβοπενία, υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαμία, σφυδάτωση, μειωμένη όρεξη, ζάλη, διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος, στοματίπδα, αλωπεκία, πυρεξία, περιφερικό οίδημα, φλεγμονή βλενογόνων, κόπωση, εξασθένιση, μείωση βάρους. **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σηπτική καταπληξία, σπυαίμια, πνευμονία, εμπύρετη ουδεροπενία, γαστρεντερίτιδα, καντιντίαση του στόματος, λεμφοπενία, υπογλυκαιμία, υπονατρίαμια, υποφωσφοραμία, απύνη, χολινεργικό σύνδρομο, δυσγοσσία, υπόταση, πνευμονική εμβολή, εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, δύσπνοια, δυσφωνία, κολίπδα, αιμορροϊδες, υπολευκωματρίαμια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση, οίδημα, αυξημένη χοληρυθρίνη, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη σπασματική αμινοτρανσφεράση, αυξημένο διεθνές κανονικοποιημένο πηκτικό. **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σπυαίμια των κολπφόρων, υπερευαισθησία, θρόμβωση, υποξία, οισοφαγίτιδα, πρωκίπδα, διασχωματισμός όνυχα. • **ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑ\*:** • **ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ\*:** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XX19. Η δραστική ουσία του ONIVYDE pegylated liposomal είναι η ιρινοτεκάνη (αναστολέας της τοποϊσομεράσης I), η οποία είναι ενκαψυλωμένη σε κυστίδιο διπλοστιβδόδας λιπιδίων ή λιπόσωμα. Η ιρινοτεκάνη είναι παράγωγο της καμπτοθκίνης. Οι καμπτοθκίνες δρουν ως ειδικοί αναστολείς του ενζύμου DNA τοποϊσομεράση I. Η ιρινοτεκάνη και ο δραστικός μεταβολίτης της, το SN 38, προσδέονται αναστρέψιμα στο σύμπλοκο τοποϊσομεράση I DNA και επάγουν βλάβες σε μονόκλωνο DNA που αποκλείουν τη δικάλα αντιγραφής DNA και είναι υπεύθυνες για την κυταροτοξικότητα. Η ιρινοτεκάνη μεταβολίζεται από την καρβαξυλεστεράση σε SN 38. Το SN 38 είναι περίπου 1.000 φορές ισχυρότερο από την ιρινοτεκάνη ως αναστολέας της τοποϊσομεράσης I, που έχει καθαριστεί από κυταρικές σειρές όγκων ανθρώπων και τρωκτικών. • **ΦΥΣΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΕΚΤΗ:** Φιαλίδιο από γυαλί τύπου I με γκρι πάμα εισχώρησης κλωροβουτυλίου και σφράγιση αλουμινίου με αποσώμενο πάμα, που περιέχει 10 ml πυκνού διαλύματος. Κάθε συσκευασία περιέχει ένα φιαλίδιο. • **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Γαλλία • **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 09/2021

Onivyde pegylated liposomal SOL.IN 4.3MG/ML 1 VIAL x10 ML:  
**Λιανική Τιμή: 908,77 €**  
**Νοσοκομειακή Τιμή: 727,19 €**

\*Για τις πλήρεις πληροφορίες, παρακαλείσθε να συμβουλευθείτε την Περιληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που διατίθεται από τον ΚΑΚ.



**SERVIER HELLAS ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ**  
Φραγκοκλασίας 7, 15125 Μαρούσι  
Τηλ 210 9391000  
[www.servier.gr](http://www.servier.gr)

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



**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** KEYTRUDA 25 mg/ml τυκινό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Ένα φιαλίδιο των 4 ml τυκνίου διαλύματος περιέχει 100 mg rembolizumab. Κάθε ml τυκνίου διαλύματος περιέχει 25 mg rembolizumab. Το rembolizumab είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντισώμα κατά του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1) (IgG4/ισότυπος κάππα με σταθεροποιητική αλλαγή της αλληλουχίας στην περιοχή Fc) το οποίο παράγεται σε κύτταρα ωθήλης Κινεζικού κρικτιού (Chinese hamster) με τεχνολογία αναουδοασμένου DNA. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Τυκινό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Διαλύει έως ελαφρώς ιβρίδιον, αχνό έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, με pH 5,2 – 5,8. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Λυμφοκύτταρα Προκειμένου να βελτιωθεί η χρησιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. Αιολόγηση της έκφρασης του PD-1 Κατά την αξιολόγηση της έκφρασης του PD-1 του όγκου, είναι σημαντικό να επιλεγεί μία καλώς επικυρωμένη και ισχυρή μεθοδολογία ώστε να ελαχιστοποιηθεί οι ψευδώς αρνητικοί ή οι ψευδώς θετικοί προσδιορισμοί. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών και θανατηφόρων περιστατικών, έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το rembolizumab. Οι περισσότερες, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με rembolizumab ήταν αναστρέψιμες και αντιμετωπίστηκαν με διακοπές του rembolizumab, χορήγηση κορτικοστεροειδών και/ή υποστηρικτική φροντίδα. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης εμφανιστεί με την τελευταία δόση του rembolizumab. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν περισσότερο από ένα οργανικό σύστημα, μπορούν να εμφανιστούν ταυτόχρονα. Για πιθανολογούμενες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να διασφαλιστεί η επαρκής αξιολόγηση ώστε να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία ή να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Με βάση τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση του rembolizumab και χορήγηση κορτικοστεροειδών. Με τη βελτίωση σε βαθμό  $\leq 1$ , θα πρέπει να γίνει η έναρξη της βαθμιαίας μείωσης του κορτικοστεροειδούς και να συνεχιστεί για διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα. Με βάση τα περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς, στους οποίους οι σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, δεν μπορούσαν να ελεγχθούν με τη χρήση κορτικοστεροειδών, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης άλλων συμπτωμάτων ανοσοκατασταλτικών. Επανεναρξη του rembolizumab μπορεί να γίνει εντός 12 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση του KEYTRUDA, εφόσον η ανεπιθύμητη ενέργεια υποχωρήσει σε βαθμό  $\leq 1$  και η δόση του κορτικοστεροειδούς έχει μειωθεί σε  $\leq 10$  mg prednιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα. Το rembolizumab θα πρέπει να διακοπεί οριστικά σε οποιαδήποτε Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια που επανεμφανίζεται καθώς και σε οποιαδήποτε Βαθμού 4 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κόλχητα από ανεπιθύμητη ενέργεια, εξαιρουμένων των ενδοκρινολογικών, οι οποίες ελέγχονται με ομόρνες υποκατάστασης (βλ. παράγραφους 4.2 και 4.8). Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα Έχει αναφερθεί πνευμονίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν rembolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας. Πιθανολογούμενη πνευμονίτιδα θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με ακτινολογική απεικόνιση και να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Χορήγηση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να γίνεται σε συμβάρματα Βαθμού  $\geq 2$ , (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως prednιζόνης ή ισοδύναμο ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση), θα πρέπει να γίνει παύση του rembolizumab σε Βαθμού 2 πνευμονίτιδα και οριστική διακοπή του σε Βαθμού 3, Βαθμού 4 ή σε υποτροπιάζουσα Βαθμού 2 πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2). Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό κολίτιδα Έχει αναφερθεί κολίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν rembolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα κολίτιδας και να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Χορήγηση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να γίνεται σε συμβάρματα Βαθμού  $\geq 2$  (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως prednιζόνης ή ισοδύναμο ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση), θα πρέπει να γίνει παύση του rembolizumab σε Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 κολίτιδα και οριστική διακοπή του σε Βαθμού 4 ή σε υποτροπιάζουσα Βαθμού 3 κολίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2). Ο πιθανός κίνδυνος διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα Έχει αναφερθεί ηπατίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν rembolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για μεταβολές στην ηπατική λειτουργία (κατά την έναρξη της θεραπείας, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται με βάση την κλινική αξιολόγηση) καθώς και για συμπτώματα ηπατίτιδας και να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Θα πρέπει να γίνει χορήγηση κορτικοστεροειδών (αρχική δόση των 0,5-1 mg/kg/ημερησίως [σε Βαθμού 2 συμβάρματα] και 1-2 mg/kg/ημερησίως [σε Βαθμού  $\geq 3$  συμβάρματα]) prednιζόνης ή ισοδύναμο ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση) και με βάση τη σοβαρότητα της αύξησης των τιμών των ηπατικών ενζύμων, θα πρέπει να γίνει παύση ή διακοπή του rembolizumab (βλ. παράγραφο 4.2). Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα Έχει αναφερθεί νεφρίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν rembolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για μεταβολές στη νεφρική λειτουργία και να αποκλειστούν άλλες αιτίες νεφρικής δυσλειτουργίας. Χορήγηση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να γίνεται σε συμβάρματα Βαθμού  $\geq 2$  (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως prednιζόνης ή ισοδύναμο ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση) και με βάση τη σοβαρότητα της αύξησης των τιμών της κρεατινίνης, θα πρέπει να γίνει παύση του rembolizumab σε Βαθμού 2 και οριστική διακοπή του σε Βαθμού 3 ή σε Βαθμού 4 νεφρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2). Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές ενδοκρινολογικές με την αγωγή με rembolizumab, συμπεριλαμβανομένης της επιπεφυκτικής ανεπάρκειας, της υποθυροειδούς, του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1, της διαβητικής κетоξέωσης, του υποθυρεοειδισμού και του υπερθυρεοειδισμού. Μακροχρόνια θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μπορεί να είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικών. Έχει αναφερθεί επιπεφυκτική ανεπάρκεια (πρωτοπαθής και δευτεροπαθής) σε ασθενείς που λαμβάνουν rembolizumab. Έχει αναφερθεί επίσης υποθυροειδία σε ασθενείς που λαμβάνουν rembolizumab. (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα επιπεφυκτικής ανεπάρκειας και υποθυροειδούς (συμπεριλαμβανομένου του υποποψιασμού) και να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Θα πρέπει να γίνεται χορήγηση κορτικοστεροειδών για τη θεραπεία της επιπεφυκτικής ανεπάρκειας καθώς και άλλες ορμονικές υποκατάστασης όπως ενδείκνυται κλινικά. Παύση του rembolizumab θα πρέπει να γίνει σε Βαθμού 2 επιπεφυκτική ανεπάρκεια ή σε υποθυροειδία μέχρι να επιτευχθεί έλεγχος του συμβάρματος με ορμονική υποκατάσταση. Παύση ή διακοπή του rembolizumab θα πρέπει να γίνει σε Βαθμού 3 ή 4 επιπεφυκτική ανεπάρκεια ή υποθυροειδία υποθυροειδία. Συνέχιση του rembolizumab μπορεί να εξεταστεί, μετά τη βαθμιαία μείωση του κορτικοστεροειδούς, εάν χρειάζεται (βλ. παράγραφο 4.2). Η λειτουργία της υπόφυσης και τα επίπεδα των ορμονών θα πρέπει να ελέγχονται ώστε να εξασφαλιστεί η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής κетоξέωσης, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν rembolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για υπερηλυκαλιμία ή άλλα σημεία και συμπτώματα διαβήτη. Θα πρέπει να γίνει χορήγηση ισοουλίνης σε διαβήτη τύπου 1 και να γίνει παύση του rembolizumab σε περιπτώσεις διαβήτη τύπου 1 που σχετίζονται με Βαθμού  $\geq 3$  υπερηλυκαλιμία ή κетоξέωση μέχρι να επιτευχθεί μεταβολικός έλεγχος (βλ. παράγραφο 4.2). Έχουν αναφερθεί διαταραχές του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένων του υποθυρεοειδισμού, του υπερθυρεοειδισμού και της θυρεοειδίτιδας, σε ασθενείς που λαμβάνουν rembolizumab και μπορούν να εμφανιστούν οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της αγωγής. Ο υποθυρεοειδισμός αναφέρθηκε πιο συχνά σε ασθενείς με καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλοκωδίων κυττάρων (HNSCC), που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία αντιβιοτικών. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για μεταβολές στη λειτουργία του θυρεοειδούς (κατά την έναρξη της θεραπείας, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται με βάση την κλινική αξιολόγηση) καθώς και για κλινικά σημεία και συμπτώματα διαταραχών του θυρεοειδούς. Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί με θεραπεία υποκατάστασης όπως η διακοπή της αγωγής και χωρίς τη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά. Θα πρέπει να γίνει παύση του rembolizumab σε υπερθυρεοειδισμό Βαθμού  $\geq 3$  μέχρι τη βελτίωση του σε Βαθμού  $\leq 1$ . Η λειτουργία του θυρεοειδούς και τα επίπεδα των ορμονών θα πρέπει να ελέγχονται ώστε να εξασφαλιστεί η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση. Σε ασθενείς με Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 ενδοκρινολογικές που βελτιώθηκαν σε Βαθμού 2 ή χαμηλότερο και ελέγχονται με ορμονική υποκατάσταση εάν ενδείκνυται, μπορεί να εξεταστεί η συνέχιση του rembolizumab, μετά τη βαθμιαία μείωση του κορτικοστεροειδούς, εάν χρειάζεται. Άλλως θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες δερματικές αντιδράσεις Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό σοβαρές δερματικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το rembolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανολογούμενες σοβαρές δερματικές αντιδράσεις και θα πρέπει να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Με βάση τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση του rembolizumab σε Βαθμού 3 δερματικές αντιδράσεις μέχρι την υποχώρησή τους σε Βαθμού  $\leq 1$  ή οριστική διακοπή σε Βαθμού 4 δερματικές αντιδράσεις και θα πρέπει να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.2). Περιστατικά συνδρόμου Stevens Johnson (SJS) και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το rembolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση πιθανολογούμενου SJS ή TEN, θα πρέπει να γίνει παύση του rembolizumab και ο ασθενής θα πρέπει να παραμεινεί σε εξειδικευμένη μονάδα για αξιολόγηση και θεραπεία. Εάν επιβεβαιωθεί το SJS ή TEN, τότε θα πρέπει να γίνει οριστική διακοπή του rembolizumab (βλ. παράγραφο 4.2). Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση του rembolizumab σε έναν ασθενή, ο οποίος έχει εμφανίσει στο παρελθόν μία σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή ανεπιθύμητη δερματική αντίδραση κατά τη λήψη προηγούμενης θεραπείας με άλλους ανοσοεπιθετικούς αντικαρκινικούς παράγοντες. Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες Οι ακόλουθες επιπρόσθετες κλινικά σημαντικές, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ή κατά τη χρήση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία: ραγοειδίτιδα, αρθρίτιδα, μυοσίτιδα, μυοκαρδίτιδα, παγκρεατίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, μυστηριώδες σύνδρομο, αιμοκλιτική αναιμία, σαρκοειδίτιδα, εκζεματώδης, μελιτώδης, αγγειίτιδα, σκληρυντική χολοκυστίτιδα και γαστρίτιδα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Με βάση τη σοβαρότητα και τον τύπο της ανεπιθύμητης ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση του rembolizumab σε Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 συμβάρματα και χορήγηση κορτικοστεροειδών. Μπορεί να γίνει επανεναρξη του rembolizumab εντός 12 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση του KEYTRUDA, εφόσον η ανεπιθύμητη ενέργεια υποχωρήσει σε Βαθμό  $\leq 1$  και η δόση του κορτικοστεροειδούς έχει μειωθεί σε  $\leq 10$  mg prednιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα. Το rembolizumab πρέπει να διακοπεί οριστικά σε οποιαδήποτε Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια που επανεμφανίζεται καθώς και σε οποιαδήποτε Βαθμού 4 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια. Το rembolizumab θα πρέπει να διακοπεί οριστικά σε Βαθμού 3 ή 4 μυοκαρδίτιδα, εκζεματώδης ή σύνδρομο Guillain-Barré (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Σχετιζόμενες με μεταμόσχευση ανεπιθύμητες ενέργειες Απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου Στη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας αναφέρθηκε απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολέα PD-1. Η θεραπεία με rembolizumab μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης του μοσχεύματος οργάνου στους αποδέκτες μοσχευμάτων. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να εξεταστεί η σχέση οφέλους της θεραπείας με rembolizumab έναντι του κινδύνου πιθανής απόρριψης του οργάνου. Επιπλοκές της αλλογενούς Μεταμόσχευσης Αρχέγονων Αιμοκυττάρων (HCT) Αλλογενής HCT μετά από αγωγή με rembolizumab Περιπτώσεις νόσου αντίδρασης του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GVHD) και φλεβοσφρακτικής ηπατοπάθειας (VOD) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL) που υποβάλλονται σε αλλογενή HCT μετά από προηγούμενη έκθεση σε rembolizumab. Έως ότου καταστούν διαθέσιμα περισσότερα δεδομένα, θα πρέπει να διενεργείται προσεκτική εξέταση των ενδεδειγμένων οφελών από την HCT και του πιθανού αυξημένου κινδύνου εμφάνισης σχετιζόμενων με τη μεταμόσχευση επιπλοκών για κάθε περίπτωση ξεχωριστά (βλ. παράγραφο 4.8). Αλλογενής HCT πριν από αγωγή με rembolizumab Σε ασθενείς με ιστορικό αλλογενούς HCT, έχει αναφερθεί οξεία GVHD, συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρου GVHD μετά από αγωγή με rembolizumab. Ασθενείς που εμφάνισαν GVHD μετά από επέμβαση μεταμόσχευσης μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης GVHD μετά από αγωγή με rembolizumab. Θα πρέπει να εξεταστεί το όφελος από την αγωγή με rembolizumab έναντι του πιθανού κινδύνου εμφάνισης GVHD σε ασθενείς με ιστορικό αλλογενούς HCT. Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις Σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της υπερευαίσθησης και της αναφυλαξίας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν rembolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Σε Βαθμού 3 ή 4 αντιδράσεις κατά την έγχυση, θα πρέπει να σταματήσει η έγχυση και να διακοπεί οριστικά το rembolizumab (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς με Βαθμού 1 ή 2 αντίδραση κατά την έγχυση μπορούν να συνεχίσουν να λαμβάνουν το rembolizumab με στενή παρακολούθηση. Το ενδεχόμενο προφραγματικής αγωγής με αντιπηκτικό και αντισηπτικό μπορεί να εξεταστεί. Προφυλάξεις ειδικές ως προς τη νόσο Χρήση του rembolizumab σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθελίου, οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή χημειοθεραπείας που περιέχει platinio Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την καθυστέρηση στην έναρξη της δράσης του rembolizumab πριν ξεκινήσουν την αγωγή σε ασθενείς με χειρότερα προγνωστικά χαρακτηριστικά ή/και επιθετική νόσο. Στο καρκίνωμα του ουροθελίου, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός θανάτων εντός διαστήματος 2 μηνών με το rembolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Οι παράγοντες που σχετίζονται με τους πρώιμους θανάτους ήταν η νόσος εξελισσόμενη νόσος σε προηγούμενη θεραπεία με platinio και οι ηπατικές μεταστάσεις. Χρήση του rembolizumab σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθελίου, οι οποίοι δεν θεωρούνται κατάλληλοι για αγωγή χημειοθεραπείας που περιέχει cisπλατίνη και των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-1 με CPS  $\geq 10$  Τα χαρακτηριστικά αναφοράς και τα προγνωστικά χαρακτηριστικά της νόσου για τον πληθυσμό της μελέτης KEYNOTE-052, περιλαμβάνουν ένα ποσοστό ασθενών που ήταν κατάλληλοι για συνδυαστική χημειοθεραπεία με βάση την καρβοπλατίνη, για τους οποίους το όφελος έχει αξιολογηθεί σε μια συγκριτική μελέτη (KEYNOTE-361). Στην KEYNOTE-361, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός θανάτων εντός διαστήματος 6 μηνών από την έναρξη της αγωγής, το οποίο ακολουθήθηκε από ένα μακροχρόνιο όφελος επιβίωσης στους ασθενείς που έλαβαν τη μονοθεραπεία με rembolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν μπόρεσε να γίνει αυτοπιεθής(όν) συγκριτική(ές) παράμετρος(ές) που να σχετίζε(όν)ται με τους πρώιμους θανάτους. Οι θεραπευτικοί ιατροί θα πρέπει να λάβουν υπόψη τους την καθυστερημένη έναρξη της επίδρασης του rembolizumab πριν ξεκινήσουν την αγωγή σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθελίου, οι οποίοι θεωρούνται κατάλληλοι για συνδυαστική χημειοθεραπεία με βάση την καρβοπλατίνη. Η KEYNOTE-052 συμπεριελάβε επίσης ασθενείς που ήταν κατάλληλοι για χημειοθεραπεία με μονοθεραπεία, για τους οποίους δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα για υποπίεση. Επιπροσθέτως, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας σε ευπαθέστερους ασθενείς (π.χ. κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 3) που δεν θεωρούνται κατάλληλοι για χημειοθεραπεία. Άσπασια αυτών των δεδομένων, το rembolizumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτό τον πληθυσμό μετά από προσεκτική εξέταση του





οσφυαλγία, μυοσκελετική δυσκαμψία, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα και ραϊβόκρानο), αδ. μυστίδα (μυαλγία, μυσπάθεια, νεκρωτική μυστίδα, ρευματική πολυμυαλγία και ραβδομυόλυση), αε. αρθρίτιδα (οίδημα άρθρωσης, πολυαρθρίτιδα και εξίδρωμα άρθρωσης), αζ. τενοτονιζήσιμη (τενονίτιδα, μενιγίτιδα και άλλος τέτοια), αη. νεφρίτιδα (αυτοάνοση νεφρίτιδα, διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων και νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή οξεία νεφρική βλάβη με ενδείξεις νεφρίτιδας, νεφρωσικό σύνδρομο, σπειραματονεφρίτιδα και μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα), αθ. οίδημα (περιφερικό οίδημα, γενικευμένο οίδημα, υπερφόρτωση με υγρό, κατακράτηση υγρών, οίδημα θώρακος και οίδημα χεϊλών, οίδημα προσώπου, εντοπισμένο οίδημα και περικαρικό οίδημα) **Περιορισμένη επιπεφυκίτιδα** Τα δεδομένα από τις ακόλουθες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιβιοτικές ενέργειες βασίζονται σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν το pembrolizumab στις τέσσερις δόσεις (2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες, 10 mg/kg κάθε 2 ή 3 εβδομάδες ή 200 mg κάθε 3 εβδομάδες) σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1). Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση αυτών των αντιβιοτικών ενεργειών περιγράφονται στην παράγραφο 4.4. **Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιβιοτικές ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.4)** Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα Πνευμονίτιδα εμφανίστηκε σε 286 (4,6 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3, 4 ή 5 σε 128 (2,1 %), σε 73 (1,2 %), σε 17 (0,3 %) και σε 9 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της πνευμονίτιδας ήταν 3,5 μήνες (εύρος 2 ημέρες έως 26,7 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 2,0 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 33,0+ μήνες). Η πνευμονίτιδα εμφανίστηκε πιο συχνά σε ασθενείς με ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας στο θώρακα (8,2 %) σε σχέση με ασθενείς που δεν έλαβαν προηγούμενη ακτινοβολία στο θώρακα (4,2 %). Η πνευμονίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 117 (19,3 %) ασθενείς. Η πνευμονίτιδα υποχώρησε σε 166 ασθενείς, στους 4 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με NSCLC, πνευμονίτιδα εμφανίστηκε σε 160 (5,7 %), συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3, 4 ή 5 σε 62 (2,2 %), σε 47 (1,7 %), σε 14 (0,5 %) και σε 10 (0,4 %) ασθενείς αντίστοιχα. Σε ασθενείς με NSCLC και με ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας στο θώρακα, πνευμονίτιδα εμφανίστηκε σε 8,9% των ασθενών. Σε ασθενείς με cHL, η συχνότητα εμφάνισης της πνευμονίτιδας (όλοι οι Βαθμοί) παρουσίασε ένα εύρος από 5,2 % έως 10,8 % σε ασθενείς με cHL στην KEYNOTE-087 (n=210) και στην KEYNOTE-204 (n=148) αντίστοιχα. Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κοιλίτιδα Κοιλίτιδα εμφανίστηκε σε 121 (2,0 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 35 (0,6 %), σε 67 (1,1 %) και σε 5 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της κοιλίτιδας ήταν 4,7 μήνες (εύρος 7 ημέρες έως 24,3 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,0 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 12,4 μήνες). Η κοιλίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 34 (0,5 %) ασθενείς. Η κοιλίτιδα υποχώρησε σε 99 ασθενείς, στους 2 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο (CRC) που έλαβαν το pembrolizumab ως μονοθεραπεία (n=153), η συχνότητα εμφάνισης της κοιλίτιδας ήταν 6,5 % (όλοι οι Βαθμοί) με 2,0 % Βαθμού 3 και 1,3 % Βαθμού 4. Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα Ηπατίτιδα εμφανίστηκε σε 61 (1,0 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 8 (0,1 %), σε 41 (0,7 %) και σε 8 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της ηπατίτιδας ήταν 3,8 μήνες (εύρος 8 ημέρες έως 26,3 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,1 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 20,9+ μήνες). Η ηπατίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 24 (0,4 %) ασθενείς. Η ηπατίτιδα υποχώρησε σε 46 ασθενείς. Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα Νεφρίτιδα εμφανίστηκε σε 25 (0,4 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 5 (0,1 %), σε 15 (0,2 %) και σε 2 (< 0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της νεφρίτιδας ήταν 5,1 μήνες (εύρος 12 ημέρες έως 21,4 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 3,3 μήνες (εύρος 6 ημέρες έως 19,6 μήνες). Η νεφρίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 10 (0,2 %) ασθενείς. Η νεφρίτιδα υποχώρησε σε 15 ασθενείς, στους 4 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με μη πλακώδη NSCLC, που έλαβαν το pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με πemetρεδίνη και πλατινα (n=488), η συχνότητα εμφάνισης της νεφρίτιδας ήταν 1,4 % (όλοι οι Βαθμοί) με 0,8 % Βαθμού 3 και 0,4 % Βαθμού 4. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές Επιπνευριδική ανεπάρκεια εμφανίστηκε σε 52 (0,8 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 23 (0,4 %), σε 21 (0,3 %) και σε 4 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της επιπνευριδικής ανεπάρκειας ήταν 5,5 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 23,7 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,8 μήνες (εύρος 4 ημέρες έως 27,6+ μήνες). Ο υπερθυροειδισμός οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 3 (< 0,1 %) ασθενείς. Ο υπερθυροειδισμός υποχώρησε σε 207 (39,3 %) ασθενείς, στους 5 με επιπλοκές. Υποθυροειδισμός εμφανίστηκε σε 699 (11,3 %) ασθενείς συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2 ή 3 σε 510 (8,2 %) και σε 7 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση του υπερθυροειδισμού ήταν 3,4 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 25,9 μήνες). Η διάμεση διάρκεια δεν επιτεύχθηκε (εύρος 2 ημέρες έως 53,9+ μήνες). Δύο ασθενείς (< 0,1 %) δόθηκαν την αγωγή του pembrolizumab λόγω του υποθυροειδισμού. Ο υποθυροειδισμός υποχώρησε σε 171 (24,5 %) ασθενείς, στους 14 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με cHL (n=389), η επίπτωση υπερθυροειδισμού ήταν 17 %, με Βαθμό σοβαρότητας 1 ή 2 σε όλες τις περιπτώσεις. Σε ασθενείς με HNSCC που έλαβαν αγωγή μονοθεραπείας με pembrolizumab (n=909), η επίπτωση υπερθυροειδισμού ήταν 16,1 % (για όλους τους Βαθμούς σοβαρότητας) με 0,3 % για Βαθμό 3. Σε ασθενείς με HNSCC που έλαβαν το pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με πλατινα και 5-φθοροουρακίλη (5-FU) (n=276), η επίπτωση του υπερθυροειδισμού ήταν 15,2 %, με Βαθμό 1 ή 2 σε όλες τις περιπτώσεις. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιβιοτικές δερματικές αντιδράσεις Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό σοβαρές δερματικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε 102 (1,6 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 5 σε 11 (0,2 %), σε 77 (1,2 %) και σε 1 (< 0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων ήταν 3,5 μήνες (εύρος 3 ημέρες έως 25,5 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,9 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 33,0+ μήνες). Οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις οδήγησαν σε διακοπή του pembrolizumab σε 13 (0,2 %) ασθενείς. Οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις υποχώρησαν σε 71 ασθενείς, στον 1 με επιπλοκές. Σηλυτα περιστατικά SJS και TEN, ορισμένα από τα οποία με θανατηφόρο έκβαση, έχουν παρατηρηθεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). **Επιπλοκές της αλλογενούς HSCT στο κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL)** Από τους 14 ασθενείς στην KEYNOTE-013 που προχώρησαν σε αλλογενή HSCT μετά από αγωγή με pembrolizumab, σε 6 ασθενείς αναφέρθηκε οξεία GVHD και σε 1 ασθενή αναφέρθηκε χρόνια GVHD, καμία από τις οποίες δεν ήταν θανατηφόρα. Δύο ασθενείς παρουσίασαν φλεβοσταφυροκοκκική νόση του ήπατος VOD, η μία από τις οποίες ήταν θανατηφόρα. Ένας ασθενής παρουσίασε το σύνδρομο εμφυσισης μετά τη μεταμόσχευση. Από τους 32 ασθενείς στην KEYNOTE-087 που προχώρησαν σε αλλογενή HSCT μετά από αγωγή με pembrolizumab, σε 16 ασθενείς αναφέρθηκε οξεία GVHD και σε 7 ασθενείς αναφέρθηκε χρόνια GVHD, από τις οποίες οι δύο ήταν θανατηφόρες. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε φλεβοσταφυροκοκκική νόση του ήπατος VOD. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε το σύνδρομο εμφυσισης μετά τη μεταμόσχευση. Από τους 14 ασθενείς στην KEYNOTE-204 που προχώρησαν σε αλλογενή HSCT μετά από αγωγή με pembrolizumab, σε 8 ασθενείς αναφέρθηκε οξεία GVHD και σε 3 ασθενείς αναφέρθηκε χρόνια GVHD, καμία από τις οποίες δεν ήταν θανατηφόρα. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε φλεβοσταφυροκοκκική νόση του ήπατος VOD. Ένας ασθενής παρουσίασε το σύνδρομο εμφυσισης μετά τη μεταμόσχευση. **Αυξημένα ηπατικά ένζυμα κατά το συνδυασμό του pembrolizumab με το axitinib στο καρκίνωμα των νεφρών (RCC)** Σε μία κλινική μελέτη ασθενών με καρκίνωμα των νεφρών (RCC) που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και λάμβαναν το pembrolizumab σε συνδυασμό με το axitinib, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη από την αναμενόμενη συχνότητα εμφάνισης Βαθμών 3 και 4, αυξημένη ALT (20 %) και αυξημένη AST (13 %). Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της αυξημένης ALT ήταν 2,3 μήνες (εύρος 7 ημέρες έως 19,8 μήνες). Σε ασθενείς με ALT ≥ 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) (Βαθμοί 2-4, n=116), η ALT υποχώρησε σε Βαθμούς 0-1 στο 94 %. Ποσοστό πενήντα εννέα τοις εκατό των ασθενών με αυξημένη ALT, έλαβε συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Από τους ασθενείς που ανάρωσαν, στους 92 (84 %) έγινε επανέναρξη της μονοθεραπείας είτε το pembrolizumab (3 %) είτε το axitinib (31 %) ή και των δύο (50 %). Από αυτούς τους ασθενείς, το 55 % δεν είχε καμία υποτροπή της ALT > 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) και από εκείνους τους ασθενείς με υποτροπή της ALT > 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), όλοι ανάρωσαν. Δεν υπήρξε ηπατική συμβάντα Βαθμού 5. **Μη φυσιολογικές ενδοαρθρικές τιμές** Σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με pembrolizumab, τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν μεταβολή σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν τα ακόλουθα: 10,8 % με μειωμένα λεμφοκύτταρα, 8,3 % με μειωμένο νάτριο, 6,4 % με μειωμένη αιμοσφαιρίνη, 5,4 % με μειωμένα φασφορικά, 5,0 % με αυξημένη γλυκόζη, 3,1 % με αυξημένη ALT, 2,7 % με αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 2,4 % με μειωμένο κάλιο, 2,1 % με μειωμένα ουδετερόφιλα, 2,0 % με μειωμένα αιμοπετάλια, 1,9 % με αυξημένο σβόστιο, 1,9 % με αυξημένο κάλιο, 1,9 % με αυξημένη χοληστερόλη, 1,6 % με μειωμένη λευκαϊνία, 1,6 % με μειωμένο σβόστιο, 1,5 % με αυξημένη κρεατινίνη, 0,9 % με μειωμένα λευκοκύτταρα, 0,7 % με αυξημένο μαγνήσιο, 0,6 % με μειωμένη γλυκόζη, 0,2 % με μειωμένο μαγνήσιο και 0,2 % με αυξημένο νάτριο. Σε ασθενείς που έλαβαν pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν μεταβολή σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν τα ακόλουθα: 33,0 % με μειωμένα ουδετερόφιλα, 25,5 % με μειωμένα λεμφοκύτταρα, 20,3 % με μειωμένη αιμοσφαιρίνη, 19,3 % με αυξημένα λευκοκύτταρα, 13,9 % με μειωμένο νάτριο, 10,8 % με μειωμένα αιμοπετάλια, 9,7 % με μειωμένα φασφορικά, 8,4 % με μειωμένο κάλιο, 7,6 % με αυξημένη γλυκόζη, 3,9 % με αυξημένη ALT, 3,8 % με αυξημένο κάλιο, 3,7 % με μειωμένο σβόστιο, 3,6 % με αυξημένη ALT, 3,1 % με αυξημένη κρεατινίνη, 3,0 % με μειωμένη λευκαϊνία, 2,2 % με αυξημένο σβόστιο, 1,6 % με αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 1,2 % με αυξημένη χοληστερόλη, 0,8 % με μειωμένη γλυκόζη και 0,4 % με αυξημένο νάτριο. Σε ασθενείς που έλαβαν το pembrolizumab σε συνδυασμό με το axitinib, τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν μεταβολή σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 ήταν τα ακόλουθα: 20,1 % με αυξημένη ALT, 13,2 % με αυξημένη AST, 10,8 % με μειωμένα λεμφοκύτταρα, 8,9 % με αυξημένη γλυκόζη, 7,8 % με αυξημένο νάτριο, 6,4 % με μειωμένα φασφορικά, 6,2 % με αυξημένο κάλιο, 4,3 % με αυξημένη κρεατινίνη, 3,6 % με μειωμένο κάλιο, 2,1 % με αυξημένη χοληστερόλη, 2,1 % με μειωμένη αιμοσφαιρίνη, 1,7 % με μειωμένη αλκαλική φωσφατάση, 1,5 % με αυξημένη την προθρομβίνη Διεύθυνση Ουλοποιημένης Σχέσης (INR), 1,4 % με μειωμένα λευκοκύτταρα, 1,4 % με μειωμένα αιμοπετάλια, 1,2 % με παρατεταμένο χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, 1,2 % με μειωμένα ουδετερόφιλα, 1,2 % με αυξημένο νάτριο, 0,7 % με μειωμένο σβόστιο, 0,7 % με αυξημένο σβόστιο, 0,5 % με μειωμένη λευκαϊνία και 0,2 % με μειωμένη γλυκόζη. **Ανοσοανοκτίπια** Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν pembrolizumab 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες, 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 10 mg/kg κάθε δύο ή τρεις εβδομάδες, ως μονοθεραπεία, σε 36 (1,8 %) από τους 2.034 ασθενείς που αξιολογήθηκαν, ανιχνεύθηκαν αντισώματα, στην αγωγή με pembrolizumab, από τους οποίους οι 9 (0,4 %) ασθενείς είχαν εξουδετερωνικά αντισώματα κατά το pembrolizumab. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταβολής της φαρμακοκινητικής ή του προφίλ ασφαλείας με την ανάπτυξη αντισωμάτων κατά το pembrolizumab ή εξουδετερωνικά αντισώματα. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Η ασφάλεια του pembrolizumab ως μονοθεραπεία έχει αξιολογηθεί σε 161 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 9 μηνών έως 17 ετών με προχωρημένο μελάνωμα, λέμφωμα ή προχωρημένο, υποτροπιάζοντα ή ανθεκτικό σταματικό όγκου με βετική έκφραση του PD-1, στο 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες στη μελέτη Φάσης III KEYNOTE-051. Ο πληθυσμός του κλασικού λεμφώματος Hodgkin (cHL) (n=22) συμπεριλάμβανε ασθενείς ηλικίας 11 έως 17 ετών. Το προφίλ ασφαλείας σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν γενικά παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που έλαβαν την αγωγή με pembrolizumab. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αναφέρθηκαν σε ποσοστό τουλάχιστον 20 % των παιδιατρικών ασθενών) ήταν πυρετός (33 %), έμετος (30 %), κεφαλαλγία (26 %), κοιλιακός άλγος (22 %), αναμία (21 %), βήχας (21 %) και δυσκοιλιότητα (20 %). Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με τη μονοθεραπεία ήταν σοβαρότητας Βαθμού 1 ή 2. Εξοδημία άξι σε ασθενείς (47,2 %) είχαν 1 ή περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 έως 5, από τους οποίους οι 5 ασθενείς (3,1 %) είχαν 1 ή περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στο θάνατο. Οι συχνότητες βασίζονται σε όλες τις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, ανεξαρτήτως της αξιολόγησης της αιτιώδους σχέσης από τον ερευνητή. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος που φαρμακολογικά είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνηγή παρακολούθηση της σχέσης ορούλης-κίνδυνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοσελίδα: <http://www.eof.gr>. **ΚΑΤΩΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Merck Sharp & Dohme BV., Waarderweg 39, 20311 BN Haarlem, Ολλανδία. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/15/1024/002 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΚΓΡΗΣΗΣ/ΑΝΑΘΕΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Ιουλίου 2015 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Μαρτίου 2020 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 24 Ιουνίου 2021 **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ** Περιορισμένη Ιατρική συνταγή. Μόνο για Νοσοκομειακή Χρήση από γιατρό με κατάλληλη εκπαίδευση και εμπειρία. Για την πλήρη περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος, παρακαλούμε να απευθύνεστε στον Τοπικό Αντιπρόσωπο MSD ΑΦΒΕΕ, Αγίου Δημητρίου 63, 174 56, Άλιμος, Ελλάδα, Αρ. Μητρώου ΓΕΜΗ 121808101000, Τηλ.: +30 210 9897 300, [dproc\\_greece@merck.com](mailto:dproc_greece@merck.com)