

ΔΙΟΡΓΑΝΩΣΗ



ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ, ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΤΗΣ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ:

Δ' ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΟΥ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΕΡΡΙΚΟΣ ΝΤΥΝΑΝ



2nd Athenian Oncology Congress

Improving cancer care
by opening therapeutic avenues

22-23 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2021

Athenaeum InterContinental

Α Θ Η Ν Α

Χορηγούνται 16 Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD)

ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ:



Επιστημονικό Πρόγραμμα

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 nhmCRPC και του ασυμπτωματικού / ήπια συμπτωματικού mCRPC.¹⁻⁵

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΓΙΑ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ

Η σύντομη ΓΧΠ του προϊόντος δημοσιεύεται στη σελίδα **29** του παρόντος εντύπου.

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

Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εξασθένιση/κόπωση, εξάψεις, υπέρταση, κατάγματα, και πτώση¹.

mHSPC: μεταστατικός ορμονοευσταθιστός καρκίνος του προστάτη, nhmCRPC: μη μεταστατικός, ανθεκτικός στον ευνουχισμό, καρκίνος του προστάτη, mCRPC: μεταστατικός, ανθεκτικός στον ευνουχισμό καρκίνος του προστάτη

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

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



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

 **Xtandi**
enzalutamide



ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ

Αγαπητές φίλες και φίλοι

Με ιδιαίτερη χαρά σας καλωσορίζουμε, στην δεύτερη Δημεριδα με θέμα **«2nd Athenian Oncology Congress: Improving Cancer care by opening therapeutic avenues»** το οποίο εστιάζει στις νέες συναρπαστικές εξελίξεις στην θεραπεία του καρκίνου. Το συνέδριο αυτό, αποτελεί φυσική εξέλιξη του συνεδρίου «Η Ογκολογία στην Ελληνική Περιφέρεια» που πραγματοποιήθηκε με επιτυχία για δυο συνεχόμενα χρόνια στο συμβολικό και πανέμορφο νησί της Κω. Η συγκυρία της επαχθούς πανδημίας μας υποχρέωσε να κρατήσουμε το συνέδριο “εντός των τειχών” της Αθήνας, μας έδωσε όμως και μια μοναδική ευκαιρία, να καταστήσουμε το συνέδριο διεθνές με τη διαδικτυακή συμμετοχή πολλών διακεκριμένων ξένων επιστημόνων-φέτος στον αριθμό ρεκόρ των 25, αλλά και έγκριτων Ελλήνων συναδέλφων. Η φιλοδοξία μας είναι το συνέδριο αυτό, που γίνεται γίνεται φέτος για δεύτερο χρόνο στην Αθήνα, να συνεχίζει να αποτελεί θεσμό και ορόσημο για την ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας και του κοινού για την ογκολογική φροντίδα των καρκινοπαθών συνανθρώπων μας σε κάθε γωνιά της Πατρίδας μας.

Την εκδήλωση διοργανώνει η Εταιρεία Μελέτης, Έρευνας και Θεραπείας της Μεταστατικής Νεοπλασματικής Νόσου σε συνεργασία με την Δ' Ογκολογική Κλινική του Νοσοκομείου Ερρίκος Ντυνάν και τελεί υπό την αιγίδα της Εταιρείας Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδας (ΕΟΠΕ), της Ελληνικής Ομοσπονδίας Καρκίνου (ΕΛΛΟΚ) και του Ελληνικού Ανοικτού Πανεπιστημίου (ΕΑΠ). Το συνέδριο περιλαμβάνει ένα ιδιαίτερα επικοινωνιακό πρόγραμμα με έμφαση στις νεότερες θεραπευτικές εξελίξεις και τις καθημερινές κλινικές προκλήσεις που δημιουργεί η ανοσοθεραπεία και οι στοχεύουσες θεραπείες του καρκίνου και απευθύνεται όχι μόνο σε Ογκολόγους αλλά και σε Ιατρούς όλων των ειδικοτήτων που μετέχουν στη φροντίδα των ογκολογικών ασθενών. Μεταξύ άλλων, θα ακούσουμε για την ανάγκη αποζημίωσης των βιοδεικτών του καρκίνου στο στρογγυλό τραπέζι με την ΕΛΛΟΚ, την σημασία της ισότιμης πρόσβασης στην Ογκολογική φροντίδα σε όλους ανεξαιρέτως τους ασθενείς και ένα πολύ ενδιαφέρον στρογγυλό τραπέζι για την Κλινική Έρευνα στην Ελλάδα. Διακεκριμένοι Έλληνες αλλά και διεθνείς experts συνάδελφοι του εξωτερικού θα μας μεταφέρουν τη δική τους οπτική μέσα από γόνιμες συζητήσεις και αντιπαραθέσεις, σε μια πρωτότυπη και ιδιαίτερη επιστημονική συνεύρεση. Κορωνίδα των διαλέξεων θα αποτελέσει η διάλεξη της Προέδρου του ESMO, Prof. Solange Peters, η οποία θα μας ταξιδέψει στο όραμα της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ογκολογίας για το 2025.

Ελπίζοντας ότι το Συνέδριο μας θα θέσει τις ρίζες μιας γόνιμης και δημιουργικής συζήτησης με επίκεντρο τον άνθρωπο, και ιδιαίτερα τον καρκινοπαθή συμπολίτη μας, σας καλούμε να συμμετάσχετε ενεργά στις εργασίες του συνεδρίου παραμένοντας πάντα δημιουργικοί και ασφαλείς.

Με εκτίμηση,

Ο Πρόεδρος της Επιστημονικής Επιτροπής
Μούντζιος Ιωάννης

Ο Πρόεδρος της Οργανωτικής Επιτροπής
Σαμαντάς Επαμεινώντας



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.

Πρωωθείται από την εταιρεία:



DEMO ABEE
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

SANDOZ A Novartis
Division

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



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ **22** ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ

2021

09:00-10:30	Στρογγυλό Τραπέζι σε συνεργασία με την ΕΛΛΟΚ The Role of Genomics in today's oncology practice. Chairs: I. Mountzios, G. Lazaridis, S. Levva	
09:00-09:15	Identifying the Steps Required to Implement Molecular Diagnostics in Personalized Cancer Care effectively at a National Level in Europe.	D. Horgan
09:15-09:30	Precision Oncology and biomarkers: Does Europe use their full potential?	N. Normanno
09:30-09:45	Practical guidance for Member States on implementing precision genomics in cancer care.	E. Van Valckenborgh
09:45-10:00	Why Greek cancer patients do not have access to newer biomarker testing? Barriers and possible solutions - European Biomarkers Survey by IQNPath- ECPC-EFPIA.	K. Apostolidis
10:00-10:15	The HESMO position on the role of approval and reimbursement of newer biomarkers and NGS.	Z. Saridaki
10:15-10:30	Discussion	
10:30-11:30	Θέματα αιχμής στη διάγνωση, σταδιοποίηση και παρακολούθηση του καρκίνου. Προεδρείο: Ε. Σαμαντάς, Γρ. Στρατάκος, Χ. Πανόπουλος	
10:30-10:45	Ο ρόλος του EBUS στη διάγνωση και σταδιοποίηση του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα.	Κ. Σάμιτας
10:45-11:00	Ο ρόλος του PET/CT scan στην αρχική σταδιοποίηση των συμπαγών όγκων πλεονεκτήματα και προκλήσεις.	Δ. Καλκάνης
11:00-11:15	Νευροτολογική παρακολούθηση ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με υψηλές δόσεις πλατινίου χημειοθεραπείας.	Ε. Πάσσου
11:15-11:30	Cancer survivors: Υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για την παρακολούθηση των όψιμων παρενεργειών της θεραπείας;	Α. Πουρτσίδης
11:30-12:00	Satellite Lecture Chairs: A. Bamias, D. Daliani	sponsored by  MSD INVENTING FOR LIFE
	How has Immunotherapy changed the first line aRCC treatment landscape: Forming the therapeutic algorithm with the entry of immunotherapeutic combinations in the first line of the advanced Renal Cell Carcinoma.	D. Keizman
12:00-12:30	Διάλειμμα Καφέ	



CABOMETYX® + NIVOLUMAB

Take control with
the TKI+CPI combination of choice

NEW INDICATION NEW APPROVAL

**CABOMETYX®, in combination with Nivolumab,
is indicated for the first-line treatment of advanced renal
cell carcinoma in adults¹**



IPSEN MON. ΕΠΕ

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

CABOMETYX®
(cabozantinib) tablets
+ **NIVOLUMAB**

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

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

NOW EMA APPROVED

9 CABO-A/MAY 2021



12:30-14:00	Στρογγυλό Τραπέζι σε συνεργασία με την ONEO Training in Oncology in the era of Precision Medicine and Artificial Intelligence». <i>Chairs: I. Mountzios, N. Tsoukalas</i>	
12:30-13:00	Training Opportunities and career development in Greece.	A. Kyriazoglou
13:00-13:30	Training Opportunities and career development in Europe: The ESMO perspective.	K. Punie
13:30-14:00	Work-life balance and burn-out syndrome: Risk factors and the way out.	M. Gavriatopoulou
14:00-15:00	Μεσημβρινή Διακοπή	
15:00-16:30	Oncology into Society: Insights from the 21st Century. <i>Chairs: K. Apostolides, P. Kosmidis, Ch. Karlou</i>	
15:00-15:20	The global challenge of affordable cancer care.	A. Eniu
15:20-15:40	Do we have equal access to cancer care and oncology drugs in Greece?	I. Boukovinas
15:40-16:00	Cancer Researchers and Clinicians should pay more attention to women.	N. Duma
16:00-16:20	Oncology without borders: The European survey for LGBTQ cancer patients.	E. Saloustros
16:20-16:30	Discussion	
16:30-16:50	Δορυφορική Διάλεξη <i>Προεδρείο: Κ. Παπαζήσης, Κ. Κουτσούκος</i> Κριτήρια θεραπευτικών επιλογών για την 1 ^η και 2 ^η γραμμή θεραπείας του μεταστατικού καρκίνου νεφρού.	<i>sponsored by</i>  IPSEN Innovation for patient care M. Λύκκα
16:50-17:15	Διάλειμμα καφέ	
17:15-18:00	Διατροφή και καρκίνος: Μια αμφιλεγόμενη σχέση. <i>Προεδρείο: Γ. Παπαδόπουλος, Μ. Σκόνδρα</i>	
17:15-17:30	Έχει η διαλειμματική νηστεία αντικαρκινική δράση σε ογκολογικούς ασθενείς;	Δ. Τζάνος
17:30-17:45	Οδηγός Διατροφής για ασθενείς που υποβάλλονται σε αντικαρκινική θεραπεία.	<i>sponsored by</i>  MAVROGENIS M. Κορδόνη
17:45-18:00	Συζήτηση	
18:00-18:20	Δορυφορική Διάλεξη <i>Προεδρείο: Ε. Σαμαντάς, Α. Χριστοπούλου</i> Emerging role of KRAS G12C mutation as a new druggable biomarker.	<i>sponsored by</i>  AMGEN Η. Αθανασιάδης

ΧΟΡΗΓΗΣΗ
ERLEADA®

ΣΕ mHSPC

ΑΣΘΕΝΕΙΣ*

Erleada®
(apalutamide) tablets

ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΤΕ ΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ. ΠΑΡΑΤΕΙΝΕΤΕ ΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ.^{1,2†,3‡}

Χορηγώντας το ERLEADA® μαζί με ADT στον mHSPC, μπορείτε να παρατείνετε την επιβίωση των ασθενών και να καθυστερήσετε την εξέλιξη της νόσου για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο ADT.¹⁻³

Ο συνδυασμός ERLEADA®+ADT:

- μείωσε τον κίνδυνο θανάτου κατά 35% έναντι της μονοθεραπείας με ADT, και σχεδόν κατά το ήμισυ (48%) για τη διασταυρούμενη μετάβαση (crossover) από το σκέλος εικονικού φαρμάκου +ADT σε ERLEADA®+ADT^{2†}
- καθυστέρησε σημαντικά την rPFS στα 2 έτη: 68,2% των ασθενών στο σκέλος ERLEADA®+ADT δεν παρουσίαζαν ακτινολογική εξέλιξη και ήταν εν ζωή έναντι 47,5% στο σκέλος της μονοθεραπείας ADT^{3‡}

**Η ΕΓΚΑΙΡΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ERLEADA® + ADT ΠΡΟΣΦΕΡΕΙ
ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΟΦΕΛΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ mHSPC.²**

Μάθετε περισσότερα στο Janssen Medical Cloud.

ADT=θεραπεία στέρξης ανδρικών, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, mHSPC=μεταστατικός ορμονοεαίσθητος καρκίνος του προστάτη, OS=συνολική επιβίωση, rPFS=επιβίωση χωρίς ακτινολογική εξέλιξη της νόσου.

*Το ERLEADA® ενδείκνυται σε ενήλικους άνδρες για τη θεραπεία του μεταστατικού, ορμονοεαίσθητου καρκίνου του προστάτη (mHSPC), σε συνδυασμό με ADT.¹

†Η διάμεση επιβίωση δεν έχει ακόμη επιτευχθεί στο σκέλος ERLEADA®+ADT: η πλειοψηφία των ασθενών ήταν ακόμα εν ζωή κατά την ολοκλήρωση της τελικής ανάλυσης της μελέτης, HR: 0,65 (95% CI: 0,53-0,79) p<0,0001. Έπειτα από την προσαρμογή για το crossover, η μείωση του κινδύνου ήταν 48%, HR: 0,52 (95% CI: 0,42-0,64) p<0,0001.²

‡Επιβίωση χωρίς ακτινολογική εξέλιξη (rPFS): χρονικό διάστημα από την τυχαίοποίηση έως τη στιγμή των πρώτων ενδείξεων επιβεβαιωμένης, μέσω των συμβατικών μεθόδων απεικόνισης, εξέλιξης της νόσου ή έως το θάνατο, αναλόγως με το τι συνέβη πρώτο. Η διάμεση rPFS δεν έχει ακόμη επιτευχθεί στο σκέλος ERLEADA®+ADT έναντι 22,1 μηνών στο σκέλος της μονοθεραπείας με ADT, HR=0,48 (95% CI: 0,39-0,60) P<0,001.³

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε

ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα

Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»



Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Βιβλιογραφία: 1. ERLEADA® Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.
2. Chi KN, et al. *J Clin Oncol* 2021 Apr 29;JC02003488. doi: 10.1200/JCO.20.03488.
3. Chi KN, et al. *N Engl J Med* 2019;381:13-24.

Η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος βρίσκεται σε επόμενη σελίδα.

JANSSEN-CILAG ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.Β.Ε.

Λεωφόρος Ειρήνης 56, 151 21, Πεύκη, Αθήνα, Τηλ.: 210 8090000
www.janssen.com.gr

CP-249677/ERL/0721/004

janssen  Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Janssen-Pharmaceutica



ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ

22 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ

2021

18:20-18:40

Δορυφορική Διάλεξη
Προεδρείο: Δ. Μπαφαλούκος

sponsored by  **NOVARTIS**

Η αντιμετώπιση του BRAF μεταστατικού μελανώματος
με στοχευμένες θεραπείες.

Δ. Ζιώγας

18:40-19:00

Δορυφορική Διάλεξη
Προεδρείο: Χ. Καλόφωνος, Χ. Ανδρεάδης

sponsored by  **Pfizer**

Σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση του ALK+ NSCLC.

Θ. Φλώρος

19:00-19:30

Keynote Lecture 1.
Chairs: B. Besse, I. Mountzios

Targeting RET across the cancer spectrum.

V. Subbiah

19:30-20:00

Keynote Lecture 2.
Chairs: I. Boukovinas, Z. Saridaki

Fighting cancer through social media: The OncoAlert story.

G. Morgan

20:00-20:30

Opening Ceremony
Χαιρετισμοί

Πρόεδρος της Επιστημονικής Επιτροπής

Ι. Μούντζιος

Πρόεδρος της Οργανωτικής Επιτροπής

Ε. Σαμαντάς

Διευθυντής Ιατρικής Υπηρεσίας & Διευθυντής

Θωρακοχειρουργικής Κλινικής Νοσοκομείου Ερρίκος Ντυνάν

Λ. Ζέλλος

Πρόεδρος ΕΛΛΟΚ

Κ. Αποστολίδου

Πρόεδρος της ΕΟΠΕ

Ζ. Σαριδάκη

Πρόεδρος του Ελληνικού Ανοικτού Πανεπιστημίου

Ο. Ζώρας

20:30-21:00

Honorary Lecture
Chairs: G. Pentheroudakis, A. Psyrri, I. Mountzios

The ESMO vision for 2025: One Oncology Community,
Education for life, Accessible Cancer Care.

S. Peters

New


Verzenios[®]
abemaciclib



VERZENIOS_Blank/ADV/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.

150 χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, 14564 Κηφισιά ΤΗΛ.: 210 6294600 Fax: 210 6294610
info@lilly.gr www.lilly.gr



ΣΑΒΒΑΤΟ

23 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ

2021

09:00-09:30

Διάλεξη: Επίκαιρο θέμα.

Προεδρείο: Α. Αρδαβάνης, Σ. Καραγεωργοπούλου

HER2+ καρκίνος μαστού: Εξελίξεις και προκλήσεις για το μέλλον.

Α. Άσση

09:30-11:00

Στρογγυλό Τραπέζι

Καρκίνος Πεπτικού Συστήματος.

Προεδρείο: Π. Παπακώστας, Γ. Οικονομόπουλος, Κ. Μπράμης

09:30-09:50

Ο αναδυόμενος ρόλος της ανοσοθεραπείας στον καρκίνο του οισοφάγου και στομάχου.

Μ. Καραμούζης

09:50-10:10

Νεότερες στοχευτικές θεραπείες στον καρκίνο του παχέος εντέρου (Ανοσοθεραπεία, BRAF).

Δ. Παπαμιχαήλ

10:10-10:30

Ο αναδυόμενος ρόλος της πλήρους προεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού.

Θ. Μακατσώρης

10:30-10:50

Οι νεότερες εξελίξεις στο καρκίνωμα του πεπτικού.

Γ. Λύπας

sponsored by Bristol Myers Squibb

10:50-11:00

Συζήτηση

11:00-11:20

Διάλειμμα Καφέ

11:20-12:00

Δορυφορικές Διαλέξεις

Προεδρείο: Δ. Μαυρουδής, D. Mauri

11:20-11:40

Θεραπευτικές επιλογές στο στάδιο III του ΜΜΚΠ.

Α. Γρίβας

sponsored by AstraZeneca

11:40-12:00

Η σημασία της διτλής αναστολής των σημείων ανοσολογικού ελέγχου στην θεραπεία 1^{ης} γραμμής του ΜΜΚΠ.

Σ. Αγγελάκη

sponsored by Bristol Myers Squibb

12:00-13:30

Round table

**Broadening the therapeutic spectrum of cancer:
Exciting new targets.**

Chairs: R. Califano, S. Agelaki, I. Mountzios

12:00-12:30

BRAF.

D. Planchard

12:30-13:00

NTRK.

J. Remon

13:00-13:30

KRAS.

G. Metro

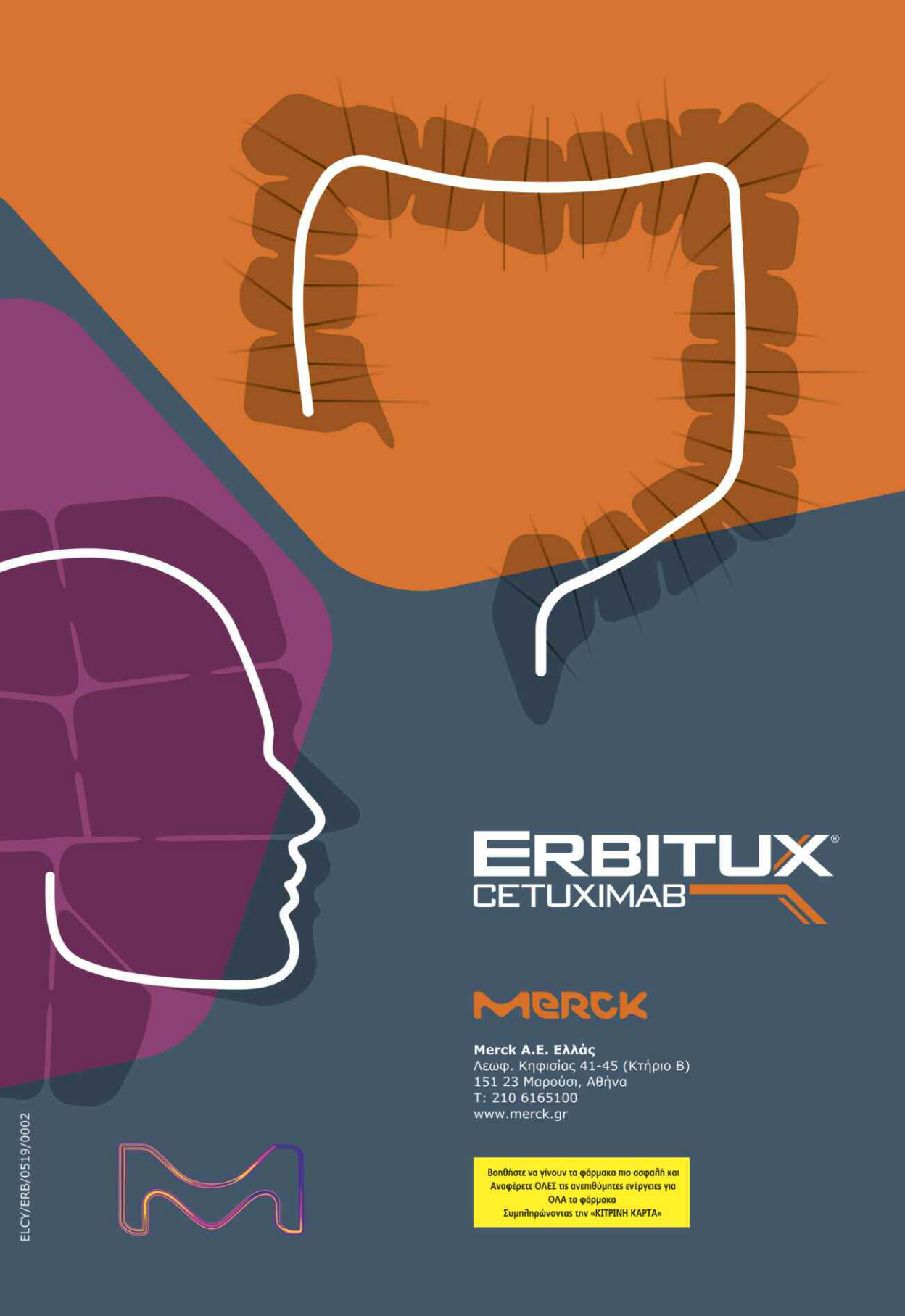
13:30-14:00

Keynote Lecture 3.

Προεδρείο: Α. Κουμαριανού, Χ. Χριστοδούλου

Τι αλλάζει στην κλινική πρακτική μας μετά το πρόσφατο ESMO;

Β. Μπαρμπούνης



ERBITUX[®]

CETUXIMAB

MERCK

Merck A.E. Ελλάς

Λεωφ. Κηφισίας 41-45 (Κτήριο Β)

151 23 Μαρούσι, Αθήνα

T: 210 6165100

www.merck.gr

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





ΣΑΒΒΑΤΟ

23 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ

2021

14:00-14:40	Δορυφορικές Διαλέξεις Προεδρείο: Ι. Βαρθαλίτης, Α. Αναγνωστόπουλος	sponsored by SANOFI GENZYME 
14:00-14:20	Νέα δεδομένα για τη μονοθεραπεία στην 1 ^η γραμμή του NSCLC.	Μ. Σκόνδρα
14:20-14:40	Ο ρόλος του Cemiplimab στη διαχείριση του μη μελανοκυτταρικού καρκινώματος του δέρματος.	Α. Κορογιάννος
14:40-15:15	Μεσημβρινή Διακοπή	
15:15-16:45	Η PARP αναστολή σε BRCA μεταλλαγμένους όγκους: Δεδομένα και προοπτικές. Προεδρείο: Γ. Αραβαντινός, Ε. Γαλάνη, Α. Μπούτης	
15:15-15:35	Καρκίνος μαστού.	Ε. Φούντζηλα
15:35-15:55	Καρκίνος ωοθηκών.	Α. Χριστοπούλου
15:55-16:15	Καρκίνος παγκρέατος.	Γ. Οικονομόπουλος
16:15-16:35	Καρκίνος προστάτη.	Μ. Λιόντος
16:35-16:45	Συζήτηση	
16:45-17:00	Διάλειμμα Καφέ	
17:00-17:40	Keynote Lectures 4 Chairs: K. Syrigos, P. Christopoulos	sponsored by 
17:00-17:20	The role of multiple target NGS in the treatment of cancer.	Ch. Rolfo
17:20-17:40	Immunotherapy in the adjuvant setting of NSCLC.	R. Califano
17:40- 19:00	Μετακινώντας τους στρατιώτες στην πρώτη γραμμή: Η ανοσοθεραπεία ως προεγχειρητική και μετεγχειρητική θεραπεία. Προεδρείο: Δ. Πεκτασίδης, Α. Κωτσάκης, Α. Κούτρας	
17:40-18:00	Στους καρκίνους του γαστρεντερικού.	Ε. Πεκτασίδη
18:00-18:20	Στον καρκίνο του μαστού.	Ν. Τσουκαλάς
18:20-18:40	Στον καρκίνο του πνεύμονα.	Σ. Μπάκα
18:40-19:00	Στον ουροθηλιακό καρκίνο.	Ε. Μαραγκούλη
19:00-19:30	Keynote Lecture 5 Chairs: Ch. Papandreou, M. Tsiatas	
	Opening new therapeutic avenues in bladder cancer.	P. Grivas
19:30-19:50	Δορυφορική Διάλεξη Προεδρείο: Γ. Σαμέλης, Θ. Μανούσας	sponsored by janssen 
	Κλινικά σενάρια και θεραπευτικές επιλογές στον mHSPC.	Μ. Λύκκα



KEYTRUDA[®]

(pembrolizumab) for Infusion 100mg

Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον ΚΑΚ, κατόπιν αιτήσεως, ή περιλαμβάνονται στη συνοπτική περιγραφή χαρακτηριστικών του προϊόντος
Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος KEYTRUDA[®], 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

INVENTING FOR LIFE

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



ΣΑΒΒΑΤΟ

23 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ

2021

19:50-21:10	Στρογγυλό Τραπέζι Κλινική Έρευνα στην Ελλάδα το 2021. Προδρείο: Ο. Ζώρας, Γ. Φούντζηλας	
19:50-20:10	Συντονίζοντας ακαδημαϊκές μελέτες στην Ελλάδα: HeCOG.	Ε. Λινάρδου
20:10-20:30	Συντονίζοντας πρωτόκολλα της EORTC στην Ελλάδα.	Α. Ψυρρή
20:30-20:50	Συντονίζοντας πρωτόκολλα της BIG στην Ελλάδα.	Ε. Ραζή
20:50-21:10	Ερευνητικές συνεργασίες με Έλληνες της Διασποράς: Η προσωπική μου εμπειρία.	Π. Χριστόπουλος
21:10-21:15	Συμπεράσματα- Λήξη Συνεδρίου	



LORVIVA[®]

LORLATINIB



XALKORI[®]

CRIZOTINIB

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

 **Oncology**

Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες, συμβουλευθείτε τις
Περίληψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων που διατίθενται από την εταιρεία

PP-LQA-CRC-0007-JUN20

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



Ομιλητές - Πρόεδροι

Besse Benjamin	Professor, Head of department, Department Medical Oncology, France, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Califano Raffaele	Consultant in Medical Oncology, Dep. of Medical Oncology, The Christie NHS Foundation Trust, Honorary Senior Lecturer, Division of Cancer Sciences, The University of Manchester
Christopoulos Petros	Department of Medical Oncology, Thoraxklinik and National Center for Tumor Diseases (NCT) at Heidelberg University Medical Center, Heidelberg, Germany
Duma Narjust	MD, Associate Director of the Cancer Care Equity Program at the Dana-Farber Cancer Institute, Assistant Professor of Medicine at Harvard Medical School
Eniu Alexandru	Senior Medical Oncologist Hôpital Riviera-Chablais, Vaud-Valais, Breast Unit Responsible and Disease Lead for Breast Cancer
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
Horgan Denis	Prof., EAPM Executive Director, Chair, ICGC ARGO Independent Advisory Committee at International Cancer Genome Chief Editor, Public Health Genomics
Keizman Daniel	Head, Genitourinary Oncology Unit, Tel Aviv Sourasky Medical Center Fellow, Genitourinary Oncology Johns Hopkins Hospital
Metro Giulio	Medical Oncology, Santa Maria Della Misericordia Hospital, Azienda Ospedaliera, Perugia
Morgan Gil	Medical Oncologist at Skåne University Hospital in Lund, Sweden & founder of Cancer News Service OncoAlert
Normanno Nicola	Acting Director of Research at the IRCCS Fondazione Pascale Institute in Naples, Italy
Peters Solenge	Prof., MD - PhD, Chair Medical Oncology, Oncology Department –CHUV, Lausanne University. ESMO President 2020-2022, Scientific Coordinator, European Thoracic Oncology Platform (ETOP), Annals of Oncology Associate Editor
Planchard David	MD, PhD, Gustave Roussy, Head of Thoracic Cancer Group Department of Medical Oncology Thoracic Group
Punie Kevin	MD, Medical Oncologist, University Hospitals Leuven – Gasthuisberg, Laboratory of Experimental Oncology, KU Leuven, Belgium, Committee member of ESMO Young Oncologists Committee and Resilience Task Force
Remon Jordi	Medical Oncology Department, Centro Integral, Oncología Clara Campal Barcelona-HM Delfos, Barcelona
Rolfo Christian	MD, PhD, MBA, Dr.hc., Professor and Assoc. Director for Clinical Research Center for Thoracic Oncology, The Tisch Cancer Institute Icahn School of Medicine at Mount Sinai
Subbiah Vivek	Ass. Professor, Department of Investigational Cancer Therapeutics Division of Cancer Medicine, Executive Director, Medical Oncology Research, MD Anderson Cancer Network



2nd Athenian Oncology Congress

Van Valckenborgh Els	PhD, Biomedical Scientist, Cancer Centre – Department of Epidemiology and Public Health, Sciensano, Brussels, Belgium
Αγγελάκη Σοφία	Καθηγήτρια Παθολογικής Ογκολογίας, Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Ηρακλείου, Εργαστήριο Μεταφραστικής Ογκολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης
Αθανασιάδης Ηλίας	Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθυντής, Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Μητέρα», Επίκουρος Καθηγητής Ογκολογίας, Northwestern University, Η.Π.Α.
Αναγνωστόπουλος Αθανάσιος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Β' Ογκολογική Κλινική, «Ερρίκος Ντυνάν» Hospital Center
Ανδρεάδης Χαράλαμπος	Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθυντής, Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας - Χημειοθεραπείας, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
Αποστολίδου Καίτη	Πρόεδρος ΕΛΛ.Ο.Κ., Πρόεδρος ECPC-European Cancer Patient Coalition
Αραβαντινός Γεράσιμος	Δρ., Παθολόγος-Ογκολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Συντονιστής Διευθυντής, Β' Παθολογική Ογκολογική Κλινική, Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι»
Αρδαβάνης Αλέξανδρος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής – Επιστημονικός Υπεύθυνος, Α' Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»
Άσση Αβραάμ	Ογκολόγος-Παθολόγος, Δ' Ογκολογική Κλινική, «Ερρίκος Ντυνάν» Hospital Center
Βαρθαλίτης Ιωάννης	Παθολόγος-Ογκολόγος - Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής, Α' Ογκολογική Κλινική, «Ερρίκος Ντυνάν» Hospital Center
Γαβριατοπούλου Μαρία	Επίκουρη Καθηγήτρια Θεραπευτικής και Μεθοδολογίας Κλινικής Έρευνας, Θεραπευτική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα», Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.
Γαλάνη Ελένη	MD, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Αν. Διευθύντρια, Β' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Metropolitan»
Γρίβας Αναστάσιος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Α', Β' Παθολογική-Ογκολογική Κλινική - Μονάδα Μεταμόσχευσης, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»
Δαλιάνη Δανάη	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθύντρια, Α' Ογκολογική Κλινική, «Ευρωκλινική» Αθηνών
Ζέλλος Λάμπρος	Διευθυντής Ιατρικής Υπηρεσίας και Διευθυντής Θωρακοχειρουργικής Κλινικής, «Ερρίκος Ντυνάν» Hospital Center
Ζιώγας Δημήτριος	Παθολόγος - Ογκολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Α' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
Ζώρας Οδυσσέας	MD, PhD, FACS, Πρόεδρος Ελληνικού Ανοικτού Πανεπιστημίου, Καθηγητής Χειρουργικής Ογκολογίας – Διευθυντής, τ. Πρύτανης Πανεπιστημίου Κρήτης
Καλκάνης Δημήτριος	Πυρηνικός Ιατρός, Επιμελητής Τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής 251 ΓΝΑ, Τμήμα PET/CT Ιατρόπολης
Καλόφωνος Χαράλαμπος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Ομότιμος Καθηγητής Πανεπιστημίου Πατρών, Διευθυντής, Ογκολογικό Τμήμα, Ολύμπιο Θεραπευτήριο, Πάτρα
Καραγεωργοπούλου Σοφία	MD, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθύντρια, Γ' Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, ΙΑΣΩ



Καραμούζης Μιχαήλ	Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, PhD, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.
Κάρλου Χρυσούλα	Σμήναρχος, MSc, PhD, Νοσηλεύτρια, Προϊσταμένη Νοσηλευτικής Εκπαίδευσης 251 Γ.Ν.Α
Κορδόνη Μαριαλένα	Διαιτολόγος - Διατροφολόγος, MSc
Κορογιάννος Αθανάσιος	Παθολόγος - Ογκολόγος, Mediterraneo Hospital
Κοσμίδης Πάρις	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Β' Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Δ.Θ.Κ.Α. «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, MD, MSc, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Θεραπευτική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Συνεργάτης Ευγενιδείου Θεραπευτηρίου
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
Λαζαρίδης Γεώργιος	MD, PhD, ΕΑ Παθολόγος - Ογκολόγος, Κλινική Παθολογικής Ογκολογίας Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου»
Λέββα Σοφία	Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, MSc, PhD, Ογκολογική Μονάδα, Βιοκλινική, Θεσσαλονίκη
Λινάρδου Ελένη	MD, PhD, Διδάκτωρ Imperial College London, Διευθύντρια, Δ' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Metropolitan»
Λιόντος Μιχαήλ	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επικουρικός Επιμελητής, Ογκολογική Μονάδα, Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»
Λύκκα Μαρία	Παθολόγος Ογκολόγος, Αναπληρώτρια Διευθύντρια Δ' Ογκολογική Κλινική - Μονάδα Κλινικών Μελετών Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center
Λύπας Γεώργιος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Τμήμα Γενετικής Ογκολογίας, Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία»
Μακατσώρης Θωμάς	Αν. Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Πατρών, Ογκολογικό Τμήμα, Π.Γ.Ν. Πατρών
Μανούσακας Θεόδωρος	Διευθυντής, Γ' Ουρολογική Κλινική, «Ερρίκος Ντυνάν» Hospital Center
Μάουρι Δαυίδ	Επίκουρος Καθηγητής Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
Μαραγκούλη Ελένη	Παθολόγος - Ογκολόγος, Α' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Τρικάλων
Μαυρουδής Δημήτριος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Καθηγητής Παθολογικής Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης
Μούντζιος Ιωάννης	MD, MSc, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Δ' Ογκολογική Κλινική και Μονάδας Κλινικών Μελετών, «Ερρίκος Ντυνάν» Hospital Center



Μπάκα Σοφία	MD, MSc, PhD, Ειδικός Παθολόγος-Ογκολόγος, Ιατρικό Διαβαλκανικό Θεσσαλονίκης
Μπάμιας Αριστοτέλης	Παθολόγος-Ογκολόγος, Καθηγητής Θεραπευτικής-Παθολογίας- Ογκολογίας, Διευθυντής, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν. «Αττικόν»
Μπαρμπούνης Βασίλειος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Γ' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Metropolitan»
Μπαφαλούκος Δημήτριος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Α' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Metropolitan», Ομότιμος Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Δ.Α.
Μπουκοβίνας Ιωάννης	Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, PhD, PharmaD, Διευθυντής Παθολογικής - Ογκολογικής Κλινικής, Βιοκλινική Θεσσαλονίκης
Μπούτης Αναστάσιος	Παθολόγος - Ογκολόγος, Α' Παθολογική Ογκολογική Κλινική, .Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»
Μπράμης Κωνσταντίνος	Χειρουργός, Β' Χειρουργική Κλινική, ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Αρεταίειο»
Οικονομόπουλος Γεώργιος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής, Β' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Metropolitan»
Πανόπουλος Χρήστος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Ογκολογικό Τμήμα, «Ευρωκλινική» Αθηνών
Παπαδόπουλος Γεώργιος	Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης «Ερρίκος Ντυνάν» Hospital Center
Παπαζήσης Κωνσταντίνος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Υπεύθυνος, Ογκολογικό Τμήμα, «Euromedica» Γενική Κλινική Θεσσαλονίκης
Παπακώστας Παύλος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Β' Ογκολογική Κλινική, «MetropolitanGeneral»
Παπαμιχαήλ Δημήτριος	Dr., MB, BS, FRCP, Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Κλινική Παθολογίας Ογκολογίας, Ογκολογικό Κέντρο Τράπεζας Κύπρου
Παπανδρέου Χρήστος	MD, PhD, Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας Α.Π.Θ., Διευθυντής, Κλινική Παθολογικής Ογκολογίας, Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου»
Πάσσου Ελπίδα	Διευθύντρια, Ωτορινολαρυγγολόγος/Ακοολόγος- Νευρωτολόγος, Τμήμα Ακοολογίας/Νευρωτολογίας, Ωτορινολαρυγγολογικό Τμήμα, «Ερρίκος Ντυνάν» Hospital Center
Πεκτασίδη Ειρήνη	Παθολόγος-Ογκολόγος, Αν. Διευθύντρια, Γ' Ογκολογικό Τμήμα, «Ερρίκος Ντυνάν» Hospital Center, Assistant Professor at Harvard Medical School
Πεκτασίδης Δημήτριος	Ομότιμος Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α., Διευθυντής, Γ' Ογκολογικό Τμήμα, «Ερρίκος Ντυνάν» Hospital Center
Πενθερουδάκης Γεώργιος	Καθηγητής Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Διευθυντής, Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων
Πουρτσίδης Απόστολος	Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Παιδίατρος, Αιματολόγος - Ογκολόγος, Ογκολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Παίδων «Π. & Α. Κυριακού»
Ραζή Ευαγγελία	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθύντρια, Γ' Παθολογική Ογκολογική Κλινική, Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία»



Σαλούστρος Εμμανουήλ	Επίκουρος Καθηγητής Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Σαμαντάς Επαμεινώνδας	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Β' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Metropolitan»
Σαμέλης Γεώργιος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιστημονικά Υπεύθυνος, Διευθυντής, Ογκολογική Μονάδα, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο», Πρόεδρος Ελληνικής και Διεθνούς Εταιρείας Μοριακά Στοχευμένων Εξατομικευμένων Θεραπειών
Σάμιτας Κωνσταντίνος	Πνευμονολόγος, MD, PhD, Επιμελητής Β' Ε.Σ.Υ., 7 ^η Πνευμονολογική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»
Σαριδάκη Ζένη	MD, PhD, Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιστημονικός Υπεύθυνος Ογκολογικού Τμήματος, «Ασκληπιός ΔΙΑΓΝΩΣΙΣ» - Κλινική «Ασκληπιείον Κρήτης», Ηράκλειο, Κρήτη, Πρόεδρος ΔΣ ΕΟΠΕ
Σκόνδρα Μαρία	Παθολόγος-Ογκολόγος, «Ερρίκος Ντυνάν» Hospital Center
Στρατάκος Γρηγόριος	MD, PhD, Αν. Καθηγητής Πνευμονολογίας, Υπεύθυνος, Μονάδα Επεμβατικής Πνευμονολογίας, Α' Πνευμονολογική Κλινική, Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»
Συρίγος Κωνσταντίνος	Καθηγητής Παθολογίας & Ογκολογίας, Διευθυντής, Γ' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»
Τζάνος Δημήτριος	MSc, Κλινική Διαιτολογία -Διατροφή, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο
Τσιατάς Μαρίνος	MD, PhD, BSc, Παθολόγος Ογκολόγος, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών, Συντονιστής Ομάδας Ανοσο-Ογκολογίας HeCOG
Τσουκαλός Νικόλαος	MD, MSc, PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, MSc Βιοπληροφορική, Αν. Διευθυντής, Ογκολογική Κλινική 401 ΓΣΝΑ, Επιστημονικός Συνεργάτης Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν»
Φλώρος Θεοφάνης	MD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Στρατιωτικός Ιατρός, Διευθυντής, 5η Ογκολογική Κλινική Metropolitan General Hospital, Αναπληρωτής Διευθυντής, Ογκολογική Κλινική Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών, τ. ResFac, University of Pittsburgh Cancer Institute (UPCI), University of Pittsburgh School Of Medicine (UPSOM)
Φούντζηλα Ελένη	Παθολόγος-Ογκολόγος, Γενική Κλινική Euromedica, Clinical Assistant Professor European University Cyprus
Φούντζηλας Γεώργιος	Όμοτιμος Καθηγητής, Α.Π.Θ.
Χριστοδούλου Χρήστος	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Β' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Metropolitan»
Χριστοπούλου Αθηνά	Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθύντρια Παθολογίας-Ογκολογίας, Υπεύθυνη, Ογκολογική Μονάδα, Γ.Ν. Πατρών Άγιος Ανδρέας, Διδάκτωρ, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών
Ψυρρή Αμάντα	Παθολόγος Ογκολόγος, Καθηγήτρια Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.



ZIEX[®]TENZO
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 PFS.SYR 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

Εταιρεία Μελέτης, Έρευνας και Θεραπείας της Μεταστατικής Νεοπλασματικής Νόσου

Σε συνεργασία με:

Δ' Ογκολογική Κλινική του Νοσοκομείου «Ερρίκος Ντυνάν»

Ημερομηνία Διεξαγωγής:

22 & 23 Οκτωβρίου 2021

Τόπος Διεξαγωγής

Athenaeum InterContinental

Λεωφ. Συγγρού 89-93, 117 45 Αθήνα

Τηλ. +30 210 9206000

Web:<http://athenaeum.intercontinental.com/>

Εγγραφές

Η εγγραφή και η παρακολούθηση της Διημερίδας 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 στην διημερίδα 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. Ο μέγιστος αριθμός συμμετεχόντων στην αίθουσα είναι 50 άτομα.

Θα τηρηθεί σειρά προτεραιότητας. **(Η σειρά προτεραιότητας θα αφορά στην 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

Στους συμμετέχοντες θα σταλεί ηλεκτρονικό barcode που θα πρέπει να σαρώσουν 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

Εάν είστε **νέος χρήστης** παρακαλούμε ακολουθήστε τη διαδικασία δημιουργίας λογαριασμού συμπληρώνοντας τα απαραίτητα πεδία στο Livemed (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, επιλέγετε 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 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 και αλλαγή σε: ο σύνδεσμος είναι ανοιχτός μέχρι την αμέσως επόμενη εργάσιμη μέρα από τη λήξη του συνεδρίου



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

Γραμματεία



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



ALUNBRIG®
BRIGATINIB
180mg | 90mg | 30mg
TABLETS

Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η έναρξη της θεραπείας γίνεται στο νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.

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

Συσκευασία

Alunbrig 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Alunbrig 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Alunbrig 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Συσκευασία έναρξης της θεραπείας με Alunbrig
90 mg και 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
(7 x 90 mg + 21 x 180 mg δισκία σε κουτί)

Ενδεικτική
Νοσοκομειακή Τιμή
3.703 €
2.277 €
759 €
3.703 €

Ενδεικτική
Λιανική Τιμή
4.453 €
2.751 €
948 €
4.453 €

Για περισσότερες πληροφορίες, απευθυνθείτε στην εταιρεία.

Κάτοχος άδειας Κυκλοφορίας Takeda Pharma AS Τοπικός Αντιπρόσωπος Takeda Ελλάς Α.Ε.
Green Plaza, Κτίριο Β, Αγ. Κωνσταντίνου 59-61, 151 24 Μαρούσι
Τηλ. κέντρο: 2106387800, Fax: 2106387801 • www.takeda.gr

Takeda & Takeda logo are trademarks of Takeda Pharmaceutical Company Limited used under license.
Copyright © 2021 Takeda Hellas SA. All rights reserved.



ONCOLOGY



2nd Athenian Oncology Congress

ΧΟΡΗΓΟΙ





pelgraz[®]

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

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

Tafinlar® + Mekinist®

(dabrafenib) (trametinib)



 **NOVARTIS**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.

12^ο χλμ. Εθνικής Οδού
Αθηνών - Λαμίας,
144 51 Μεταμόρφωση,
Τηλ.: +30 210 281 1712

Γραφείο Θεσσαλονίκης:

Κτήριο Regus,
Βασιλέως Ηρακλείου 53 & Καρόλου Ντηλ
54623 Θεσσαλονίκη,
Τηλ.: +30 2310 424049

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΕΓΡΥΠΝΗΣΗ: +30 210 2828812

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή
και Αναφέρετε

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

Συμπληρώνοντας την «**ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**»

Πριν την συνταγογράφηση συμβουλευτείτε τις Π.Χ.Π.,
που διατίθεται στη γραμματεία συνεδρίου

1. TAFINLAR®, Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος, Αύγουστος 2021.
2. MEKINIST®, Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος, Αύγουστος 2021.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ



1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xtandi - 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Xtandi - 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Xtandi - 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg enzalutamide.

Xtandi - 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg enzalutamide

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Xtandi - 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Xtandi - 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xtandi ενδείκνυται για:

- τη θεραπεία του μεταστατικού, ορμονοεξαρτώμενου καρκίνου του προστάτη (mHSPC) σε συνδυασμό με θεραπεία στέρεσης ανδρικών (ADT) σε ενήλικες άνδρες.
- τη θεραπεία για μη μεταστατικό υψηλού κινδύνου ανεκτιμώμενο στον εμμενι-στικό καρκίνου του προστάτη (CRPC) σε ενήλικες άνδρες.
- τη θεραπεία του μεταστατικού CRPC σε ενήλικες άνδρες οι οποίοι είναι ασυμπτω-ματικοί ή ήπια συμπτωματικοί έπειτα από αποτυχία της θεραπείας στέρεσης αν-δρικών και στους οποίους η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται ακόμα κλινικά.
- τη θεραπεία του μεταστατικού CRPC σε ενήλικες άνδρες των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με ντοστοαζελή.

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Σύνδρομο οπίσθιας ανατρέφουσας εγκυφαλοπάθειας (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome-PRES): Έχουν αναφερθεί σπάνιες αναφορές του συν-δρόμου οπίσθιας ανατρέφουσας εγκυφαλοπάθειας (PRES) σε ασθενείς που λα-μβάνουν Xtandi (βλέπε παράγραφο 4.8). Το PRES είναι μία σπάνια, ανατρέφου-μη, νευρολογική διαταραχή, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί με ραγδαία εξελισσόμενη συμπτωμάτα, 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). Συ-νοστάτι διακρίνει το Xtandi σε ασθενείς που αναπτύσσουν PRES.

Δευτερογενείς Κίρνες Κακοήθειας: Έχουν αναφερθεί περιστατικά δευτερογενών κίρνων κακοήθειας σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide σε κλινικές μελέτες. Σε κλινικές μελέτες φάσης 3 τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάντα σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και μεγαλύτερα από το εικονικό φάρμακο, ήταν καρκίνος ουροδόχου κύστης (0,3%), οδοντοκαρκίνωμα παχέος εντέρου (0,2%), καρκίνωμα από μεταστάσι (0,2%) και μεταβατικό καρκίνωμα ουροδόχου κύστης (0,1%). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευθούν άμεσα το γιατρό τους εάν πα-ρατηρήσουν σημάδια γαστρεντερικής αμφορμίας, μακροκυκλική αιματούρα ή άλλα συμπτώματα όπως δύσπνοια ή επώποια ανάγκη ούρησης κατά τη διάρ-κεια της θεραπείας με enzalutamide.

Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Η enzalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας ενζύμων και μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της αποτε-λεσματικότητας πολλών ευρέως χρήσιμων 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 υποστήριγμα πολλών μεταβολικών ενζύμων ή μεταφορών πρέπει να μην αποφεύγεται εάν η θεραπευτική τους δράση είναι μεγάλη σημασία για τον ασθενή και εάν οι προ-σαρμογές της δόσης δεν μπορούν εύκολα να πραγματοποιηθούν βάσει της πα-ρακολούθησης της αποτελεσματικότητας ή των συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Η συγχρήγηση με βαροφίλη και αντιπηκτικά ομαζόνια με κομμάρι πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το Xtandi συγχρησιμοποιεί με ένα αντιπηκτικό που μεταβολίζεται από το CYP2C9 (όπως η βαροφίλη ή ο ασουνοκαρόλη), πρέπει να διεξαχθεί επι-προσέθετη παρακολούθηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (International Normalised Ratio-INR).

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

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία: Μια αύξηση του χρόνου ημίσεως ζωής της enzalutamide έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, πιθανά συσχετιζόμενη με την αυξημένη κατανομή στους ιστούς. Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης παραμένει άγνωστη. Οπότε, αναμένεται ένα παρατεταμένο χρονικό διάστημα για να φανούν οι συγκεντρώσεις στη σταθερο-ποιημένη κατάσταση και ο χρόνος μέχρι να επέλθει η μέγιστη φαρμακολογική δράση καθώς και οι χρόνοι για την έναρξη και μείωση της ενδεχόμενης 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 σταθερή στήριξη (κατά τους τελευταίους 3 μήνες), καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III ή IV κατά New York Heart Association (NYHA) εκτός αν το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Ejection Fraction-LVEF) ≥ 45%, βροδοκαρδια

ή μη ελεγχόμενη υπέρταση. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη αν το Xtandi συ-ναγοχρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς. Η βαρφαρίνη ανδρογονική αποκλεισμού μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT και σε ασθενείς που υποπάρ παραγό-ντων κινδύνων για παραποή 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 ασύζω σφέλος κινδύνου συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για εμφάνιση κολικιακής ταχυκαρδίας διόκη ντοστοαζελή (Torsades de pointes) πριν την έναρξη του Xtandi.

Χρήση με χημειοθεραπεία: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ταυτόχρο-νης χρήσης του Xtandi με κυτταροστατική χημειοθεραπεία δεν έχει τεκμηριωθεί. Η συγχρήγηση της enzalutamide δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας ντοστοαζελής. Οπότε, δεν μπορεί να απο-κλειστεί μια αύξηση εμφάνισης ουδετεροπενίας επαγόμενης από τη ντοστοαζελή. **Αντιδράσεις υπεραισθησίας:** Αντιδράσεις υπεραισθησίας, εκδηλούμενες με συμπτώματα που περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται οίδημα προσώπου γλώσσας, 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 συναγοχρήγηση οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνο-νται για τα σημεία και τα συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερ-ματικές αντιδράσεις.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περιλήψη του προφίλ ασφαλείας: Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εξοδοντική/κόπωση, εξόφληση, υπέρταση, κατάρτιση, και πύση. Άλλες ση-μαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν νοσητή διαταραχή και ουδετε-ροπενία. Επιληπτική κρίση παρουσιάζονται στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide, στο 0,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 0,3% των ασθενών που έλαβαν βικαλουταμίνη. Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις του συνδρόμου οπίσθιας ανατρέφουσας εγκυφαλοπάθειας σε ασθενείς που έλα-βαν enzalutamide (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών με ποσοφί πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών με-λέτων παρατίθενται εμάς ανά κατηγορία συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορί-ες 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 αντιστοιχούν σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες και συχνότητα
Διαταραχές του αιματοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές: λευκοπενία, ουδετεροπενία. Μη γνωστές: θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστές: οίδημα προσώπου, οίδημα γλώσσας, οίδημα χείλους, οίδημα φάρυγγα
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές άγχος. Όχι συχνές: οπτική ψευδαίσθηση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές: κεφαλαλγία, επιρροασμένη μνήμη, αμνησία, δυσνομία, διαταραχή στην προσοχή, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Όχι συχνές: νοσητή διαταραχή, επιληπτικές κρίσεις*. Μη γνωστές: σύνδρομο οπίσθιας ανατρέφουσας εγκυφαλοπάθειας*
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές: ισχυμική καρδιακή νόσος*. Μη γνωστές: παραποή 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: εξοδονερμία, κνησμός. Μη γνωστές: εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές: κατάρτιση*. Μη γνωστές: μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, μείλη αδυναμία, οστεοαλγία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος και του ιαού	Συχνές: ρινορροια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές: εξάνθημα, κόπωση
Κοκκώδεις, δηλητηριώδεις και επιληπικές θεραπευτικών χειρισμών	Πολύ συχνές: πύση

*Αντιδράσεις αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Όπως αξιολογήθηκε από τυποποιημένα ερωτήματα MedDRA (SMQs) των «Σπασμών» συμπεριλαμβανομένων των σπασμών, σπασμών γενικευμένης επι-ληπίας, σύνθετων εστιακών επιληπτικών κρίσεων, εστιακών επιληπτικών κρίσε-ων και status epilepticus. Αυτό περιλαμβάνει σπάνιες περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων με επιληπικές που οδηγούν σε θάνατο.

*Όπως αξιολογήθηκε από τυποποιημένα ερωτήματα MedDRA (SMQs) «Εμ-φραγμα του μυοκαρδίου» και «Άλλη ισχυμική καρδιακή νόσος», συμπεριλα-μμένα:

βανομένων των ακόλουθων προτιμώμενων όρων που παρατηρήθηκαν σε του-λάχιστον δύο ασθενείς σε τυχοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3: σπθρόγγη, στεφανιαία νόσος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ασταθής σπθρόγγη, ισχυμική του μυοκαρδίου και αρτηριοσκληρωτική στεφανιαία αρτηρία.

† Περιλαμβάνει όλους τους προτιμώμενους όρους με τη λέξη «κάτωμα» στα οστά. **Παραορήση επιμελώνων ανεπιθύμητων ενεργειών: Επιληπτική κρίση:** Στις ελεγχό-μενες κλινικές μελέτες, 22 (0,5%) από τους 4168 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ημερήσια δόση 160 mg enzalutamide εμφάνισαν επιληπτική κρίση, ενώ τρεις ασθενείς (0,1%) που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ένας ασθενής (0,3%) που έλαβε βικαλουταμίνη εμφάνισαν επιληπτική κρίση. Η δόση φαίνεται να απο-τελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα του κινδύνου εμφάνισης επιληπτικής κρίσης, όπως αντικατοπτρίζεται από τα προκλινικά δεδομένα και από τα δεδο-μένα από μια μελέτη κλίμακωσης της δόσης. Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, εξαιρετικά οι ασθενείς με προηγούμενη επιληπτική κρίση ή με παραορήσεις κινδύνου για την εμφάνιση επιληπτικής κρίσης. Σε μια μοναχική δοκιμή σκέλους 9785-CL-0403 (UPWARD) για την αξιολόγηση της επίπτωσης των επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για εκδήλωση επιληπτι-κών κρίσεων (από τους οποίους 1,6% είχαν ιστορικό επιληπτικών κρίσεων), 8 από 366 (2,2%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide εμφάνισαν μια επιληπτική κρίση. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 9,3 μήνες. Δεν είναι γνωστές οι μηχανισμούς μέσω του οποίου η enzalutamide μπορεί να μειώσει τον οξύ των επιληπτικών κρίσεων, αλλά θα μπορούσε να σχετιστεί με τα δεδομένα από *in vitro* μελέτες που δείχνουν ότι η enzalutamide και ο ενεργός μεταβολίτης της προσοδεύονται και μπορεί να αναστέλλουν τη δραστηριότητα των διαύλων των ιόντων γλυκερίου του GABA. **Ισχυμική καρδιακή νόσος:** Σε τυχοποιημένες κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, η ισχυμική καρδιακή νόσος, εμφανίστηκε στο 3,7% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide και ADT συγκριτικά με 1,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ADT. Δεκατέξι (0,4%) ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 2 (0,1%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο εμφάνισαν σπάνιες ισχυμικές καρδιακές νόσους που οδήγησαν σε θάνατο.

Αναορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναορά πιθανολο-γούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση οδωας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπλέον η συνεχή παρακο-λούθηση της σχέσης σφέλος κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν υποεισδητοίτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

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

Κύπρος: Φαρμακοτεχνικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία. Τηλ: +357 22608607, Φαξ: +357 22608669, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
Astellas Pharma Europe B.V., Sylvisweg 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 ΕΚΠΡΟΣΩΠΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
Ημερομηνία πρώτης έκδοσης: 21 Ιουνίου 2013

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 8 Φεβρουαρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 30 Απριλίου 2021

Λεπτομέρεια 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 ΣΥΝΤΑΓΗ

Ελλάδα*

Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Νοσοκομειακή τιμή
40 mg /TAB	Κούτι Χ112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	€ 2.261,67

Κύπρος*

Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Λιανική τιμή με ΦΠΑ
40 mg /TAB	Κούτι Χ112 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 Αναφέρει όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Αστέλλας

Astellas Pharmaceuticals A. E. B. E.

Αγρολίου 6-8, 151 23 Μαρούσι, Αθήνα. Τηλ. 210 8189 990, Fax: 210 8008 998

www.astellas.com/gr

Τομικές Αντιπροσωπείες/Διανομέες προϊόντων Astellas στην Κύπρο:

Novagel Ltd, Τηλ: 00357 22483858

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέπει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε 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 καβοζαντινιβή (S)-μηλική ισοδύναμη με 20 mg καβοζαντινιβής. Εκδοχα με γνωστή δράση. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15,54 mg λακτόζης. CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καβοζαντινιβή (S)-μηλική ισοδύναμη με 40 mg καβοζαντινιβής. Εκδοχα με γνωστή δράση. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 31,07 mg λακτόζης. CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καβοζαντινιβή (S)-μηλική ισοδύναμη με 60 mg καβοζαντινιβής. Εκδοχα με γνωστή δράση. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 46,61 mg λακτόζης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ.** Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τα δισκία είναι κίτρινα στρογγυλά χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «20» στην άλλη πλευρά του δισκίου. CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τα δισκία είναι κίτρινα τριγωνικά χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «40» στην άλλη πλευρά του δισκίου. CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τα δισκία είναι κίτρινα οβάλ χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «60» στην άλλη πλευρά του δισκίου. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις. Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC).** Το CABOMETYX ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία του προχωρημένου νεφροκυτταρικού καρκινώματος (RCC). - σε ενήλικες που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ενδοίμηση ή πτώχη πρόγνωσης (βλ.επ. παράγραφο 5.1). - σε ενήλικες μετά από προηγούμενη στοχευόσα θεραπεία αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα vascular endothelial growth factor (VEGF). Το CABOMETYX, σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, ενδείκνυται για την θεραπεία πρώτης-γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (βλ. παράγραφο 5.1). **Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC).** Το CABOMETYX ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC) σε ενήλικες που έχουν λάβει προηγούμενες θεραπείες με σοραφενίμπη. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης.** Η θεραπεία με CABOMETYX θα πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρό έμπειρο στη χορήγηση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων. **Δοσολογία.** Τα δισκία CABOMETYX (καβοζαντινιβή) και οι κάψουλες COMETRIQ (καβοζαντινιβή) δεν είναι βιοϊσοδύναμα και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται το ένα αντί του άλλου (βλ. παράγραφο 5.2). Το CABOMETYX ως μονοθεραπεία. Για το RCC και το HCC, η συνιστώμενη δόση του CABOMETYX είναι 60 mg μία φορά ημερησίως. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι ο ασθενής να μην επιβραδύνεται πλέον κλινικά από τη θεραπεία ή μέχρι να εμφανιστεί η αποδεκτή τοξικότητα. Το CABOMETYX σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη στην πρώτη-γραμμή προχωρημένου RCC. Η συνιστώμενη δόση του CABOMETYX είναι 40 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη που χορηγείται ενδοφλεβίως είτε ως 240 mg κάθε 2 εβδομάδες είτε ως 480 mg κάθε 4 εβδομάδες. Η θεραπεία με CABOMETYX θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Η νιβολουμάμπη θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου, τη μη αποδεκτή τοξικότητα ή έως και 24 μήνες σε ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου (βλ. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για τη δοσολογία της νιβολουμάμπης). **Τροποποίηση της θεραπείας.** Για τη διαχείριση των ύπτων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου μπορεί να απαιτείται προσωρινή διακοπή της θεραπείας ή/και μείωση της δόσης της θεραπείας με CABOMETYX (βλ. Πίνακα 1). Όταν η μείωση της δόσης είναι απαραίτητη στη μονοθεραπεία, συνιστάται να μειωθεί στα 40 mg ημερησίως και κατόπιν στα 20 mg ημερησίως. Όταν το CABOMETYX χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, συνιστάται η μείωση της δόσης στα 20 mg CABOMETYX μία φορά την ημέρα και στη συνέχεια στα 20 mg κάθε δεύτερη ημέρα (ανταρξεί 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 ανεκτές τοξικότητας βαθμού 2, συνιστάται η διακοπή της δόσης. Συνιστάται η μείωση της δόσης για συμβάντα, τα οποία, εάν εμμένουν, μπορούν να καταστούν σοβαρά ή μη ανεκτά. Εάν ένας ασθενής παραλείψει μια δόση, η δόση που παραλείφθηκε δεν θα πρέπει να ληφθεί εάν απομένουν λιγότερες από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση. **Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης του CABOMETYX για ανεπιθύμητες ενέργειες. Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 1 και Βαθμού 2 που είναι ανεκτές και εύκολα αντιμετωπίσιμες. **Τροποποίησης 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 δυνατόν να αντιμετωπιστούν με μείωση δόσης ή υποστηρικτική φροντίδα. **Τροποποίησης 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 3 (εκτός από κλινικά μη σχετικές εργαστηριακές ανωμαλίες). **Τροποποίησης 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). **Τροποποίησης 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.** Αυξήσεις 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 χολερυθρίνη ≥ 2 φορές ULN. **Τροποποίησης 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 (ανταρξεί στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης). Μπορεί να επανεξεταστεί επανεκκίνηση με ένα μόνο φάρμακο ή διαδοχική επανεκκίνηση και με τα δύο φάρμακα μετά την ανάρρωση. Εάν ξεκινήσετε εκ νέου με τη νιβολουμάμπη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξύτητα.** ALT ή AST > 10 φορές ULN ή > 3 φορές ULN με ταυτόχρονη ολική χολερυθρίνη ≥ 2 φορές ULN. **Τροποποίησης θεραπείας.** Διακόψτε οριστικά το CABOMETYX και τη νιβολουμάμπη. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να εξεταστεί εάν υπάρχει υποψία αντίδρασης σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό σύστημα (ανταρξεί 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). **Συγχρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα.** Τα συγχρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυρά αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και η χρόνια χρήση συγχρησιμοποιούμενων 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 συγχρησιμοποιούμενου φαρμακευτικού προϊόντος με καθόλου ή ελάχιστο δυναμικό να επάγει ή να αναστείλει το CYP3A4. **Ειδικά πληθυσμιακά. Ηλικιωμένοι ασθενείς.** Δεν συνιστάται ειδική προσαρμογή της δόσης για τη χρήση της καβοζαντινιβής σε ηλικιωμένους (≥ 65 ετών). **Φυλή.** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την εθνικότητα (βλ. Παράγραφο 5.2). **Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.** Η καβοζαντινιβή πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η καβοζαντινιβή δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό. **Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.** Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Δεδομένου ότι μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh B), δεν μπορούν να δοθούν συστάσεις δοσολογίας. Συνιστάται στενή παρακολούθηση της συνολικής ασφάλειας σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. Παράγραφο 4.4 και 5.2). Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh C), οπότε δεν συνιστάται η χρήση της καβοζαντινιβής σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. Παράγραφο 5.2). **Ασθενείς με καρδιακή δυσλειτουργία.** Τα στοιχεία για ασθενείς με καρδιακή δυσλειτουργία είναι περιορισμένα. Δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν ειδικές συστάσεις δοσολογίας. **Παιδιατρικός πληθυσμός.** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά της καβοζαντινιβής σε παιδιά ηλικίας <18

ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης.** Το CABOMETYX προορίζεται για χρήση από το στόμα. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην θρυμματίζονται. Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να μην τρώνε τίποτα για τουλάχιστον 2 ώρες πριν έως 1 ώρα μετά τη λήψη του CABOMETYX. **4.3 Αντενδείξεις.** Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.** Καθώς τα περισσότερα συμβάντα προκύπτουν χωρίς στην πορεία της θεραπείας, ο ιατρός πρέπει να αξιολογεί σχολαστικά τον ασθενή στις πρώτες οκτώ εβδομάδες της θεραπείας για να προσδιορίσει εάν απαιτούνται τροποποιήσεις της δόσης. Συμβάντα που γενικώς έχουν πρώιμη εκδήλωση περιλαμβάνουν υπασθεσιαίμια, υποκαλιμία, θρομβοπενία, υπέρταση, σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων (PPES), πρωτεϊνουρία και γαστρεντερικά (ΓΕ) συμβάντα (κοιλιακό άλγος, φλεγμονή βλεννογόνου, δυσκοιλιότητα, διάρροια, έμετος). **Η αντιμετώπιση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτεί προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης της θεραπείας με καβοζαντινίβη (βλ. Παράγραφο 4.2).** Σε νεφροκυτταρικό καρκίνωμα μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), μειώσεις και διακοπές της δόσης λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας (ΑΕ) συνέβησαν στο 59,8% και 70%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη στη βασική κλινική δοκιμή (METEOR). Δύο μειώσεις της δόσης λόγω χρεώσεως στο 19,3% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη μείωση της δόσης ήταν 55 ημέρες, και έως την πρώτη διακοπή δόσης ήταν 38 ημέρες. Σε νεφροκυτταρικό καρκίνωμα χωρίς προηγούμενη θεραπεία, μειώσεις δόσης και διακοπές της δόσης παρατηρήθηκαν στο 46% και 73%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη στην κλινική δοκιμή (CABOSUN). Όταν η καβοζαντινίβη χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε πρώτης-γραμμής προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, μείωση της δόσης ή διακοπή της δόσης της καβοζαντινίβης λόγω ΑΕ συνέβη σε 54,1% και 73,4% των ασθενών στην κλινική δοκιμή (CA2099ER). Απαιτήθηκαν δύο μειώσεις της δόσης στο 9,4% των ασθενών. Ο μέσος χρόνος έως την πρώτη μείωση της δόσης ήταν 106 ημέρες και ως την πρώτη διακοπή της δόσης ήταν 68 ημέρες. Στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία, οι μειώσεις της δόσης και οι διακοπές δόσης συνέβησαν στο 62% και 84%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη στην κλινική δοκιμή (CELESTIAL). Δύο μειώσεις δόσεων απαιτήθηκαν στο 33% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι τη μείωση της πρώτης δόσης ήταν 38 ημέρες και μέχρι την διακοπή της πρώτης δόσης ήταν 28 ημέρες. Συνιστάται στενότερη παρακολούθηση σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. **Ηπατοτοξικότητα.** Μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας (αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης [ALT], της ασπартικής αμινοτρανσφεράσης [AST] και της χολερυθρίνης) παρατηρήθηκαν συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καβοζαντινίβη. Συνιστάται η διεξαγωγή εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST και χολερυθρίνης) πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη και η προσεκτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Για ασθενείς με επιδείνωση των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας που θεωρούνται σχετιζόμενες με τη θεραπεία με καβοζαντινίβη (δηλ. όπου δεν είναι εμφανής καμία εναλλακτική αιτία), θα πρέπει να ακολουθούνται οι συμβουλές τροποποίησης της δόσης στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2). Όταν η καβοζαντινίβη χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, έχουν αναφερθεί συχνότερα Βαθμού 3 και 4 αυξήσεις ALT και AST σε σχέση με τη μονοθεραπεία με καβοζαντινίβη σε ασθενείς με προχωρημένο RCC (βλ. Παράγραφο 4.8). Τα ηπατικά ένζυμα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες ιατρικής διαχείρισης και για τα δύο φάρμακα (βλ. Παράγραφο 4.2 και ανατρέξτε στην ΠΧΠ για τη νιβολουμάμπη). Η καβοζαντινίβη αποβάλλεται κυρίως μέσω της ηπατικής οδού. Συνιστάται στενότερη παρακολούθηση της συνολικής ασφάλειας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε επίσης παράγραφο 4.2 και 5.2). Μια υψηλότερη σχετική αναλογία ασθενών με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) εμφάνισε ηπατική εγκεφαλοπάθεια με τη θεραπεία με καβοζαντινίβη. Το CABOMETYX δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C, βλ. Παράγραφο 4.2). **Ηπατική εγκεφαλοπάθεια.** Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική εγκεφαλοπάθεια αναφέρθηκε συχνότερα στην ομάδα καβοζαντινίβης από αυτή του εικονικού φαρμάκου. Η καβοζαντινίβη έχει συσχετιστεί με διάρροια, έμετο, μειωμένη όρεξη και διαταραχές ηλεκτρολυτών. Σε ασθενείς με HCC με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία, αυτές οι μη ηπατικές επιδράσεις μπορεί να είναι παράγοντες επίπτωσης για την εξέλιξη της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. **Διατρήσεις και συρίγγια.** Σοβαρές ΓΕ διατρήσεις και συρίγγια, μερικές φορές με μοίρα έκβαση, έχουν παρατηρηθεί με την καβοζαντινίβη. Οι ασθενείς που έχουν φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (π.χ. νόσο του Crohn, ελκώδη κολίτιδα, περιτονίτιδα, 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 επούλωση) θα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά πριν αρχίσουν τη θεραπεία με καβοζαντινίβη και, στη συνέχεια, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα διατρήσεων και συρίγγιων, συμπεριλαμβανομένων των αποστημάτων και τη σήψη. Επόμενη ή επανεμφανιζόμενη διάρροια στη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να είναι παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη πρωκτικού συρίγγιου. Η καβοζαντινίβη πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν διάρροια του γαστρεντερικού συστήματος ή συρίγγιο που δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί επαρκώς. **Γαστρεντερικές (ΓΕ) διαταραχές.** Η διάρροια, η ναυτία/έμετος, η μειωμένη όρεξη και η στοματίτιδα/στοματικό άλγος ήταν μερικές από τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάντα του γαστρεντερικού (βλ. παράγραφο 4.8). Άμεση ιατρική διαχείριση, συμπεριλαμβανομένης της υποστηρικτικής φροντίδας με αντιεμετικά, αντιδιαρροϊκά ή αντιόξινα, πρέπει να εφαρμοστεί για την πρόληψη της αφυδάτωσης, των διαταραχών των ηλεκτρολυτών και της απώλειας βάρους. Η διακοπή ή μείωση της δόσης, ή η μόνιμη διακοπή της χορήγησης καβοζαντινίβης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περίπτωση επιμονών ή επαναλαμβανόμενων σημαντικών γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. Πίνακα 1). **Θρομβοεμβολικά συμβάντα.** Με την καβοζαντινίβη, έχουν παρατηρηθεί συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένων συμβάντων πνευμονικής εμβολής και αρτηριακής θρομβοεμβολής μερικές φορές θανατηφόρα. Η καβοζαντινίβη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που παρουσιάζουν κίνδυνο ή που έχουν ιστορικό αυτών των ενεργειών. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), παρατηρήθηκε πτυαία φλεβική θρόμβωση με καβοζαντινίβη, συμπεριλαμβανομένου ενός θανατηφόρου συμβάντος. Ασθενείς με ιστορικό πτυαίας φλεβικής διήθησης φάνηκε να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης πτυαίας φλεβικής θρόμβωσης. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή οποιαδήποτε άλλη κλινικά σημαντική θρομβοεμβολική επιπλοκή. **Αιμορραγία.** Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί σοβαρή αιμορραγία μερικές φορές θανατηφόρα. Οι ασθενείς που έχουν ιστορικό σοβαρής αιμορραγίας πριν από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη. Η καβοζαντινίβη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έχουν ή διατρέχουν κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκαν θανατηφόρα αιμορραγικά συμβάντα σε υψηλότερη συχνότητα με καβοζαντινίβη από το εικονικό φάρμακο. Οι παράγοντες κινδύνου 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, πτυαίας υπέρτασης και θρομβοπενίας. Η μελέτη CELESTIAL απέκλεισε ασθενείς με ταυτόχρονη αντιπηκτική αγωγή ή αντιαπηκτατικούς παράγοντες. Ασθενείς που δεν λάμβαναν θεραπεία ή με ελλιπή θεραπεία, για κίρσους με αιμορραγία ή με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας εξαιρέθηκαν επίσης από τη μελέτη αυτή. Η μελέτη της καβοζαντινίβης σε συνδυασμό με τη νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC πρώτης γραμμής (CA2099ER) απέκλεισε ασθενείς με αντιπηκτικά σε θεραπευτικές δόσεις. **Ανευρύσματα και αρτηριακή διαχωρισμός.** Η χρήση αναστολών της VEGF οδού σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να προάγει τον σχηματισμό ανευρυσμάτων ή / και αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος. **Θρομβοπενία.** Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκε θρομβοπενία και μειωμένα αιμοπετάλια. Τα επίπεδα αιμοπετάλιων πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη και η δόση να τροποποιείται ανάλογα με τη σοβαρότητα της θρομβοπενίας (βλ. Πίνακα 1). **Επιπλοκές τραυμάτων.** Με την καβοζαντινίβη έχουν παρατηρηθεί επιπλοκές τραυμάτων. Η θεραπεία με καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 28 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της οδοντιατρικής χειρουργικής επέμβασης ή των επεμβατικών οδοντιατρικών παρεμβάσεων, εάν είναι δυνατό. Η απόφαση να συνεχιστεί η θεραπεία με καβοζαντινίβη μετά τη χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να βασιστεί στην κλινική κρίση για την επαρκή επούλωση του τραύματος. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με επιπλοκές επούλωσης τραύματος που απαιτούν ιατρική παρέμβαση. **Υπέρταση.** Με

την καρβοξαντινίβη έχει παρατηρηθεί υπέρταση. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται καλά πριν από την έναρξη της καρβοξαντινίβης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοξαντινίβη όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για υπέρταση και να αντιμετωπίζονται, όπως απαιτείται, με τυπική αντιυπέρτασική θεραπεία. Στην περίπτωση έμμεσης υπέρτασης παρότι γίνεται χρήση αντιυπέρτασικών, η δόση καρβοξαντινίβης θα πρέπει να μειωθεί. Η καρβοξαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί εάν η υπέρταση είναι σοβαρή και επίμονη παρά την αντιυπέρτασική θεραπεία και τη μείωση δόσης της καρβοξαντινίβης. Σε περίπτωση υπερτασικής κρίσης, η καρβοξαντινίβη πρέπει να διακοπεί. **Οστεονέκρωση.** Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά οστεονέκρωσης της γνάθου (ΟΝΓ) με την καρβοξαντινίβη. Θα πρέπει να διεξαχθεί στοματική εξέταση πριν από την έναρξη της καρβοξαντινίβης και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοξαντινίβη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν όσον αφορά τις πρακτικές στοματικής υγιεινής. Η θεραπεία με καρβοξαντινίβη θα πρέπει να ανασταλεί τουλάχιστον 28 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση ή τις επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις, εάν είναι δυνατό. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που σχετίζονται με την ΟΝΓ, όπως διφωσφονικά. Η καρβοξαντινίβη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν ΟΝΓ. **Σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων.** Με την καρβοξαντινίβη έχει παρατηρηθεί σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων (PPES). Όταν το PPES είναι σοβαρό, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπείας με καρβοξαντινίβη. Πρέπει να γίνει ξανά έναρξη της καρβοξαντινίβης με χαμηλότερη δόση όταν το PPES επιλυθεί σε βαθμό 1. **Πρωτεϊνουρία.** Με την καρβοξαντινίβη έχει παρατηρηθεί πρωτεϊνουρία. Η πρωτεΐνη ούρων θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη θεραπεία με καρβοξαντινίβη. Η καρβοξαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρωσικό σύνδρομο. **Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας.** Έχει παρατηρηθεί σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) με την καρβοξαντινίβη. 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 καρβοξαντινίβη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με PRES. **Επιμήκυνση του διαστήματος QT.** Η καρβοξαντινίβη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT, σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά, ή σε ασθενείς με σχετική προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο, βροδικαρδία, ή διαταραχές ηλεκτρολυτών. Όταν χρησιμοποιείται η καρβοξαντινίβη, 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 υποθυρεοεισμό ή υπερθυρεοεισμό θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική πριν από την έναρξη της θεραπείας με καρβοξαντινίβη. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοξαντινίβη. Η λειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοξαντινίβη. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν δυσλειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική. **Μη φυσιολογικές τιμές βιοχημικών εργαστηριακών εξετάσεων.** Η καρβοξαντινίβη έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη φυσιολογικών τιμών ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένης της υπο- και της υπερκαλιαιμίας, της υπομαγνησιαιμίας, της υποασβεστιαίας, της υπονατρίαιμιας). Συνιστάται η παρακολούθηση των βιοχημικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοξαντινίβη και η εισαγωγή κατάλληλης θεραπείας αντικατάστασης σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική, εάν απαιτείται. Περιπτώσεις ηπατικής εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς με HCC μπορεί να αποδοθούν στην ανάπτυξη ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Η διακοπή ή η μείωση της δόσης ή η οριστική διακοπή της χορήγησης καρβοξαντινίβης θα πρέπει να εξετάζεται σε περίπτωση επιμόνων ή επαναλαμβανόμενων σημαντικών διαταραχών (βλ. Πίνακα 1). **Επαγωγείς και αναστολείς CYP3A4.** Η καρβοξαντινίβη είναι υπόστρωμα CYP3A4. Η συγχρόνηση καρβοξαντινίβης με τον ισχυρό αναστολέα CYP3A4, την κετοконаζόλη, είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση της έκθεσης καρβοξαντινίβης στο πλάσμα. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση καρβοξαντινίβης με φάρμακα που είναι ισχυροί αναστολείς CYP3A4. Η συγχρόνηση καρβοξαντινίβης με τον ισχυρό επαγωγέα CYP3A4, τη ριφαμπικίνη, είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση της έκθεσης καρβοξαντινίβης στο πλάσμα. Συνεπώς, πρέπει να αποφευχθεί η χρόνια χορήγηση των φαρμάκων που είναι ισχυροί επαγωγείς CYP3A4 με την καρβοξαντινίβη (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.5). **Υπόστρωμα P-γλυκοπρωτεΐνης.** Η καρβοξαντινίβη ήταν ένας αναστολέας ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), αλλά όχι υπόστρωμα, των δραστηριοτήτων μεταφοράς P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) σε δικατευθυντικό σύστημα προσορισμού χρησιμοποιώντας κύτταρα MDCK-MDR1. Συνεπώς η καρβοξαντινίβη μπορεί να έχει την ικανότητα να αυξάνει τις συγκεντρώσεις συγχρηγομένου υποστρώματων P-gp στο πλάσμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιηθούν όσον αφορά τη λήψη υποστρώματων P-gp (π.χ. φεζοφενάδιν, αλισκιδίνη, αμπριενέντιν, ετεζλική δαβιγτανίνη, διγοξίνη, κολχικίνη, μαρβαρόλη, ποσακοναζόλη, ρανολαζίνη, σαξαγλιπτίνη, σταγλιπτίνη, ταλινοδόλη, τολβαπτάνη) ενώ λαμβάνουν καρβοξαντινίβη (βλ. παράγραφο 4.5). **Αναστολείς MRP2.** Η χορήγηση αναστολέων MRP2 μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις των συγκεντρώσεων της καρβοξαντινίβης στο πλάσμα. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MRP2 (π.χ. κυκλοσπορίνη, εφαβιρηνή, εμτριπαβίρη) θα πρέπει να προσεγγίζεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5). **Προειδοποιήσεις που σχετίζονται με έκδοχο.** Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, με Lapp ανεπάρκεια λακτάσης ή με δυσαστορφορφή γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο. **4.8 Αντενδείξεις ενέργειας. Καρβοξαντινίβη ως μονοθεραπεία.** Περίληψη του προφίλ ασφαλείας. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον πληθυσμό RCC ($\geq 1\%$ συχνότητα) είναι το κοιλιακό άλγος, η διάρροια, η ναυτία, η υπέρταση, η εμβολία, η υπονατρίαιμια, η πνευμονική εμβολία, ο έμετος, η αφυδάτωση, η κόπωση, η εξασθένιση, η μειωμένη όρεξη, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η ζάλη, η υπομαγνησιαιμία και το σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων (PPES). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιασδήποτε συχνότητας (που εμφανίζονται σε τουλάχιστον 25% των ασθενών) στον πληθυσμό RCC περιλάμβαναν διάρροια, κόπωση, ναυτία, μειωμένη όρεξη, PPES, υπέρταση, μειωμένο βάρος, έμετο, δυσανεξία, δυσκολία στην αναπνοή, αυξημένη AST. Υπέρταση παρατηρήθηκε πιο συχνά στον πληθυσμό με RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (67%) σε σύγκριση με ασθενείς με RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (37%). Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον πληθυσμό του HCC ($\geq 1\%$ συχνότητα) είναι η ηπατική εγκεφαλοπάθεια, η εξασθένιση, η κόπωση, το PPES, η διάρροια, η υπονατρίαιμια, 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 έμετο. **Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μορφή πινάκων.** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν σε κλινικές μελέτες με καρβοξαντινίβη ως μονοθεραπεία ή αναεργήθηκαν με τη χρήση καρβοξαντινίβης μετά την κυκλοφορία της αναφέρονται στον Πίνακα 2, σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος και τη συχνότητα κατά MedDRA. Οι συχνότητες βασίζονται σε όλους τους βαθμούς και ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$) όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων (ADRs) που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ή σε χρήση μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με καρβοξαντινίβη ως μονοθεραπεία.** Λοιμώξεις και παρασιτώσεις. **Συχνές:** απόστημα. Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος: **Πολύ συχνές:** αναιμία, θρομβοπενία^a. **Συχνές:** ουδετεροπενία^a, λεμφοπενία^a. Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος. **Πολύ συχνές:** υποθυρεοειδισμός^a. Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης. **Πολύ συχνές:** μειωμένη όρεξη, υπομαγνησιαιμία^b, υποκαλιαιμία^b, υποαλβουμιναιμία^a. **Συχνές:** αφυδάτωση, υποφωσφαταιμία^a, υπονατρίαιμια^b, υποασβεστιαία^a, υπερκαλιαιμία^a, υπερχοληρυθριναιμία^a, υπεργλυκαιμία^a, υπογλυκαιμία^a. Διαταραχές του νευρικού συστήματος. **Πολύ συχνές:** δυσανεξία, κεφαλαλγία, ζάλη. **Συχνές:** περιφερική νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της αισθητικής). **Όχι συχνές:** σπασμοί. **Μη γνωστές:** αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου. **Συχνές:** εμβόες. Καρδιακές διαταραχές. **Μη γνωστές:** έμφραγμα μυοκαρδίου. Αγγειακές διαταραχές. **Πολύ συχνές:** υπέρταση^a, αιμορραγία^a. **Συχνές:** εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, φλεβική θρόμβωση, αρτηριακή θρόμβωση. **Μη γνωστές:** ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί. Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθώρακιου. **Πολύ συχνές:** δυσφωνία, δύσπνοια, βήχας. **Συχνές:** πνευμονική εμβολία. Διαταραχές του γαστρεντερικού. **Πολύ συχνές:** διάρροια^a, ναυτία, έμετος, στοματίτιδα, δυσκολία στην κατάποση, κοιλιακό άλγος^a, δυσπεψία, άλγος άνω κοιλίας. **Συχνές:** γαστρεντερική διάτρηση^a, συρίγγιο^a, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αιμορροϊδικό στοματικό άλγος, ξηροστομία, δυσφαγία, γλωσσοδυνία. **Όχι συχνές:** παγκρεατίτιδα. Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων. **Συχνές:** ηπατική εγκεφαλοπάθεια^a, χολστατική ηπατίτιδα. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού. **Πολύ συχνές:** σύνδρομο

ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων (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:** μυικοί σπασμοί, αρθραλγία. **Όχι συχνές:** οστεονέκρωση της γνάθου. Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών. **Συχνές:** πρωτεϊνουρία. Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης. **Πολύ συχνές:** κόπωση, φλεγμονή των βλεννογόνων, εξασθένιση, περιφερικό οίδημα. Παρακλινικές εξετάσεις^a. **Πολύ συχνές:** μειωμένο βάρος, αυξημένα ALT ορού, αυξημένη AST. **Συχνές:** ALP ορού αυξημένη, αυξημένη GGT, αυξημένη κρεατινίνη αίματος^a, αυξημένη αμυλάση, αυξημένη λιπάση, αυξημένη χοληστερόλη αίματος, αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος^a. Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών. **Όχι συχνές:** επιπλοκές τραύματος^b. *Βλέπε ενότητα 4.8 Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών για περαιτέρω χαρακτηρισμό. Οι ακόλουθοι όροι έχουν συνδυαστεί, προκειμένου να προκύψει η κατάλληλη κατηγοριοποίηση συχνότητας: * Μειωμένες αιματολογικές παράμετροι: Λεμφοπενία και μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων. Ουδεροπενία και μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων. Θρομβοπενία και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων. * Μειωμένες βιοχημικές παράμετροι: Υποαλβουμιναιμία και μειωμένη αλβουμίνη αίματος. Υποσβεσταιμία και μειωμένο ασβεστόιο αίματος. Υπογλυκαιμία και μειωμένη γλυκόζη αίματος. Υποκαλιαιμία και μειωμένο κάλιο αίματος. Υπομαγνησιαμία και μειωμένο μαγνήσιο αίματος. Υπονατρίαμία και μειωμένο νάτριο αίματος. Υποφωσφαταιμία και μειωμένος φώσφορος αίματος. * Αυξημένες βιοχημικές παράμετροι: Αυξημένη χοληστερόλη αίματος και υπερχοληστερολαιμία. Υπερχοληθριναιμία και αυξημένη χοληρυθρίνη αίματος. Υπεργλυκαιμία και αυξημένη γλυκόζη αίματος. Υποθυρεοειδισμός και αυξημένη ορμόνη διέγερσης του θυρεοειδούς στο αίμα. Υπερκαλιαιμία και αυξημένο κάλιο αίματος. Αυξημένα τριγλυκερίδια και Υπερτριγλυκεριδαίμια, * Κοιλιακό άλγος, κοιλιακή δυσφορία, κοιλιακό άλγος στην άνω κοιλία και κοιλιακό άλγος στην κάτω κοιλία. * Υπέρταση και αυξημένη αρτηριακή πίεση. * Διαταραγμένη επούλωση και επιπλοκή στο σημείο τομής. **Η καβοζαντινίβη σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε πρώτης-γραμμής προχωρημένο RCC. Περίληψη του προφίλ ασφαλείας.** Όταν η καβοζαντινίβη χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης πριν από την έναρξη της θεραπείας. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το προφίλ ασφαλείας της μονοθεραπείας με νιβολουμάμπη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης. Στο σύνολο δεδομένων της καβοζαντινίβης 40 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη 240 mg κάθε δύο εβδομάδες στο RCC (n=320), με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 16 μηνών, οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 1% επίπτωση) ήταν διάρροια, πνευμονίτιδα, πνευμονική εμβολή, πνευμονία, υπονατρίαμία, πυρεξία, ανεπάρκεια των επινεφριδίων, έμετος, αφυδάτωση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 25%) ήταν διάρροια, κόπωση, σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων, στοματίτιδα, μυοσκελετικός πόνος, υπέρταση, εξάνθημα, υποθυρεοειδισμός, μείωση όρεξης, ναυτία, κοιλιακό άλγος. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιες έως μέτριες (Βαθμός 1 ή 2). **Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών.** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν στην κλινική μελέτη της καβοζαντινίβης σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη αναφέρονται στον Πίνακα 3, σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος και τη συχνότητα κατά MedDRA. Οι συχνότητες βασίζονται σε όλους τους βαθμούς και ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10) ή όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες με καβοζαντινίβη σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη.** Λοιμώξεις και παρασιτώσεις. **Πολύ συχνές:** λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. **Συχνές:** πνευμονία. Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος. **Συχνές:** ηωσινοφιλία. Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος. **Συχνές:** υπερευαίσθησία (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης). **Όχι συχνές:** σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση υπερευαίσθησίας. Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος. **Πολύ συχνές:** υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός. **Συχνές:** επινεφριδιακή ανεπάρκεια. **Όχι συχνές:** υποφωσφιδα, 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 εγκεφαλίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, μυασθενικό σύνδρομο. Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου. **Όχι συχνές:** εμβοές. Οφθαλμικές διαταραχές. **Συχνές:** ξηροφθαλμία, θαμπή 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:** δυσπνοία, δύσπνοια, βήχας. **Συχνές:** πνευμονίτιδα, πνευμονική εμβολή, επίσταξη, υπεζωκοτική συλλογή. Διαταραχές του γαστρεντερικού. **Πολύ συχνές:** διάρροια, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία. **Συχνές:** κοιλίτιδα, γαστρίτιδα, άλγος του στόματος/εξηροστομία, αιμορροΐδες. **Όχι συχνές:** παγκρεατίτιδα, διάρρηση λεπτού εντέρου, γλωσσοδυνία. Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων. **Συχνές:** ηπατίτιδα. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού. **Πολύ συχνές:** σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας 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:** μυοπάθεια, 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^a. **Πολύ συχνές:** αυξημένη ALT, αυξημένη AST, υποφωσφαταιμία, υποσβεσταιμία, υπομαγνησιαμία, υπονατρίαμία, υπεργλυκαιμία, λεμφοπενία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αυξημένη λιπάση, αυξημένη αμυλάση, θρομβοπενία, αυξημένη κρεατινίνη, αναιμία, λευκοπενία, υπερκαλιαιμία, ουδεροπενία, υπερασβεσταιμία, υπογλυκαιμία, υποκαλιαιμία, αυξημένη ολική χοληρυθρίνη, υπερμαγνησιαμία, υπερατρίαμία, μειωμένο σωματικό βάρος. **Συχνές:** αυξημένη χοληστερόλη αίματος, υπερτριγλυκεριδαίμια. Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 μπορεί να μην αποδίδονται πλήρως μόνο στην καβοζαντινίβη, αλλά ενδέχεται να εμπλεκούνται η συνεισφορά της υποκείμενης νόσου ή από τη νιβολουμάμπη που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό. * Η θρόμβωση είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει θρόμβωση της πυλαίας φλέβας, θρόμβωση της πνευμονικής φλέβας, πνευμονική θρόμβωση, αορτική θρόμβωση, αρτηριακή θρόμβωση, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, θρόμβωση της πνευμονικής φλέβας, θρόμβωση της κοίτης φλέβας, φλεβική θρόμβωση, φλεβική θρόμβωση άκρου. * Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες περιπτώσεις. * Το εξάνθημα είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει τη δερματίτιδα, την ομοιάζουσα με ακμή δερματίτιδα, την πομφολυγώδη δερματίτιδα, το αποφολιδτικό εξάνθημα, το ερυθρηματώδες εξάνθημα, το θυλακικό εξάνθημα, το κηλιδώδες εξάνθημα, το κηλιδωβατιδώδες εξάνθημα, το βλατιδώδες εξάνθημα, το κνηστώδες 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 αυχεναλγία, το άλγος στα άκρα, το άλγος σπονδυλικής στήλης. * Οι συχνότητες των εργαστηριακών όρων αντιπροσωπεύουν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν επιδείνωση στις εργαστηριακές μετρήσεις σε σχέση με την έναρξη της μελέτης με εξαίρεση το μειωμένο σωματικό βάρος, την αυξημένη χοληστερόλη αίματος και την υπερτριγλυκεριδαίμια. **Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.** Τα δεδομένα για διαφορετικές αντιδράσεις βασίζονται σε ασθενείς που ελάμβαναν CABOMETYX 60 mg μία φορά ημερησίως από το στόμα ως μονοθεραπεία στις βασικές μελέτες στο RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF και σε RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία και στο HCC μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία ή σε ασθενείς που έλαβαν CABOMETYX 40 mg μία φορά ημερησίως από το στόμα σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε πρώτης-γραμμής προχωρημένο RCC (παράγραφος 5.1). **Γαστρεντερική (ΓΕ) διάτρηση (βλ. παράγραφο 4.4).** Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), αναφέρθηκαν ΓΕ διατρήσεις στο 0,9% (3/331) των ασθενών με RCC που ελάμβαναν 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 ελάμβαναν 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 βαθμού 3, δύο συμβάντα ήταν βαθμού 4 και ένα συμβάν ήταν βαθμού 5 (θανατηφόρο). Στο κλινικό πρόγραμμα της καβοζαντινίβης εκδηλώθηκαν θανατηφόρες

διατρήσεις. Ηπατική εγκεφαλοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4). Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική εγκεφαλοπάθεια (ηπατική εγκεφαλοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια, υπεραμμωνιαμική εγκεφαλοπάθεια) αναφέρθηκε στο 5,6% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (26/467). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν σε ποσοστό 2,8% και ένα συμβάν (0,2%) Βαθμού 5. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 5,9 εβδομάδες. Δεν αναφέρθηκαν πεπιπτώσεις ηπατικής εγκεφαλοπάθειας στις μελέτες RCC (METEOR, CABOSUN και CA2099ER). Διάρροια (βλ. παράγραφο 4.4). Στη μελέτη RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), η διάρροια αναφέρθηκε στο 74% των ασθενών με RCC που έλαβαν καβοζαντινίβη (245/331). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 11%. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 4,9 εβδομάδες. Στη μελέτη RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), η διάρροια αναφέρθηκε στο 73% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (57/78). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 10%. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η διάρροια αναφέρθηκε στο 54% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (251/467). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 9,9%. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης όλων των συμβάντων ήταν 4,1 εβδομάδες. Η διάρροια οδήγησε σε τροποποιήσεις δόσης, 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 ελάμβαναν καβοζαντινίβη και περιλάμβαναν πρωκτικά συρίγγια στο 0,6% (2/331) των ασθενών που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Ένα συμβάν ήταν Βαθμού 3 και τα υπόλοιπα ήταν Βαθμού 2. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 30,3 εβδομάδες. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), δεν αναφέρθηκαν πεπιπτώσεις 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 εμφάνισης 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 (Βαθμός ≥ 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 $\geq$ Βαθμού 3 ήταν στο 1,9% (6/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία. Θανατηφόρες αιμορραγίες εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα για την καβοζαντινίβη. Σύνδρομο σπλάγχνας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά PRES στις μελέτες METEOR ή CABOSUN ή CA2099ER ή CELESTIAL, όμως έχει αναφερθεί PRES σπάνια σε άλλες κλινικές δοκιμές (σε 2/4872 άτομα, 0,04%). Αυξημένα ηπατικά ένζυμα κατά τη χορήγηση της καβοζαντινίβης σε συνδυασμό με 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). Μεταξύ των 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 8 ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη και νιβολουμάμπη μαζί. Υποθυρεοειδισμός. Στη μελέτη στο RCC μετά από προηγούμενη στοχευόμενη θεραπεία με VEGF (METEOR), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 21% (68/331). Στη μελέτη RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 23% (18/78) σε ασθενείς με RCC που έλαβαν θεραπεία με καβοζαντινίβη. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 8,1% (38/467) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καβοζαντινίβη και τα συμβάντα Βαθμού 3 σε 0,4% (2/467). Σε συνδυασμό με 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. ΚΑΘΩΣ 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 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΗΤΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

4 CABO-A/ ΣΕΠ 2020

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

Δ.Τ.Φ.: 22/12/2020

CABOMETYX 20MG Τ.Π.: 4755,63€
CABOMETYX 40MG Τ.Π.: 4755,63€
CABOMETYX 60MG Τ.Π.: 4755,63€

 **IPSEN**
Innovation for patient care

IPSEN MON. ΕΠΕ
ΑΓΙΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ 63 174 56 ΑΛΙΜΟΣ, ΑΘΗΝΑ
ΤΗΛ.: 210 9843324, 210 9858930, FAX: 210 9887911
E-mail: ipsenepe@ipsen.com, <http://www.ipsen.gr>
Τηλέφωνα φαρμακοεπαγρύπνησης: 210 9843324, 210 9858930

ERLEADA® Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος



Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας.

Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Erleada 60 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΗΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 60 mg apalutamide. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο). Ελαφρώς κτρινωπό προς γκρι/σκούρα, επιμήκη, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (16,7 mm μήκος x 8,7 mm πλάτος), με χαραγμένη την ενδειξη «AR 60» στη μία πλευρά. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Erleada ενδείκνυται: • για τη θεραπεία του μη μεταστατικού, ανθεκτικού στον αναστομέα καρκίνου του προστάτη (nm-CRPC) σε ενήλικους άνδρες, οι οποίοι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν μεταστατικό νόσο. • σε ενήλικους άνδρες για τη θεραπεία του μεταστατικού, ορμονοαπορροφούμενου καρκίνου του προστάτη (mHSPC) σε συνδυασμό με θεραπεία στήριξης ανδρικών (ADT). **Αντενδείξεις:** Υπερσυστροφή στην δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα όργανα. Γνωστικές, που είναι ή ενδέχεται να μείνουν έγκυες. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** **Επιληπτικές κρίσεις:** Το Erleada δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή άλλων προδιαθεσικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων μεταξύ άλλων υποκειμένου εγκεφαλικού τραυματισμού, πρόσφατου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (έντός ενός έτους), πρόσφατων όγκων εγκεφάλου ή εγκεφαλικών μεταστάσεων. Εάν παρουσιαστεί επιληπτική κρίση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Erleada, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί άμεσα. Ο κίνδυνος για επιληπτικές κρίσεις ενδέχεται να είναι αυξημένος σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μειώνουν τον ρυθμό των επιληπτικών κρίσεων. Σε δύο τυχαποιημένες μελέτες (SPARTAN και TITAN), επιληπτικές κρίσεις εμφανίστηκαν στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν apalutamide και στο 0,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Σε αυτές τις κλινικές μελέτες αποκλείστηκε η συμμετοχή ασθενών με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή προδιαθεσικών παραγόντων για επιληπτικές κρίσεις. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία στην επί του χρόνου χορήγηση Erleada σε ασθενείς που εμφανίζουν επιληπτική κρίση. **Πτώσεις και κατάγματα:** Πτώσεις και κατάγματα σημειώθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν apalutamide (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται σχετικά με τον κίνδυνο για πτώσεις και κατάγματα πριν την έναρξη της Erleada και η παρακολούθηση και η διαχείριση τους θα πρέπει να συνεχίζεται σύμφωνα με τις καθιερωμένες συστάσεις θεραπείας και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης παραγόντων στόχευσης των οστών. **Ισχαιμική καρδιοπάθεια και ισχαιμικές διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου:** Ισχαιμική καρδιοπάθεια και ισχαιμικές διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένων συμβάντων που οδήγησαν σε θάνατο, εμφανίστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με apalutamide (βλ. παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν παραγόντες κινδύνου καρδιακής / ισχαιμικής αγγειακής εγκεφαλικής νόσου. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ισχαιμικής καρδιοπάθειας και ισχαιμικών διαταραχών των αγγείων του εγκεφάλου. Η διαχείριση παραγόντων κινδύνου, όπως η υπέρταση, ο διαβήτης ή η δυσλιπιδαιμία θα πρέπει να βελτιστοποιείται σύμφωνα με την καθιερωμένη φροντίδα. **Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:** Το apalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγής ενζύμων και μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητας πολλών φαρμακευτικών προϊόντων ευρέως χρήσεως. Συνεπώς, θα πρέπει να γίνεται επανεξέταση των συγχρησιμοποιούμενων φαρμακευτικών προϊόντων κατά την έναρξη της θεραπείας με apalutamide. Η ταυτόχρονη χρήση του apalutamide με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολή υποδομολόγων πολλών μεταβολικών ενζύμων ή μεταφορών θα πρέπει γενικά να αποφευχθεί εάν η θεραπευτική της δράση είναι μεγάλης σημασίας για τον ασθενή και δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν εύκολα προσαρμογές της δόσης. Βάσει της παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας ή των συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Η συγχρηγοίηση του apalutamide με βαρφαρίνη και κομμηρόνη αντισπασμωδικά θα πρέπει να αποφευχθεί. Εάν το Erleada συγχρηγοίεται με ένα αντισπασμωδικό που μεταβολίζεται από το CYP2C9 (όπως η βαρφαρίνη ή η ασονουκαρίνη), θα πρέπει επιπροσθέτως να παρακολουθείται ο Διεθνής Κανονικοποιημένος Λόγος (INR). **Πρόσφατη καρδιαγγειακή νόσος:** Ασθενείς με κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή νόσο κατά τους τελευταίους 6 μήνες, συμπεριλαμβανομένης της αθηροσκλήρωσης, σπληνίτιδας, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, της συμπτωματικής ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας, των αρτηριακών ή φλεβικών θρομβωτικών επεισοδίων (π.χ., πνευμονική εμβολή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συμπεριλαμβανομένων των παθολογικών ισχαιμικών επεισοδίων) ή των κλινικά σημαντικών κοιλιακών αρρυθμιών αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια του apalutamide σε αυτούς τους ασθενείς. Εάν το Erleada συνταγογραφηθεί, οι ασθενείς με κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή νόσο θα πρέπει να παρακολουθούνται για παραγόντες κινδύνου όπως υπερτασική αρτηρία, υπερηλικιωτικότητα ή άλλες καρδιομεταβολικές διαταραχές (βλ. παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για αυτές τις καταστάσεις, εφόσον απαιτείται, μετά την έναρξη της Erleada, σύμφωνα με τις καθιερωμένες συστάσεις θεραπείας. **Η θεραπεία στήριξης ανδρικών μπορεί να παραιτείται το διάστημα QT.** Σε ασθενείς με ιστορικό ή παραγόντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT, καθώς και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία ενδέχεται να παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. QT, οι οποίοι θα πρέπει να αξιολογούν την αναλογία οφθαλμο-κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας εμφάνισης κοιλιακής ταχυκαρδίας ιδίου ρυθμού (Torsade de pointes) πριν την έναρξη της Erleada. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Περίληψη του προφίλ ασφαλείας: Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κόπωση (26%), δερματικό εξάνθημα (26%) που οφείλεται βαθμού και 6ης βαθμού 3 ή 4, υπέρταση (22%), εξήληξη (18%), αφαίρεση (17%), διάρροια (16%), πτώση (13%) και μείωση σωματικού βάρους (13%). Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κατάγματα (11%) και υποθυρεοειδισμό (8%). **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) και μη γνωστές (η συχνότητα εμφάνισης δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώθηκαν σε κλινικές μελέτες	
Κατηγορία/Όργανο Σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια και συχνότητα εμφάνισης*
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	συχνές υποθυρεοειδισμό*
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	πολύ συχνές μειωμένη όρεξη συχνές υπερηλικιωτικότητα, υπερηλικιωτικότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	συχνές δυσανεξία, ισχαιμικές διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου*
Καρδιακές διαταραχές	όχι συχνές επιληπτική κρίση* (βλ. παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση)
	συχνές ισχαιμική καρδιοπάθεια*
Αγγειακές διαταραχές	μη γνωστές: παράταση του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση)
	πολύ συχνές: εξήληξη, υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	πολύ συχνές: διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	πολύ συχνές: δερματικό εξάνθημα*, συχνές: κνησμός, ελκυσία μη γνωστές: τοξική επιδερμική νεκρόλυση*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	πολύ συχνές: κατάγματα*, αρθραλγία συχνές: μυϊκός πόνος*

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πολύ συχνές: κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις	πολύ συχνές: μειωμένο σωματικό βάρος
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	πολύ συχνές: πτώση

* Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται βασίζονται στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο των κλινικών μελετών

* Περιλαμβάνεται υποθυρεοειδισμός, αυξημένα επίπεδα θυρεοειδοτρόπου ορμόνης στο αίμα, μειωμένη θυρεοειδή, αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, μειωμένη ελεύθερη θυροξίνη, μειωμένη τριιωθυρονίνη

* Περιλαμβάνεται παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αρτηριοσκλήρωση καρτιτίδας, στένωση καρτιτίδας, ημipάρηση, θρομβωτικό έμφρακτο, θρομβωτικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θρομβωτικό εγκεφαλικό έμφρακτο, αγγειακό εγκεφαλοπάθεια, έμφρακτο παρεγκεφαλιού, εγκεφαλικό έμφρακτο και εγκεφαλική ισχαιμία

* Περιλαμβάνει δόγκωμα της γλώσσας

* Περιλαμβάνουν σπληνίτιδα, ασπληνική σπληνίτιδα, έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας, στένωση στεφανιαίας αρτηρίας, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, αρτηριοσκλήρωση στεφανιαίας αρτηρίας, δομησιάζ κοιλώσεως μη φυσιολογική, αυξημένη τροπονίνη, ισχαιμία του μυοκαρδίου

* Βλέπε «Δερματικό εξάνθημα» στην ενότητα «Περίληψη επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών»

* Ανεπιθύμητη ενέργεια μετά την κυκλοφορία

* Περιλαμβάνονται κατάγματα πλευρών, κατάγμα οσφυϊκού σπονδύλου, συμπτωτικό κατάγμα σπονδυλικής στήλης, κατάγμα σπονδυλικής στήλης, κατάγμα άκρου ποδός, κατάγμα ισχίου, κατάγμα βραχιονίου οστού, κατάγμα θωρακικού σπονδύλου, κατάγμα άνω άκρου, κατάγμα κροτού οστού, κατάγμα άκρου χείρας, κατάγμα ηβικού οστού, κατάγμα κτύλης, κατάγμα σπονδυλικής στήλης, συμπτωτικό κατάγμα, κατάγμα πλευρικού χόνδρου, κατάγμα οστών του προσώπου, κατάγμα κάτω άκρου, οστεοπορωτικό κατάγμα, κατάγμα καρπού, οσσοπατικό κατάγμα, κατάγμα περόνης, κατάγμα κόκκυγα, κατάγμα πέλους, κατάγμα κερκίδας, κατάγμα ποδιού, κατάγμα, κατάγμα από υπερβολική επιβάρυνση, μετατραυματικό κατάγμα, κατάγμα αγγειακού σπονδύλου, κατάγμα του αυχένα του μηριαίου οστού, κατάγμα κνήμης. Βλέπε παρακάτω.

Περίληψη επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών. Δερματικό εξάνθημα: Το δερματικό εξάνθημα που σχετίζεται με το apalutamide περιγράφηκε συνήθως ως κηλιδώδες ή κηλιδωβαθιδώδες. Στο δερματικό εξάνθημα περιλαμβάνεται εξάνθημα, κηλιδωβαθιδώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, κνίδωση, κορημώδες εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, επιπεφυκίτιδα, πολυμορφο ερύθημα, βλατιδωδές εξάνθημα, αποφύσωση δέρματος, εξάνθημα γεννητικών οργάνων, ερυθριματώδες εξάνθημα, σπογγίτιδα, φαρμακευτικό εξάνθημα, σπογγίτιδα, έκζεμα, φυκτακτώδες εξάνθημα, φυκτακτώδες, βλατίδες, πεμφγοειδές, διάβρωση του δέρματος, δερματίτιδα και κυστίδιο εξάνθημα. Ανεπιθύμητες ενέργειες δερματικού εξάνθηματος αναφέρθηκαν στο 26% των ασθενών που έλαβαν apalutamide. Βαθμού 3 δερματικό εξάνθημα (ορίστηκαν ως εκείνα που καλύπτον > 30% της επιφάνειας σώματος [BSA]) αναφέρθηκαν με τη θεραπεία με apalutamide στο 6% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση δερματικού εξάνθηματος ήταν 83 ημέρες. Στο 78% των ασθενών το εξάνθημα επερίσχε, με διάμεσο χρόνο έως την αποχώρηση 78 ημερών. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν περιλαμβάνονταν τοπικά κορτικοστεροειδή, από στόματος αντισπασμωδικά και το 19% των ασθενών έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή. Στους ασθενείς με δερματικό εξάνθημα, η δόση του apalutamide στο 28% των ασθενών και ελαττώθηκε στο 14% των ασθενών. Το δερματικό εξάνθημα επανομαρτήθηκε στο 59% των ασθενών στους οποίους πραγματοποιήθηκε προουπρη διακοπή της δόσης. Το δερματικό εξάνθημα οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας με apalutamide στο 7% των ασθενών που εμφάνισαν δερματικό εξάνθημα. **Πτώσεις και κατάγματα:** Στη μελέτη ARN-509-003, κατάγμα αναφέρθηκε στο 11,7% των ασθενών που έλαβαν apalutamide και στο 6,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Όμοιοι ασθενείς είχαν πτώση μέσα σε διάστημα 7 ημερών πριν από το κατάγμα και στις δύο ομάδες: θεραπείας, Πτώσεις αναφέρθηκαν στο 15,6% των ασθενών που έλαβαν apalutamide, έναντι 9,0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. (βλ. παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **Ισχαιμική καρδιοπάθεια και ισχαιμικές διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου:** Σε μία τυχαποιημένη μελέτη (SPARTAN) σε ασθενείς με nm-CRPC, ισχαιμική καρδιοπάθεια εμφανίστηκε στο 4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με apalutamide και στο 3% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε μία τυχαποιημένη μελέτη (TITAN) σε ασθενείς με mHSPC, ισχαιμική καρδιοπάθεια εμφανίστηκε στο 4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με apalutamide και στο 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Συνολικά, στις μελέτες SPARTAN και TITAN, 6 ασθενείς (0,5%) που έλαβαν apalutamide και 2 ασθενείς (0,2%) που έλαβαν εικονικό φάρμακο απεβίωσαν λόγω ισχαιμικής καρδιοπάθειας (βλ. παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Στη μελέτη SPARTAN, με μία δόση έκδοσης 32,9 μg/ημέρα για το apalutamide και 11,5 μg/ημέρα για το εικονικό φάρμακο, ισχαιμικές διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου εμφανίστηκαν στο 4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με apalutamide και στο 1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παραπάνω). Στη μελέτη TITAN, ισχαιμικές διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου εμφανίστηκαν σε παρόμοια αναλογία στην ασθενή αυτή ομάδα: το apalutamide (1,5%) και τον εικονικό φάρμακο (1,5%). Συνολικά, στις μελέτες SPARTAN και TITAN, 2 ασθενείς (0,2%) που έλαβαν apalutamide και κανένας από τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο απεβίωσαν λόγω ισχαιμικής διαταραχής των αγγείων του εγκεφάλου. (βλ. παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **Υποθυρεοειδισμός:** Υποθυρεοειδισμός αναφέρθηκε στο 8% των ασθενών που έλαβαν apalutamide και στο 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με βάση τις αξιολογήσεις της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) από 4 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4. Υποθυρεοειδισμός εμφανίστηκε στο 30% των ασθενών που λαμβάνουν ήδη θεραπεία υποκατάστασης του θυρεοειδούς στο σκελός του apalutamide και στο 3% των ασθενών στο σκελός του εικονικού φαρμάκου. Στους ασθενείς που δεν λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης του θυρεοειδούς, υποθυρεοειδισμός εμφανίστηκε στο 7% των ασθενών που έλαβαν apalutamide και στο 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Όταν ενδείκνυται κλινικά, πρέπει να ξεκινά θεραπεία υποκατάστασης του θυρεοειδούς ή να προσαρμόζεται η δόση της. **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 οφθαλμο-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργάνου Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: +30 21 3240380/337, fax: +30 2106549585, Ιστοτόπος: <http://www.efa.gr>

ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Βέλγιο. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/18/1342/001. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Ιανουαρίου 2019. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 10 Ιουνίου 2021. Απομαρτυρίες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ / TIMES

Περιεκτικότητα	Συσκευασία	Νοσοκομειακή Τιμή	Λισιακή Τιμή
EC TAB 60MG/TAB	8x112 δισκία σε blisters PVC/PC/PE/alu	2.597,08 €	3.130,69 €

Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε επικοινωνήστε με την εταιρεία Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Ε.Α., Α. Εφραίμ 66, 151 21 Πεύκη, τηλ. 210 8090000.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ KEYTRUDA 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Ένα φιαλίδιο των 4 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 100 mg rembolizumab. Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg rembolizumab. Το rembolizumab είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά την προγραμματισμένη κυτταρική ανασυνδυασμένη (PD-1) (IgG4/ισότυπος κάππα με σταθεροποιητική αλλαγή της αλληλογίας στην περιοχή Fc) το οποίο παράγεται σε κύτταρα ωθητικής Κινέζικης κριτίου (Chinese hamster) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Για την πλήρη κατάλογη των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Διαλύει έως ελαφρώς ιριόζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, με pH 5,2 – 5,8. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Ινφλιξιμασίδη Προκειμένου να βελτιωθεί η ινφλιξιμασίδη των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρόμοιου του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. Αξιολόγηση της έκφρασης του PD-L1 Κατά την αξιολόγηση της έκφρασης του PD-L1 του όγκου, είναι σημαντικό να επιλεγεί μία καλώς επικυρωμένη και ισχυρή μεθοδολογία ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι ψευδώς αρνητικοί ή οι ψευδώς θετικοί προσδιορισμοί. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιβιωματικές ενέργειες Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιβιωματικές ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών και θανατηφόρων περιστάσεων, έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το rembolizumab. Οι περισσότερες, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιβιωματικές 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 αντιβιωματικές ενέργειες έχουν επίσης εμφανιστεί κατά την τελευταία δόση του rembolizumab. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιβιωματικές ενέργειες που επηρεάζουν περισσότερο από ένα οργανικό σύστημα, μπορούν να εμφανιστούν ταυτόχρονα. Για πιθανολογούμενες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιβιωματικές ενέργειες, θα πρέπει να διασφαλιστεί η επαρκής αξιολόγηση ώστε να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία ή να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Με βάση τη σοβαρότητα της αντιβιωματικής ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση του rembolizumab και χορήγηση κορτικοστεροειδών. Με τη βελτίωση σε Βαθμό ≤ 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 αντιβιωματικές ενέργειες, δεν μπορούσαν να ελεγχθούν με τη χρήση κορτικοστεροειδών, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης άλλων συστημάτων ανοσοκατασταλτών. Επανεναρξη του rembolizumab μπορεί να γίνει εντός 12 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση του KEYTRUDA, εφόσον η αντιβιωματική ενέργεια υποχωρήσει σε Βαθμό ≤ 1 και η δόση του κορτικοστεροειδούς έχει μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα. Το rembolizumab θα πρέπει να διακοπεί οριστικά σε οποιαδήποτε Βαθμό 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό αντιβιωματική ενέργεια που επανεμφανιστεί καθώς και σε οποιαδήποτε Βαθμό 4 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό τοξικό αποτέλεσμα αντιβιωματική ενέργεια, εξαιρουμένων των ενδοκρινολογικών, οι οποίες ελέγχονται με ορόνες υποκατάστασης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Σχετιζόμενη 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 συμβατά Βαθμό ≥ 2 , (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση), θα πρέπει να γίνει παύση του rembolizumab σε Βαθμό 2 πνευμονίτιδα και οριστική διακοπή του σε Βαθμό 3, Βαθμό 4 ή σε υποτροπιάζουσα Βαθμό 2 πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2). Σχετιζόμενη 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 συμβατά Βαθμό ≥ 2 (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση), θα πρέπει να γίνει παύση του rembolizumab σε Βαθμό 2 ή Βαθμό 3 κολίτιδα και οριστική διακοπή του σε Βαθμό 4 ή σε υποτροπιάζουσα Βαθμό 3 κολίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2). Ο πιθανός κίνδυνος διάρρηξης του γαστρεντερικού σωλήνα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Σχετιζόμενη 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 Βαθμό 2 συμβατά] και 1-2 mg/kg/ημερησίως [σε Βαθμό ≥ 3 συμβατά]) πρεδνιζόνης 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). Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφροπάθεια Έχει αναφερθεί νεφροπάθεια 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 συμβατά Βαθμό ≥ 2 (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως πρεδνιζόνης 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 Βαθμό 2 και οριστική διακοπή του σε Βαθμό 3 ή σε Βαθμό 4 νεφροπάθεια (βλ. παράγραφο 4.2). Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές ενδοκρινολογικές με την αγωγή με rembolizumab, συμπεριλαμβανομένης της επιπνεφριδιακής ανεπάρκειας, της υποθυρεοειδούς, του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1, της διαβητικής ketoacidosis, του υποθυρεοειδισμού και του υπερθυρεοειδισμού. Μακροχρόνια θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μπορεί να είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές. Έχει αναφερθεί επιπνεφριδιακή ανεπάρκεια (πρωτοπαθής και δευτεροπαθής) σε ασθενείς που λαμβάνουν rembolizumab. Έχει αναφερθεί επίσης υποθυρεοειδισμός σε ασθενείς που λαμβάνουν rembolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα επιπνεφριδιακής ανεπάρκειας και υποθυρεοειδούς (συμπεριλαμβανομένου του υποποπασμάτου) και να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Θα πρέπει να γίνεται χορήγηση κορτικοστεροειδών για τη θεραπεία της επιπνεφριδιακής ανεπάρκειας καθώς και άλλων ορμονικών υποκατάστασης όπως ενδείκνυται κλινικά. Παύση του rembolizumab θα πρέπει να γίνει σε Βαθμό 2 επιπνεφριδιακή ανεπάρκεια ή σε υποθυρεοειδισμό μέχρι να επιτευχθεί έλεγχος του συμβατάς με ορμονική υποκατάσταση. Παύση ή διακοπή του rembolizumab θα πρέπει να γίνει σε Βαθμό 3 ή 4 επιπνεφριδιακή ανεπάρκεια ή συμπτωματική υποθυρεοειδισμός. 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 ketoacidosis, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν rembolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για υπερηλυκαμία ή άλλα σημεία και συμπτώματα διαβήτη. Θα πρέπει να γίνει χορήγηση ινσουλίνης σε διαβήτη τύπου 1 και να γίνει παύση του rembolizumab σε περιπτώσεις διαβήτη τύπου 1 που σχετίζονται με Βαθμό ≥ 3 υπερηλυκαμία ή ketoacidosis μέχρι να επιτευχθεί μεταβολικός έλεγχος (βλ. παράγραφο 4.2). Έχουν αναφερθεί διαταραχές του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένου 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 πλακωδίων κυττάρων (HNSCC), που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία ακτινοβολίας. 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 χωρίς τη διακοπή της αγωγής και χωρίς τη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά. Θα πρέπει να γίνει παύση του rembolizumab σε υπερθυρεοειδισμό Βαθμό ≥ 3 μέχρι τη βελτίωση του σε Βαθμό ≤ 1 . Η λειτουργία του θυρεοειδούς και τα επίπεδα των ορμονών θα πρέπει να ελέγχονται ώστε να εξασφαλιστεί η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση. Σε ασθενείς με Βαθμό 3 ή Βαθμό 4 ενδοκρινολογικές που βελτιώνονται σε Βαθμό 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. Αλλιώς θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιβιωματικές 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 αντιβιωματικής ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση του rembolizumab σε Βαθμό 3 δερματικές αντιδράσεις μέχρι την υποχώρησή τους σε Βαθμό ≤ 1 ή οριστική διακοπή σε Βαθμό 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 περιπτώσεις 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 η 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 εμφανιστεί στο παρελθόν μία σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή αντιβιωματική δερματική αντίδραση κατά τη λήψη προηγούμενης θεραπείας με άλλους ανοσοεπιθετικούς αντικαρκινικούς παράγοντες. Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιβιωματικές ενέργειες Οι ακόλουθες επιπρόσθετες κλινικές σημαντικές, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιβιωματικές ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ή κατά τη χρήση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία: ροειδοίτιδα, αρθρίτιδα, μυοσίτιδα, μυοκαρδίτιδα, παγκρεατίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, μυασθενικό σύνδρομο, αιμοκλητική αναιμία, σαρκοειδίτιδα, εγκεφαλίτιδα, μυελίτιδα, αγγειίτιδα, σκληρυντική χολαγγειίτιδα και γαστρίτιδα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Με βάση τη σοβαρότητα ή τον τύπο της αντιβιωματικής ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση του rembolizumab σε Βαθμό 2 ή Βαθμό 3 συμβατά και χορήγηση κορτικοστεροειδών. Μπορεί να γίνει επανεναρξη του rembolizumab εντός 12 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση του KEYTRUDA, εφόσον η αντιβιωματική ενέργεια υποχωρήσει σε Βαθμό ≤ 1 και η δόση του κορτικοστεροειδούς έχει μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα. Το rembolizumab πρέπει να διακοπεί οριστικά σε οποιαδήποτε Βαθμό 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό αντιβιωματική ενέργεια που επανεμφανιστεί καθώς και σε οποιαδήποτε Βαθμό 4 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό αντιβιωματική ενέργεια. Το rembolizumab θα πρέπει να διακοπεί οριστικά σε Βαθμό 3 ή 4 μυοκαρδίτιδα, εγκεφαλίτιδα ή σύνδρομο Guillain-Barré (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Σχετιζόμενες με μεταμόσχευση αντιβιωματικές ενέργειες Απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου Στη φάση που έπεται της χορήγησης οδίας κυκλοφορίας αναφέρθηκε απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολέα PD-1. Η θεραπεία με rembolizumab μπορεί να αυτήσει τον κίνδυνο απόρριψης του μοσχεύματος οργάνου στους αποδέκτες μοσχευμάτων. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να εξετάζεται η σχέση οφέλους της θεραπείας με rembolizumab έναντι του κινδύνου πιθανής απόρριψης του οργάνου. Επιπλοκές της αλλογενούς Μεταμόσχευσης Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων (HCT) Αλλογενής HCT μετά από αγωγή με rembolizumab Περιπτώσεις νόσου αντίδρασης του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GVHD) και φλεβοπαρορραγικής ηπατοπάθειας (VOD) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL) που υποβάλλονται σε αλλογενή HCT μετά από προηγούμενη έκθεση σε rembolizumab. Έως όσον καταστούν διαθέσιμα περισσότερα δεδομένα, θα πρέπει να διενεργείται προσεκτική εξέταση των ενδεχόμενων 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 εξετάζεται 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 υπερευαισθησίας και της αναφυλαξίας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν rembolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Σε Βαθμό 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 Βαθμό 1 ή 2 αντίδραση κατά την έγχυση μπορούν να συνεχίσουν να λαμβάνουν το rembolizumab με στενή παρακολούθηση. Το ενδεχόμενο προφραγματικής αγωγής με αντιπηκτικό και αντιαιμοπηκτικό 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 περιείχε πλατίνη 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 ταχέως εξελισσόμενη νόσος σε προηγούμενη θεραπεία με πλατίνη και οι ηπατικές μεταστάσεις. Χρήση του rembolizumab σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθελίου, οι οποίοι δεν θεωρούνται κατάλληλοι για αγωγή χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνη και των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με CPS ≥ 10 Τα χαρακτηριστικά αναφοράς και τα προγνωστικά χαρακτηριστικά της νόσου για τον πληθυσμό της μελέτης KEYNOTE-052, περιλάμβαναν 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 μπόρεσαν να ταυτοποιηθούν (ούκ) συγκεκριμένες(ες) παράμετροι(ες) που να σχετίζε(ν)ται με τους πρώιμους θανάτους. Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να λάβουν υπόψη τους την καθυστέρηση στην 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 συμπεριλάμβανε επίσης ασθενείς που ήταν κατάλληλοι για χημειοθεραπεία με μονοθεραπεία, για τους οποίους δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα ταυτοποίησης. Επιπρόσθετα, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας σε ευπαθή ασθενείς (π.χ. κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 3) που δεν θεωρούνται κατάλληλοι για χημειοθεραπεία. Απουσία αυτών των δεδομένων, το rembolizumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτό τον πληθυσμό μετά από προσεκτική εξέταση του

πιθανού κινδύνου-οφέλους σε εξετοιμασμένη βάση. **Χρήση του pembrolizumab για αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC)** Γενικά, η συσχέτιση των ανεπιθύμητων ενεργειών με την συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab, παρατηρείται ότι είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab ή τη χημειοθεραπεία μόνο, αντανakλύντας τη συμβολή καθενός από αυτά τα συστατικά (βλ. παράγραφοι 4.2 και 4.8). Δεν είναι διαθέσιμη μια άμεση σύγκριση του pembrolizumab όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε σχέση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab. Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη σχέση οφέλους/κινδύνου των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών (μονοθεραπεία με pembrolizumab ή pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία), πριν την έναρξη της αγωγής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 και οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία.

Στην KEYNOTE-042, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός θανάτων εντός διαστήματος 4 μηνών από την έναρξη της αγωγής, το οποίο ακολουθήθηκε από ένα μακροχρόνιο όφελος επίβιωσης στους ασθενείς που έλαβαν τη μονοθεραπεία με pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών είναι περιορισμένα.

Σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, η συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή μετά από προσεκτική εξέταση της σχέσης πιθανού οφέλους/κινδύνου σε εξετοιμασμένη βάση (βλ. παράγραφο 5.1). **Χρήση του pembrolizumab για αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδίων κυττάρων (HNSCC)** Γενικά, η συσχέτιση των ανεπιθύμητων ενεργειών με την συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab, παρατηρείται ότι είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab ή τη χημειοθεραπεία μόνο, αντανakλύντας τη συμβολή καθενός από αυτά τα συστατικά (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη σχέση οφέλους/κινδύνου των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών (μονοθεραπεία με pembrolizumab ή pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία), πριν την έναρξη της αγωγής σε ασθενείς με καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδίων κυττάρων (HNSCC), των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 (βλ. παράγραφο 5.1). **Χρήση του pembrolizumab για επικουρική θεραπεία ασθενών με μελάνωμα** Παρατηρήθηκε μια τάση αυξημένης συχνότητας των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών. Τα

δεδομένα ασφάλειας για το pembrolizumab στην επικουρική θεραπεία για το μελάνωμα σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, είναι περιορισμένα. **Χρήση του pembrolizumab σε συνδυασμό με axitinib ως αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με καρκίνωμα των νεφρών (RCC)** Έχουν αναφερθεί μεγαλύτερες από τις αναμενόμενες συχνότητες εμφάνισης Βαθμού 3 και 4 αυξήσεις της ALT και της AST σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίωμα των νεφρών (RCC), όταν το pembrolizumab δίνεται μαζί με το axitinib (βλ. παράγραφο 4.8). Τα παθολικά ένζυμα θα πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο πιο συχνού ελέγχου των ηπατικών ενζύμων, σε σύγκριση με το όταν τα φάρμακα χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την ιατρική αντιμετώπιση και για τα δύο φάρμακα θα πρέπει να ακολουθούνται (βλ. παράγραφο 4.2 και αναφερθείτε στην ΠΧΠ του axitinib). **Χρήση του pembrolizumab ως αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με MSI-H/dMMR ορθοκολικό καρκίνο (CRC)** Στην KEYNOTE-177, τα ποσοστά κινδύνου για συμβατά συνολικής επίβιωσης ήταν μεγαλύτερα με το pembrolizumab συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία στους πρώτους 4 μήνες της αγωγής, τα οποία ακολουθήθηκαν από ένα μακροχρόνιο όφελος επίβιωσης με το pembrolizumab (βλ. παράγραφο 5.1). **Χρήση του pembrolizumab ως αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με καρκίνωμα του οισοφάγου** Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών είναι περιορισμένα. Σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, η συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή μετά από προσεκτική εξέταση της σχέσης πιθανού οφέλους/κινδύνου σε εξετοιμασμένη βάση (βλ. παράγραφο 5.1). **Ασθενείς που αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες** Ασθενείς με τις ακόλουθες καταστάσεις αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες: με ενεργές μεταστάσεις στο ΚΝΣ, με βαθολομία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG ≥ 2 (εξαιρουμένων των περιπτώσεων του ουροθελίου και του καρκινώματος των νεφρών (RCC)), με λοιμώδη HIV, με λοιμώδη ηπατίτιδας Β ή ηπατίτιδας C, με ενεργό συστηματική αυτοάνοση νόσο, με διάμεση πνευμονοπάθεια, με προχωρημένη πνευμονοπάθεια που απαιτούσε συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή, με ιστορικό σοβαρής υπερευαισθησίας σε άλλο μονοκλωνικό αντίσωμα, που λάμβαναν θεραπεία ανοσοκατασταλής και με ιστορικό σοβαρών, σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών από θεραπεία με ipilimumab, που ορίζεται ως οποιαδήποτε Βαθμού 4 τοξικότητα ή τοξικότητα Βαθμού 3 που απαιτεί θεραπεία με κορτικοστεροειδή (> 10 mg/ημερίως προδινζώνης ή ισοδυνάμους) για περισσότερο από 12 εβδομάδες. Ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες και απαιτήθηκε να παρατείνονται τη λήψη τους πριν τη λήψη του pembrolizumab. Ασθενείς που εμφάνισαν ενεργές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με pembrolizumab αντιμετωπίστηκαν με κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Ασθενείς με κλινικά σημαντικές νεφρικές (κρεατινίνη > 1,5 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)) ή ηπατικές (χολερυθρίνη > 1,5 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), ALT, AST > 2,5 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)) με αποτυχία ηπατικών μεταστάσεων) ανωμαλίες, που αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες και επομένως είναι περιορισμένες οι πληροφορίες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική και μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του KEYTRUDA σε ασθενείς με οφθαλμικό μελάνωμα (βλ. παράγραφο 5.1). Το pembrolizumab μπορεί να χρησιμοποιηθεί με κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση σε αυτούς τους ασθενείς, κατόπιν προσεκτικής εξέτασης του ενδεχόμενου αυξημένου κινδύνου. **Κάρτα προειδοποίησης του ασθενή** Όλοι οι ιατροί που συνταγογραφούν το KEYTRUDA πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τις Πληροφορίες για τον Γιάτρο και τις Οδηγίες Διαχείρισης. Ο γιάτρος που το συνταγογραφεί πρέπει να συζητήσει με τον ασθενή τους κινδύνους της θεραπείας του KEYTRUDA. Θα πρέπει να παρέχεται στον ασθενή η κάρτα προειδοποίησης του ασθενή με κάθε συνταγογράφηση. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες Περιλήψη του προφίλ ασφάλειας** Το pembrolizumab έχει συνδυάσει το συχνά με σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι περισσότερες από αυτές, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών υποχώρησαν μετά την έναρξη της κατάλληλης ιατρικής θεραπείας ή της παύσης του pembrolizumab (βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω). Η ασφάλεια του pembrolizumab, ως μονοθεραπεία, έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες, σε 6.185 ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα, με μελάνωμα σταδίου III που έχει εξαίρει (επικουρική θεραπεία), μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL), καρκίνωμα του ουροθελίου, καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδίων κυττάρων (HNSCC) ή ορθοκολικό καρκίνο (CRC) σε τέσσερις δόσεις (2 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες, 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 10 mg/kg ΒΣ κάθε 2 ή 3 εβδομάδες). Οι συχνότητες που περιλαμβάνονται παρακάτω και στον Πίνακα 2, βασίζονται σε όλες τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, ανεξαρτήτως της αξιολόγησης της αιτιώδους σχέσης από τον ερευνητή. Σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 7,6 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 47 μήνες) και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το pembrolizumab ήταν κόπωση (32 %), ναυτία (21 %) και διάρροια (21 %). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με τη μονοθεραπεία ήταν σοβαρότητας Βαθμών 1 ή 2. Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες και σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.4). Η ασφάλεια του pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες, σε 1.437 ασθενείς με NSCLC, HNSCC ή καρκίνωμα του οισοφάγου που λάμβαναν 200 mg, 2 mg/kg ΒΣ ή 10 mg/kg ΒΣ pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες. Οι συχνότητες που περιλαμβάνονται παρακάτω και στον Πίνακα 2, βασίζονται σε όλες τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, ανεξαρτήτως της αξιολόγησης της αιτιώδους σχέσης από τον ερευνητή. Σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία (55 %), αναιμία (51 %), κόπωση (39 %), δυσκοιλιότητα (37 %), μειωμένη όρεξη (34 %), διάρροια (33 %), ουδετεροπενία (29 %) και έμετος (28 %). Οι συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμών 3-5 σε ασθενείς με NSCLC ήταν 67 % για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 66 % για τη χημειοθεραπεία μόνο, σε ασθενείς με HNSCC ήταν 85 % για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 84 % για τη χημειοθεραπεία μαζί με cetuximab και σε ασθενείς με καρκίνωμα του οισοφάγου ήταν 86 % για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 83 % για τη χημειοθεραπεία μόνο. Η ασφάλεια του pembrolizumab σε συνδυασμό με axitinib, έχει αξιολογηθεί σε μία κλινική μελέτη με 429 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών (RCC), που λάμβαναν 200 mg pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες και 5 mg axitinib δύο φορές ημερησίως. Σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια (56 %), υπέρταση (45 %), κόπωση (38 %), υποθυρεοειδισμός (35 %), μειωμένη όρεξη (30 %), σύνδρομο παλαμο-πλευμαϊαίας ερυθροδυσαισθησίας (28 %), ναυτία (28 %), αυξημένη ALT (27 %), αυξημένη AST (26 %), δυσφωνία (25 %), βήχας (21 %) και δυσκοιλιότητα (21 %). Οι συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμών 3-5 ήταν 76 % για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 71 % για τη μονοθεραπεία με sipililub. **Συνωπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες του pembrolizumab ως μονοθεραπείας ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή με άλλα ογκολογικά φάρμακα ή αναφέρθηκαν κατά τη χρήση του pembrolizumab μετά την κυκλοφορία, παρατίθενται στον Πίνακα 2. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι γνωστό ότι εμφανίζονται με το pembrolizumab ή με τις χημειοθεραπευτικές χορηγούμενες νόσους τους, μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα σε συνδυασμό, ακόμη και εάν αυτές οι αντιδράσεις δεν αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες με συνδυαστική αγωγή. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργάνου σύστημα και ανά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: 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) και 2: μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός της κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. **Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν το pembrolizumab***

	Μονοθεραπεία	Συνδυασμός με χημειοθεραπεία	Συνδυασμός με axitinib
Λοιμώξεις και παρσπώσεις			
Πολύ συχνές		πνευμονία	
Συχνές	πνευμονία		πνευμονία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Πολύ Συχνές	αναιμία	αναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία	
Συχνές	θρομβοπενία, ουδετεροπενία, λεμφοπενία	εμπύρετη ουδετεροπενία, λευκοπενία, λεμφοπενία	αναιμία, ουδετεροπενία, λευκοπενία, θρομβοπενία
Όχι συχνές	λευκοπενία, ηωσινοφιλία	ηωσινοφιλία	λεμφοπενία, ηωσινοφιλία
Σπάνιες	αναστολογική θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία, αιμικής απλσας της ερυθράς σειράς, αιμοφαγοκυτταρική λεμφοισκυτταραιωση		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			
Συχνές	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^α	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^α	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^α
Όχι συχνές	σαρκοειδωση		
Μη γνωστές	απόρριψη του μαστεχίματος συμπαγούς οργάνου		
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			
Πολύ συχνές	υποθυρεοειδισμός ^β	υποθυρεοειδισμός	υπερθυρεοειδισμός, υποθυρεοειδισμός ^β
Συχνές	υπερθυρεοειδισμός, θυρεοειδίτιδα ^α	υπερθυρεοειδισμός ^δ	υποφωσφιτιδα ^α , θυρεοειδίτιδα ^α , επινεφριδιακή ανεπάρκεια ^α
Όχι συχνές	επινεφριδιακή ανεπάρκεια ^α , υποφωσφιδα ^α	υποφωσφιδα ^α , επινεφριδιακή ανεπάρκεια ^α	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Πολύ συχνές	μειωμένη όρεξη	υπονατρίαζαμία, υποκαλιαιμία, μειωμένη όρεξη	μειωμένη όρεξη
Συχνές	υπονατρίαζαμία, υποκαλιαιμία, υποασβεσταιμία	υποκαλιαιμία, υπονατρίαζαμία, υποασβεσταιμία	
Όχι συχνές	σασκαρώδης διαβήτης τύπου 1 ^α	σασκαρώδης διαβήτης τύπου 1	σασκαρώδης διαβήτης τύπου 1 ^α
Ψυχιατρικές διαταραχές			
Πολύ συχνές		αϋπνία	
Συχνές	αϋπνία		αϋπνία

	Μονοθεραπεία		Συνδυασμός με χημειοθεραπεία	Συνδυασμός με axitinib
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία		ζάλη, περιφερική νευροπάθεια, κεφαλαλγία	κεφαλαλγία, δυσγευσία
Συχνές	ζάλη, περιφερική νευροπάθεια, λήθαργος, δυσγευσία		δυσγευσία, λήθαργος	ζάλη, λήθαργος, περιφερική νευροπάθεια
Όχι συχνές	επιληψία		εγκεφαλίτιδα, επιληψία	μυασθενικό σύνδρομο ^Δ
Σπάνιες	εγκεφαλίτιδα ^Δ , σύνδρομο Guillain-Barré ^Δ , μυελίτιδα ^Δ , μυασθενικό σύνδρομο ^Δ , μηνιγγίτιδα (άσηπτη) ^Δ		σύνδρομο Guillain-Barré	
Οφθαλμικές διαταραχές				
Συχνές	ξηροφθαλμία		ξηροφθαλμία	ξηροφθαλμία
Όχι συχνές	ραγοειδίτιδα ^Δ			ραγοειδίτιδα ^Δ
Σπάνιες	σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada			
Καρδιακές διαταραχές				
Συχνές	καρδιακή αρρυθμία ^Δ (συμπεριλαμβανομένης της κοιλτικής μαρμαρυγής)		καρδιακή αρρυθμία ^Δ (συμπεριλαμβανομένης της κοιλτικής μαρμαρυγής)	καρδιακή αρρυθμία ^Δ (συμπεριλαμβανομένης της κοιλτικής μαρμαρυγής)
Όχι συχνές	μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα		μυοκαρδίτιδα ^Δ , περικαρδιακή συλλογή	μυοκαρδίτιδα
Σπάνιες			περικαρδίτιδα	
Αγγειακές διαταραχές				
Πολύ συχνές				υπέρταση
Συχνές	υπέρταση		αγγειίτιδα ^Δ , υπέρταση	
Σπάνιες	αγγειίτιδα			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				
Πολύ συχνές	δύσπνοια, βήχας		δύσπνοια, βήχας	δύσπνοια, βήχας, δυσφωνία
Συχνές	πνευμονίτιδα ^Δ		πνευμονίτιδα ^Δ	πνευμονίτιδα ^Δ
Διαταραχές του γαστρεντερικού				
Πολύ συχνές	διάρροια, κοιλιακό άλγος ^Δ , ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα		ναυτία, διάρροια, έμετος, κοιλιακό άλγος ^Δ , δυσκοιλιότητα	διάρροια, κοιλιακό άλγος ^Δ , ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα
Συχνές	κολίτιδα ^Δ , ήλροστομία		κολίτιδα ^Δ , ήλροστομία, γαστρίτιδα	κολίτιδα ^Δ , ήλροστομία, γαστρίτιδα
Όχι συχνές	παγκρεατίτιδα ^Δ , γαστρίτιδα, γαστρεντερική εξέλιωση ^Δ		παγκρεατίτιδα ^Δ , γαστρεντερική εξέλιωση ^Δ	παγκρεατίτιδα ^Δ , γαστρεντερική εξέλιωση ^Δ
Σπάνιες	διάτρηση του λεπτού εντέρου			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				
Συχνές			ηπατίτιδα ^Δ	ηπατίτιδα ^Δ
Όχι συχνές	ηπατίτιδα ^Δ			
Σπάνιες	σκληρυντική χολαγγειίτιδα		σκληρυντική χολαγγειίτιδα	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				
Πολύ συχνές	εξάνθημα ^Δ , κνησμός ^Δ		εξάνθημα ^Δ , αλωπεκία, κνησμός ^Δ	σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, εξάνθημα ^Δ , κνησμός ^Δ
Συχνές	σοβαρές δερματικές αντιδράσεις ^Δ , ερύθημα, δερματίτιδα, ηθοδερμία, λέυκη ^Δ , έκζεμα, αλωπεκία, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή		σοβαρές δερματικές αντιδράσεις ^Δ , ηθοδερμία, ερύθημα, δερματίτιδα	σοβαρές δερματικές αντιδράσεις ^Δ , δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, δερματίτιδα, ηθοδερμία, αλωπεκία, έκζεμα, ερύθημα
Όχι συχνές	ψωρίαση, λειγννοειδής κεράτωση ^Δ , βλατίδα, αλλαγή χρώματος τριχών		ψωρίαση, λέυκη ^Δ , έκζεμα, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, βλατίδα, λειγννοειδής κεράτωση	αλλαγή χρώματος τριχών, λειγννοειδής κεράτωση, βλατίδα, ψωρίαση, λέυκη ^Δ
Σπάνιες	τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, αώιδες ερύθρημα		αλλαγή χρώματος τριχών	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				
Πολύ συχνές	μυοσκελετικός πόνος ^Δ , αρθραλγία		μυοσκελετικός πόνος ^Δ , αρθραλγία	μυοσκελετικός πόνος ^Δ , αρθραλγία, πόνος των άκρων
Συχνές	πόνος των άκρων, μυοσίτιδα ^Δ , αρθρίτιδα ^Δ		μυοσίτιδα ^Δ , πόνος των άκρων, αρθρίτιδα ^Δ	μυοσίτιδα ^Δ , αρθρίτιδα ^Δ , τενονοθηκίτιδα ^Δ
Όχι συχνές	τενονοθηκίτιδα ^Δ		τενονοθηκίτιδα ^Δ	σύνδρομο Sjogren
Σπάνιες	σύνδρομο Sjogren		σύνδρομο Sjogren	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				
Συχνές			οξεία νεφρική βλάβη	οξεία νεφρική βλάβη, νεφρίτιδα ^Δ
Όχι συχνές	νεφρίτιδα ^Δ		νεφρίτιδα ^Δ	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
Πολύ συχνές	κόπωση, εξασθένιση, οίδημα ^Δ , πυρεξία		κόπωση, εξασθένιση, πυρεξία, οίδημα ^Δ	κόπωση, εξασθένιση, πυρεξία
Συχνές	γριπτιώδης συνδρομή, ρίγη		γριπτιώδης συνδρομή, ρίγη	οίδημα ^Δ , γριπτιώδης συνδρομή, ρίγη
Παρακλινικές εξετάσεις				
Πολύ συχνές			κρεατινίνη αίματος αυξημένη	αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη
Συχνές	ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, υπερασβεταταιμία, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη		ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, υπερασβεταταιμία, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη	αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, υπερασβεταταιμία, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη
Όχι συχνές	αμυλάση αυξημένη		αμυλάση αυξημένη	αμυλάση αυξημένη

*Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 μπορεί να μην αποδίδονται πλήρως μόνο στο pembrolizumab, αλλά μπορεί να περιλαμβάνουν τη συμβολή της τοκεϊμένης νόσου ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται ως συνδυαστική αγωγή. ¹Με βάση ένα τυποποιημένο ερώτημα (standard query) συμπεριλαμβανομένων των βραδυαρρυθμιών και των ταχυαρρυθμιών. Οι ακόλουθοι όροι αντιπροσωπεύουν μια ομάδα σχετιζόμενων συμβαμάτων που περιγράφουν περισσότερο μια ιατρική κατάσταση παρά ένα μεμονωμένο συμβάν: α. σχετιζόμενη με την έγκυση αντίδραση (υπερευαισθησία σε φάρμακο, αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτοειδής αντίδραση, υπερευαισθησία και σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών), β. υποθυρεοειδισμός (μυοέδημα), γ. θυρεοειδίτιδα (αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και διαταραχή του θυρεοειδούς), δ. υπερθυρεοειδισμός (νόσος του Basedow), ε. επινεφριδιακή ανεπάρκεια (νόσος Addison, οξεία φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια, δευτεροπαθής ανεπάρκεια του φλοιού των επινεφριδίων), ζ. υποσιτιδα (υποσιτισμός), η. σαχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (διαβητική κετοξίωση), θ. εγκεφαλίτιδα (αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα) ι. σύνδρομο Guillain-Barré (αξονική νευροπάθεια και απομυελινωτική πολυνευροπάθεια), κ. μυελίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της εκγόσσιας μυελίτιδας), λ. μυασθενικό σύνδρομο (μυασθένεια gravis, συμπεριλαμβανομένης της παρόσθησης), μ. άσηπτη μηνιγγίτιδα (μηνιγγίτιδα, μη λοιμώδης μηνιγγίτιδα), ν. ραγοειδίτιδα (χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, ιρίτιδα και ιριδοκυκλίτιδα), ξ. μυοκαρδίτιδα (αυτοάνοση μυοκαρδίτιδα), ο. αγγειίτιδα (αγγειίτιδα του κεντρικού νευρικού συστήματος), π. πνευμονίτιδα (διάμεση πνευμονοπάθεια και οργανωτική πνευμονία), ρ. κοιλιακό άλγος (κοιλιακή δυσφορία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας και άλγος κάτω κοιλιακής χώρας), σ. κολίτιδα (μικροσκοπική κολίτιδα, εντεροκολίτιδα, αιμορραγική εντεροκολίτιδα, αυτοάνοση κολίτιδα και επαγόμενη από το ανοσοποιητικό εντεροκολίτιδα), τ. παγκρεατίτιδα (αυτοάνοση παγκρεατίτιδα και παγκρεατίτιδα οξεία), υ. γαστρεντερική εξέλιξη (γαστρικό έλκος και δωδεκαδακτυλικό έλκος), φ. ηπατίτιδα (αυτοάνοση ηπατίτιδα, επαγόμενη από το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα, επαγόμενη από φάρμακο ηπατική βλάβη και οξεία ηπατίτιδα), χ. εξάνθημα (ερυθηματώδες εξάνθημα, εξάνθημα θυλακιδώδες, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδωδες, εξάνθημα βλατιδωδες, εξάνθημα κνημώδες, εξάνθημα φυκταίνωδες και εξάνθημα γεννητικών οργάνων), ψ. κνησμός (κνίδωση, κνίδωση βλατιδωδής και κνησμός γεννητικών οργάνων), ω. σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (δερματίτιδα πομφολυγώδης, γενικευμένη αποφολιδωτική δερματίτιδα, αποφολιδωτικό εξάνθημα, πέμψη και Βαθού ≥ 3 των ακόλουθων: οξεία εμπύρετη ουδετερόφιλη δερμάτωση, μώλωπας, έλκος κατακλίσεως, αποφολιδωτική δερματίτιδα, ψωρίαση/ορροή δερματίτιδα, φαρμακευτικό εξάνθημα, πολυμόρφο ερύθημα, ίκτερος, ομαλός λειγνός, ομαλός λειγνός του στόματος, πεμφιγοειδές, κνησμός, κνημώδης γεννητικών οργάνων, εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδωδες εξάνθημα, κνημώδες εξάνθημα, εξάνθημα φυκταίνωδες, βλάβη δέρματος, νέκρωση δέρματος και τοξικό εξάνθημα δέρματος), α. λεύκη (αποχρωματισμός δέρματος, υποχρωματισμός δέρματος και υποχρωματισμός βλεφάρων), αβ. λειγννοειδής κεράτωση (ομαλός λειγνός και σκληρυντικός λειγνός), αγ. μυοσκελετικός πόνος (μυοσκελετική δυσανεξία,

ασφαλγία, μυοσκελετική δυσκαμψία, μυοσκελετικός πόνος του βάρκα και ραϊβόκρικο), αδ. μυοσίτιδα (μυαλγία, μυοπάθεια, νεκρωτική μυοσίτιδα, ρευματική πολυμυαλγία και ραβδομυόλυση), σε αρθρίτιδα (οίδημα αρθρώσεων, πολυαρθρική και εξιδρωμα αρθρώσεων), αζ. τενοτονιστική (τενονίτιδα, μυεσίτιδα και άλλες τένονα), εγ. νεφρίτιδα (αυτοάνοση νεφρίτιδα, διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων συστημάτων και νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή οξεία νεφρική βλάβη με ενδείξεις νεφρίτιδας, νεφρωτικό σύνδρομο, σπειραματονεφρίτιδα και μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα), αθ. οίδημα (περιφερικό οίδημα, γενικευμένο οίδημα, υπερφόρτωση με υγρό, κατακράτηση υγρών, οίδημα βλεφαρώδων και οίδημα χεελών, οίδημα πρσώπου, εντοπισμένο οίδημα και περιτοναϊκό οίδημα) **Παραγραφή επικείμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Τα δεδομένα από τις ακόλουθες σχετιζόμενες με το αναστοπιοτικό ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν το pembrolizumab στις τέσσερις δοσολογίες (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 ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στην παράγραφο 4.4. **Σχετιζόμενες με το αναστοπιοτικό ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.4)** Σχετιζόμενη με το αναστοπιοτικό πνευμονίτιδα Πνευμονίτιδα εμφανίστηκε σε 286 (4,6 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3, 4 ή 5 σε 128 (2,2 %), 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 (1,9 %) 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 αναστοπιοτικό 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 5 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 αναστοπιοτικό 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 αναστοπιοτικό 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 πλάκωδη NSCLC, που έλαβαν το pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με μετετρέξολη και πλατινία (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 αναστοπιοτικό ενδοκρινικές επιπλοκές Επιπνευριδιακή 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 επιπνευριδιακής ανεπάρκειας ήταν 5,5 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 23,7 μήνες). Η διάμεση διάρκεια δεν επιτεύχθηκε (εύρος 3 ημέρες έως 32,4+ μήνες). Η επιπνευριδιακή ανεπάρκεια οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 5 (0,1 %) ασθενείς. Η επιπνευριδιακή ανεπάρκεια υποχώρησε σε 18 ασθενείς, στους 5 με επιπλοκές. Υποφωσιτίδα εμφανίστηκε σε 38 (0,6 %) ασθενείς συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 15 (0,2 %), σε 19 (0,3 %) και σε 1 (< 0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της υποφωσιτίδας ήταν 5,9 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 17,7 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 3,6 μήνες (εύρος 3 ημέρες έως 30,4+ μήνες). Η υποφωσιτίδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 9 (0,1 %) ασθενείς. Η υποφωσιτίδα υποχώρησε σε 17 ασθενείς, στους 8 με επιπλοκές. Υπερβουραιοειδισμός εμφανίστηκε σε 261 (4,2 %) ασθενείς συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2 ή 3 σε 64 (1,0 %) και σε 7 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση του υπερβουραιοειδισμού ήταν 1,4 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 23,2 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,8 μήνες (εύρος 4 ημέρες έως 27,6+ μήνες). Ο υπερβουραιοειδισμός οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 3 (< 0,1 %) ασθενείς. Ο υπερβουραιοειδισμός υποχώρησε σε 207 (79,3 %) ασθενείς, στους 5 με επιπλοκές. Υποβουραιοειδισμός εμφανίστηκε σε 699 (11,6 %) 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 υποβουραιοειδισμού 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 υποβουραιοειδισμού. Ο υποβουραιοειδισμός υποχώρησε σε 171 (24,5 %) ασθενείς, στους 14 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με cHL (n=389), η επίπτωση υποβουραιοειδισμού 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 υποβουραιοειδισμού 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 πλατινία και 5-φθοροουρακίλη (5-FU) (n=276), η επίπτωση του υποβουραιοειδισμού ήταν 15,2 %, με Βαθμό 1 ή 2 σε όλες τις περιπτώσεις. Σχετιζόμενες με το αναστοπιοτικό ανεπιθύμητες δερματικές αντιδράσεις Σχετιζόμενες με το αναστοπιοτικό 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. Σπάνια περιστατικά SJS και TEN, ορισμένα από τα οποία με βαναυσφόρ έκφραση, έχουν παρατηρηθεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). **Επιπλοκές της αλλογενούς HSCT στο πλαίσιο λήψης pembrolizumab** Σε 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 βαναυσφόρα. Δύο ασθενείς παρουσίασαν φλεβοσπορακτική νόσο του ήπατος VOD, η μία από τις οποίες ήταν βαναυσφόρα. Ένας ασθενής παρουσίασε το σύνδρομο εμφύσησης 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 βαναυσφόρες. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε φλεβοσπορακτική νόσο του ήπατος VOD. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε το σύνδρομο εμφύσησης 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 βαναυσφόρα. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε φλεβοσπορακτική νόσο του ήπατος VOD. Ένας ασθενής παρουσίασε το σύνδρομο εμφύσησης μετά τη μεταμόσχευση. **Δυσήμενη πλάτωση ενόψει κατά το συνδυασμό με το 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 πείνινα ενάντια τους ασθενείς με αυξημένη ALT, έλαβε συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Από τους ασθενείς που ανάρωσαν, στους 92 (84 %) έγινε επαναρρόση της μονοθεραπείας είτε το pembrolizumab (3 %) είτε το axitinib (31 %) και η τιμή του δόσι (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), όλων ανάρωσαν. Δεν υπήρξε ηπατική συμβατότητα Βαθμού 5. **Μη φυσιολογική εργαστηριακή 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 φωσφορικά, 5,0 % με αυξημένη γλυκόζη, 3,1 % με αυξημένη AST, 3,0 % 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 σάκχαρο, 1,9 % με αυξημένο κάλιο, 1,9 % με αυξημένη χοληστερίνη, 1,6 % με μειωμένη λευκοκυττάρωση, 1,5 % με μειωμένο σάκχαρο, 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 μειωμένα λευκοκύτταρα, 13,9 % με μειωμένο νάτριο, 10,8 % με μειωμένα αιμοπετάλια, 9,7 % με μειωμένα φωσφορικά, 8,4 % με μειωμένο κάλιο, 7,6 % με αυξημένη γλυκόζη, 3,9 % με αυξημένη ALT, 3,8 % με αυξημένο κάλιο, 3,7 % με μειωμένο σάκχαρο, 3,6 % με αυξημένη ALT, 3,1 % με αυξημένη κρεατινίνη, 3,0 % με μειωμένη λευκοκυττάρωση, 2,2 % με αυξημένο σάκχαρο, 1,6 % με αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 1,2 % με αυξημένη χοληστερίνη, 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 μειωμένο νάτριο, 6,4 % με μειωμένα φωσφορικά, 6,2 % με μειωμένο κάλιο, 4,3 % με αυξημένη κρεατινίνη, 3,6 % με μειωμένο κάλιο, 2,1 % με αυξημένη χοληστερίνη, 2,1 % με μειωμένη αιμοσφαιρίνη, 1,7 % με αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 1,5 % με αυξημένη την προθρομβίνη Διεθνούς Ομοσπονδίας Σχέσης (INR), 1,4 % με μειωμένα λευκοκύτταρα, 1,4 % με μειωμένα αιμοπετάλια, 1,2 % με παρατεταμένο χρόνο ενεργοποίησης μερικώς θρομβοπλαστικής, 1,2 % με μειωμένα ουδετερόφιλα, 1,2 % με αυξημένο νάτριο, 0,7 % με μειωμένο σάκχαρο, 0,7 % με αυξημένο σάκχαρο, 0,5 % με μειωμένη λευκοκυττάρωση και 0,2 % με μειωμένη γλυκόζη. **Αναστοπιοτικότητα** Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν pembrolizumab 2 mg/kg κάθε τρεις εβδομάδες, 200 mg κάθε τρεις εβδομάδες ή 10 mg/kg κάθε δύο ή τρεις εβδομάδες, ως μονοθεραπεία, σε 36 (1,8 %) από τους 2.034 ασθενείς που αξιολογήθηκαν, αναγνώστηκαν αντισωματά, στην αγωγή με pembrolizumab, από τους οποίους οι 9 (0,4 %) ασθενείς είχαν εξουδετερωνιστικά αντισώματα κατά του pembrolizumab. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταβολής της φαρμακοκινητικής ή του προφίλ ασφαλείας με την ανάπτυξη αντισωμάτων κατά του pembrolizumab ή εξουδετερωνιστικών αντισωμάτων. **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 υποτροπιάζον ή ανθεκτικό συμπτωτικό όγκο με βετική έκφραση του PD-L1, 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 %), αναιμία (21 %), βήχας (21 %) και δυσκοιλιότητα (20 %). Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με τη μονοθεραπεία ήταν σοβαρότητας Βαθμού 1 ή 2. Εξουδετώνται εξ 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 αναφερθείσες 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 φαρμακοποιοτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται τη συλλογή παρακολούθησης της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μέσογειων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 9549585, Ιστοσελίδα: <http://www.eof.gr>. **ΠΑΡΟΧΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Ολλανδία. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/115/102042, 102002. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΕΞΕΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Ιουλίου 2015. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Μαρτίου 2020. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ 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

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Ziexenzo 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 ενέσιμο διάλυμα. 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 ουδεροπενίας και της συχνότητας εμφάνισης της εμπύρετου ουδεροπενίας 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 ουδεροπενία 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 διάκριση της διάγνωσης των μετασχηματισμών των 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 χορήγησης 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 δοσολογικά σχήματα. Πνευμονικά ανεπιθύμητα συμβάντα: Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες, και συγκεκριμένα διάμεση πνευμονία, έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση G-CSF. Ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό πνευμονικών διηθήσεων ή πνευμονίας ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.8). Η εμφάνιση πνευμονικών σημείων, όπως βήχας, πυρετός και δύσπνοια, σε συνδυασμό με ακτινολογικά σημεία πνευμονικών διηθήσεων και η επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας σε συνδυασμό με αυξημένο αριθμό ουδεροφίλων 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). Σπειραματονεφρίτιδα: Έχει αναφερθεί σπειραματονεφρίτιδα σε ασθενείς που λάμβαναν filgrastim και pegfilgrastim. Γενικά, τα συμβάντα σπειραματονεφρίτιδας επιλύθηκαν μετά τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή χορήγησης filgrastim και pegfilgrastim. Συνιστάται η παρακολούθηση με ανάλυση ούρων. Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών: Έχει αναφερθεί σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών έπειτα από χορήγηση παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων και το οποίο χαρακτηρίζεται από υπόταση, υπολευκαταιμία, 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 σπλήνως:

Γενικά ασυμπτωματικά περιστατικά σπληνομεγαλίας και περιπτώσεις ρήξης σπλήνως, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων περιστατικών με θάνατο κατάληξη, έχουν αναφερθεί μετά από χορήγηση pegfilgrastim (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως, το μέγεθος του σπλήνως θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά (π.χ. κλινική εξέταση, υπερήχος). Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο ρήξης σπλήνως σε ασθενείς που αναφέρουν πόνο στο πάνω αριστερό μέρος της κοιλιακής χώρας ή στο άκρο 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 δίνεται κατά την χορήγηση εφόσον η συνδυασμένη χημειοθεραπευτική 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 σχετιστεί με τη χρήση pegfilgrastim σε ασθενείς με σίγμα 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 σίγμα 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 10⁹/l ή μεγαλύτεροι, σε λιγότερους 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 10⁹/l μετά από το αναμενόμενο nadir, το φάρμακο αυτό θα πρέπει να διακοπεί άμεσα. Υπερευαίσθηση: Σε ασθενείς υπό θεραπεία με pegfilgrastim έχει αναφερθεί υπερευαίσθηση, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων, που παρουσιάζεται κατά την αρχική ή την επاکολουθηθ 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 σπάνιας 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 εξουδερευτική δραστηριότητα. Αρτηρίτιδα: Έχει αναφερθεί αρτηρίτιδα μετά τη χορήγηση του παράγοντα G-CSF σε υγιή 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 κινητοποίηση 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 το οποίο ισοδυναμεί 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 ονομάζεται «ελεύθερο νατρίου».

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας: Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν πόνο στα οστά (πολύ συχνές [$\geq 1/10$]) και μυοσκελετικές πόνους (συχνές [$\geq 1/100$ έως $< 1/10$]). Ο πόνος στα οστά έχει κατά κανόνα ήπια έως μέτρια ένταση, ήταν παροδικός και μπορούσε να αντιμετωπιστεί με κοινά αναλγητικά στους περισσότερους ασθενείς. Αντιδράσεις τύπου υπερευαίσθησης, συμπεριλαμβανομένων δερματικών εξανθημάτων, κνίδωσης, αγγειοοίδηματος, δύσπνοιας, ερυθρήματος, εξάνθημα και υπόταση προέκυψαν κατά την αρχική ή τις επاکολουθηθ χορηγήσεις της pegfilgrastim (όχι συχνές [$\geq 1/1.000$ 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 παράγοντων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων. Βλ. παράγραφο 4.4 και την παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω. Η σπληνομεγαλία, γενικά ασυμπτωματική, είναι όχι συχνή. Η ρήξη σπλήνως, 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, των πνευμονικών οιδήματων, των πνευμονικών διηθήσεων 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). Μεμονωμένες περιπτώσεις δρεπανοκυτταρικών κρίσεων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με σίγμα 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 ¹ Οξεία μυελογενής λευχαιμία	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Θρομβοπενία ¹ Λευκοκυττάρωση ¹	Δρεπανοκυτταρική αναιμία ² Σπληνομεγαλία ² Ρήξη σπλήνος ²	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αντιδράσεις υπερευαίσθησης Αναφυλαξία	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Αυξήσεις των επιπέδων του ουρικού οξέος	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία ¹			
Αγγειακές διαταραχές			Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών ¹	Αορτίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ² Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες (διάμεση πνευμονία, πνευμονικό οίδημα, πνευμονικές δηληθείες και πνευμονική ίνωση) Αιμόπτυση	Πνευμονική αιμορραγία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία ¹			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Σύνδρομο Sweet (οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερματίωση) ^{1,2} Δερματική αγγειίτιδα ^{1,2}	Σύνδρομο Stevens-Johnson
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οστικός πόνος	Μυοσκελετικός πόνος (μυαλγία, αρθραλγία, πόνος στα άκρα, οσφυαλγία, μυοσκελετικός πόνος, αυχνευγαλία)		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Σπειραματονεφρίτιδα ²	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Πόνος στη θέση της ένεσης ¹ Μη καρδιακός θωρακικός πόνος	Αντιδράσεις στη θέση της ένεσης ²	
Παρακλινικές εξετάσεις			Αυξήσεις της γαλακτικής αφυδρογονάσης και της αλκαλικής φωσφατάσης ¹ Παροδικές αυξήσεις της ALT ή της AST στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας ¹	

¹ Βλ. παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω.

² 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 ερυθρήματος 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 10⁹/l) (βλ. παράγραφο 4.4). Αναστροφίμες, ήπιες έως μέτριες αυξήσεις του επιπέδου του ουρικού οξέος και της αλκαλικής φωσφατάσης, χωρίς σχετιζόμενες κλινικές επιδράσεις ήταν όχι συχνές. Αναστροφίμες, 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 λάμβαναν χημειοθεραπεία, παρατηρήθηκε πολύ συχνά 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 έπεται από θεραπεία με το Zientenzo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία έχει παρατηρηθεί σε μια επιδημιολογική μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα (βλ. παράγραφο 4.4). Περιστατικά συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών έχουν αναφερθεί μετά την έγκριση του φαρμάκου με τη χρήση παραγόντων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων. Τα περιστατικά αυτά έχουν γενικά συμβεί σε ασθενείς με προχωρημένα κακοήγη νοσήματα, σήψη, σε ασθενείς που 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 πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς για αναγράφετα παρακάτω. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων: Μεσοστήριξη 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
Φωρυγκοκκλησιός 7B, 151 25 Μαραύσι, Αθήνα
Τηλ.: 2102811712, Φαξ: 210 6857655

ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

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

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Alunbrig 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Alunbrig 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Alunbrig 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Alunbrig 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg μιμικακινιμίτης. Εξόδοιο με γνωστή δράση: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 56 mg μονοδωρικής λακτόζης. Alunbrig 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 90 mg μιμικακινιμίτης. Εξόδοιο με γνωστή δράση: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 168 mg μονοδωρικής λακτόζης. Alunbrig 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 180 mg μιμικακινιμίτης. Εξόδοιο με γνωστή δράση: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 336 mg μονοδωρικής λακτόζης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόγων βλ. παράγραφο 6.1. **Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Alunbrig ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με βητικό στην κλινική ανατολή αναπνευστικό λεμφώματος (ALK) προχωρημένου μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (MMKP) που δεν είχαν προηγούμενες υποβληθεί σε θεραπεία με αναστολέα της ALK. Η δοκιμασία για βητικό στην ALK MMKP πρέπει να διεξάγεται από εγχειρίδιο με καταδεδειγμένη επάρκεια στη συγκεκριμένη τεχνολογία που χρησιμοποιείται. Δοσολογία: Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Alunbrig είναι 90 mg μία φορά την ημέρα για τις πρώτες 7 ημέρες και 180 mg μία φορά την ημέρα κατόπιν. Εάν το Alunbrig διακοπεί για 14 ημέρες ή περισσότερο για λόγους άλλους από τις ανεπιθύμητες ενέργειες, η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί με δόση 90 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες πριν την αύξηση στην προηγούμενης ανεκτή δόση. Εάν παραλειφθεί μία δόση ή παρουσιαστεί άμεσος μετά τη λήψη μιας δόσης, δεν πρέπει να χορηγηθεί επιπλέον δόση και η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί την προγραμματισμένη ώρα. Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται, εφόσον παρατηρείται κλινικά όφελος. Προσαρμογές της δόσης: Διακοπή της χορήγησης ή/και μείωση της δόσης ενδέχεται να απαιτούνται με βάση την ασφάλεια και την ανοχή του κάθε ασθενούς. Τα επίπεδα μείωσης της δόσης του Alunbrig συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συνιστώμενα επίπεδα μείωσης της δόσης του Alunbrig

Δόση	Επίπεδα μείωσης της δόσης		
	Πρώτη	Δεύτερη	Τρίτη
90 mg μία φορά την ημέρα (πρώτες 7 ημέρες)	μειώστε σε 60 mg μία φορά την ημέρα	διακόψτε μόνιμα	δεν εφαρμόζεται
180 mg μία φορά την ημέρα	μειώστε σε 120 mg μία φορά την ημέρα	μειώστε σε 90 mg μία φορά την ημέρα	μειώστε σε 60 mg μία φορά την ημέρα

Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα, εάν ο ασθενής δεν μπορεί να συνεχίσει τη δόση 60 mg μία φορά την ημέρα. Οι συστάσεις για τροποποιήσεις της δόσης του Alunbrig για τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης του Alunbrig για ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαρύτητα*	Τροποποίηση της δόσης
Διάμεση πνευμονοπάθεια (ΔΠΠ)/πνευμονίτιδα	Βαθμού 1	• Εάν προκύψει συμβάν κατά τη διάρκεια των πρώτων 7 ημερών της θεραπείας, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στην κατάσταση αναφοράς, κατόπιν να συνεχιστεί στο ίδιο επίπεδο δόσης και να μην αυξηθεί σε 180 mg μία φορά την ημέρα. • Εάν η ΔΠΠ/πνευμονίτιδα εμφανιστεί μετά τις πρώτες 7 ημέρες της θεραπείας, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στην κατάσταση αναφοράς, κατόπιν να συνεχιστεί στο ίδιο επίπεδο δόσης. • Εάν η ΔΠΠ/πνευμονίτιδα επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
	Βαθμού 2	• Εάν η ΔΠΠ/πνευμονίτιδα εμφανιστεί κατά τη διάρκεια των πρώτων 7 ημερών της θεραπείας, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στην κατάσταση αναφοράς, κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1 και να μην αυξηθεί σε 180 mg μία φορά την ημέρα. • Εάν η ΔΠΠ/πνευμονίτιδα εμφανιστεί μετά τις πρώτες 7 ημέρες της θεραπείας, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στην κατάσταση αναφοράς. Το Alunbrig πρέπει να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1. • Εάν η ΔΠΠ/πνευμονίτιδα επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
	Βαθμού 3 ή 4	• Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
Υπέρταση	Υπέρταση βαθμού 3 (ΣΑΠ ≥ 160 mmHg ή ΔΑΠ ≥ 100 mmHg, ένδειξη ιατρικής παρέμβασης, περισσότερο του ενός αντιπυρετικού φαρμακευτικού προϊόντα ή ένδειξη εντατικής θεραπείας από την προηγούμενης εφαρμοζόμενης θεραπείας)	• Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως ότου η υπέρταση έχει επανέλθει σε βαθμό ≤ 1 (ΣΑΠ < 140 mmHg και ΔΑΠ < 90 mmHg) και κατόπιν να συνεχιστεί στην ίδια δόση. • Εάν η υπέρταση βαθμού 3 επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως ότου η υπέρταση έχει επανέλθει σε βαθμό ≤ 1 και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1 ή να διακοπεί μόνιμα.
	Υπέρταση βαθμού 4 (επιπτώσεις απειλητικές για τη ζωή, ένδειξη επείγουσας ιατρικής παρέμβασης)	• Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως ότου η υπέρταση έχει επανέλθει σε βαθμό ≤ 1 (ΣΑΠ < 140 mmHg και ΔΑΠ < 90 mmHg) και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1 ή να διακοπεί μόνιμα. • Εάν η υπέρταση βαθμού 4 επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαρύτητα*	Τροποποίηση της δόσης
Βρογχίτιδα (Καρδιακή συχνότητα χαμηλότερη των 60 bpm)	Συμπτωματική βρογχίτιδα	• Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά σε ασυμπτωματική βρογχίτιδα ή σε καρδιακή συχνότητα προεξέλιξης 60 bpm ή υψηλότερη. • Εάν ένα αναφερόμενο φαρμακευτικό προϊόν το οποίο είναι γνωστό ότι προκαλεί βρογχίτιδα αναφερόμεται και διακοπεί ή η δόση του προσαρμόζεται, το Alunbrig πρέπει να συνεχιστεί στην ίδια δόση, μετά την επαναφορά σε ασυμπτωματική βρογχίτιδα ή σε καρδιακή συχνότητα προεξέλιξης 60 bpm ή υψηλότερη. • Εάν κάποιο αναφερόμενο φαρμακευτικό προϊόν το οποίο είναι γνωστό ότι προκαλεί βρογχίτιδα δεν αναφερόμεται ή εάν τα συμβαλλόντα στη βρογχίτιδα αναφερόμενα φάρμακα δεν διακοπεί ή η δόση τους δεν τροποποιηθεί, το Alunbrig πρέπει να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1, μετά την επαναφορά σε ασυμπτωματική βρογχίτιδα ή σε καρδιακή συχνότητα προεξέλιξης 60 bpm ή υψηλότερη.
Βρογχίτιδα με απειλητικές για τη ζωή συνέπειες, ένδειξη επείγουσας παρέμβασης		• Εάν ένα συμβάν στην βρογχίτιδα αναφερόμενο φαρμακευτικό προϊόν αναφερόμεται και διακοπεί ή προσαρμόζεται η δόση του, το Alunbrig πρέπει να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1, μετά την επαναφορά σε ασυμπτωματική βρογχίτιδα ή σε καρδιακή συχνότητα προεξέλιξης 60 bpm ή υψηλότερη, με συχνή παρακολούθηση όπως ενδείκνυται κλινικά. • Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα, εάν δεν αναφερόμεται συμβαλλόν στη βρογχίτιδα αναφερόμενο φαρμακευτικό προϊόν. • Σε περίπτωση επανεμφάνισης, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
Αύξηση της CPK	Αύξηση της CPK βαθμού 3 ή 4 (> 5,0 x ULN) με μεγάλη ή αδυναμία βαθμού ≥ 2	• Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά σε αύξηση της CPK βαθμού ≤ 1 (≤ 2,5 x ULN) ή στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στην ίδια δόση. • Εάν η αύξηση της CPK βαθμού 3 ή 4 επανεμφανιστεί με μεγάλη ή αδυναμία βαθμού ≥ 2, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως ότου επανέλθει αύξηση της CPK βαθμού ≤ 1 (≤ 2,5 x ULN) ή γίνει επαναφορά της στο επίπεδο αναφοράς. Κατόπιν, πρέπει να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
Αύξηση της λιπώδους ή της αμυλώδους βρογχίτιδας	Αύξηση της λιπώδους ή της αμυλώδους βρογχίτιδας 3 (> 2,0 x ULN)	• Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά σε βαθμό ≤ 1 (≤ 1,5 x ULN) ή στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στην ίδια δόση. • Εάν η αύξηση της λιπώδους ή της αμυλώδους βρογχίτιδας 3 επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά σε βαθμό ≤ 1 (≤ 1,5 x ULN) ή στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
Ηπατοκυτταρική	Αύξηση είτε της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) είτε της ασπαραγικής αμινοτρανσφεράσης (AST) βαθμού ≥ 3 (> 5,0 x ULN) με χολερυθρίνη ≤ 2 x ULN	• Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στο επίπεδο αναφοράς ή σε χαμηλότερο ή ίσο του 3 x ULN και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
	Αύξηση της ALT ή της AST βαθμού ≥ 2 (> 3 x ULN) με ταυτόχρονη αύξηση της ολικής χολερυθρίνης > 2 x ULN επί απουσίας χολόστασης ή αμυλώδους	• Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
Υπεργλυκαιμία	Για βαθμούς 3 (υψηλότερη των 250 mg/dl ή 13,9 mmol/l) ή υψηλότερη	• Εάν δεν είναι δυνατή η επίτευξη επαρκούς υπεργλυκαιμικού ελέγχου με τη βέλτιστη ιατρική διαχείριση, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επίτευξη επαρκούς υπεργλυκαιμικού ελέγχου. Μετά την επαναφορά, το Alunbrig μπορεί είτε να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1 είτε να διακοπεί μόνιμα.
Διαταραχή της όρασης	Βαθμού 2 ή 3	• Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά σε βαθμό 1 ή στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
	Βαθμού 4	• Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού 3	• Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στο ίδιο επίπεδο δόσης. • Εάν οι συμβάν βαθμού 3 επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1 ή να διακοπεί μόνιμα.
	Βαθμού 4	• Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1. • Εάν οι συμβάν βαθμού 4 επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1 ή να διακοπεί μόνιμα.

Bpm = σφύξεις ανά λεπτό, CPK = Κρεατινική Φωσφοκινάση, ΔΑΠ = διαστολική αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ = συστολική αρτηριακή πίεση, ULN = ανώτερο φυσιολογικό όριο

*Βαθμολογία σύμφωνα με το Κοινό Κριτήριο Ορολογίας για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες (Common Terminology Criteria for Adverse Events) του National Cancer Institute. Έκδοση 4.0 (NCI CTCAE v4).

Είδος πλήρωσης: Ηλικωμένοι ασθενείς. Τα περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Alunbrig σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας άνω των 85 ετών. Ηλεκτρική διαλυτικότητα: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Alunbrig σε ασθενείς με ήπια ηπατική διαλυτικότητα (катηγορία A κατά Child-Pugh) ή μέτρια ηπατική διαλυτικότητα (катηγορία B κατά Child-Pugh). Οι ασθενείς με βαριά ηπατική διαλυτικότητα (катηγορία C κατά Child-Pugh) συνιστάται μειωμένη δόση έναρξης 60 mg μία φορά την ημέρα για τις πρώτες 7 ημέρες και κατόπιν 120 mg μία φορά την ημέρα (βλ. παράγραφο 5.2). Νευρική διαλυτικότητα: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Alunbrig σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική διαλυτικότητα (εκτιμώμενης ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) ≥ 30 ml/min). Για ασθενείς με βαριά νεφρική διαλυτικότητα (eGFR < 30 ml/min) συνιστάται μειωμένη δόση έναρξης 60 mg μία φορά την ημέρα για τις πρώτες 7 ημέρες και 90 mg μία φορά την ημέρα κατόπιν (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς με βαριά νεφρική διαλυτικότητα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για νέα ή επιδεινούμενα ανιχνεύσιμα συμπτώματα τα οποία μπορεί να είναι ενδεικτικά ΔΠ/πνευμονίτιδας (π.χ. δύσπνοια, βήχας κλπ.), ειδικά την πρώτη εβδομάδα (βλ. παράγραφο 4.4). Παθολογική πλήρωσης: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Alunbrig σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης: Το Alunbrig προορίζεται για από το στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και με νερό. Το Alunbrig μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Το γκρέιπφρουτ ή η χυμός γκρέιπφρουτ ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις μολυσματικότητας στο πλάσμα και πρέπει να αποφεύγονται (βλ. παράγραφο 4.5). Αντενδείξεις: Υπερευαίσθηση στα δραστικά συστατικά ή σε κάποιο από τα έσοδα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους πνεύμονες: Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Alunbrig, ενδέχεται να παρουσιαστούν βαριές, απειλητικές για τη ζωή και θανατηφόρες πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων αυτών με χαρακτηριστικό αυγάτο με ΔΠ/πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι περισσότερες πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν εντός των πρώτων 7 ημερών της θεραπείας. Οι πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 1-2 υπογράφηκαν με τη διακοπή της θεραπείας ή την τροποποίηση της δόσης. Η μεγαλύτερη ηλικία και το συντομότερο διάστημα (μικρότερο των 7 ημερών) μεταξύ της τελευταίας δόσης κρικότινης και της πρώτης δόσης του Alunbrig συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με αυξημένο ποσοστό αυτών των πνευμονικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Αυτοί οι παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, όταν ξεκινάει η θεραπεία με το Alunbrig. Ασθενείς με ιστορικό ΔΠ ή επαγόμενος από φάρμακα πνευμονίτιδας αποκλείστηκαν από τις βασικές μελέτες. Μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν πνευμονίτιδα αντίθετα κατά τη θεραπεία με το Alunbrig. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για νέα ή επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα (π.χ. δύσπνοια, βήχας κλπ.), ειδικά την πρώτη εβδομάδα θεραπείας. Τυχόν ενδείξεις πνευμονίτιδας σε οποιοδήποτε ασθενή με επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα πρέπει να διερευνώνται αμέσως. Εάν υπάρχει υποψία πνευμονίτιδας, η χορήγηση δόσης του Alunbrig πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να αξιολογείται για άλλες αιτίες των συμπτωμάτων (π.χ. πνευμονική εμβολή, εξέλιξη του όγκου και λοίμωξη πνευμονία). Η δόση πρέπει να τροποποιηθεί ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.2). Υπέρταση: Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig έχει παρουσιαστεί υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Alunbrig, η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθείται τακτικά. Η υπέρταση πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες γραμμές για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Η καρδιακή συχνότητα πρέπει να παρακολουθείται συχνότερα στους ασθενείς, εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος το οποίο είναι γνωστό ότι προκαλεί βραδυκαρδία. Σε περίπτωση βαριάς υπέρτασης ($\geq$ βαθμού 3), το Alunbrig πρέπει να διακοπεί, έως την επανόραση της υπέρτασης σε βαθμό 1 ή στο επίπεδο αναφοράς. Η δόση πρέπει να τροποποιηθεί ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.2). Βραδυκαρδία: Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig έχει παρουσιαστεί βραδυκαρδία (βλ. παράγραφο 4.8). Απαιτείται προσοχή, όταν το Alunbrig χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες που είναι γνωστό ότι προκαλούν βραδυκαρδία. Η καρδιακή συχνότητα και η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά. Εάν παρουσιαστεί συμπτωματική βραδυκαρδία, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί και να αξιολογηθούν τυχόν συμπτωμάτα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν βραδυκαρδία. Μετά την επανόραση, η δόση πρέπει να τροποποιηθεί ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.2). Σε περίπτωση απειλητικής για τη ζωή βραδυκαρδίας, εάν δεν αναγνωριστεί κανένα συμβόλαιο στην βραδυκαρδία συμπεριλαμβανομένου φάρμακο ή σε περίπτωση επανεμφάνισης, η θεραπεία με το Alunbrig πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.2). Διαταραχή της όρασης: Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig έχουν παρουσιαστεί ανεπιθύμητες ενέργειες διαταραχής της όρασης (βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει να δίνεται η συμβουλή στους ασθενείς να αναφέρουν τυχόν συμπτώματα σχετιζόμενα με την όραση. Σε περίπτωση νέων ή επιδεινούμενων βαρέων συμπτωμάτων σχετιζόμενων με την όραση, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο οφθαλμολογικής αξιολόγησης και μείωσης της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK): Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig έχουν παρουσιαστεί αυξήσεις της CPK (βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει να δίνεται η συμβουλή στους ασθενείς να αναφέρουν οποιοδήποτε ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία. Τα επίπεδα CPK πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Alunbrig. Με βάση τη βαρύτητα της αύξησης της CPK και το αν συσχετίζεται με μυαλγία ή αδυναμία, η θεραπεία με το Alunbrig πρέπει να διακοπεί και η δόση να τροποποιηθεί ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.2). Αυξημένες των παγκρεατικών ενζύμων: Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig έχουν παρουσιαστεί αυξήσεις της αμιλάσης και της λιπάσης (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Alunbrig, η λιπάση και η αμιλάση πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά. Με βάση τη βαρύτητα των σημαιώνων των εργαστηριακών ευρημάτων, η θεραπεία με το Alunbrig πρέπει να διακοπεί και η δόση να τροποποιηθεί ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.2). Ηπατοκυτταρική: Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig έχουν παρουσιαστεί αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων (ασπартική αμινοτρανφεράση, αλανίνη αμινοτρανφεράση) και χολερυθρίνης (βλ. παράγραφο 4.8). Η ηπατική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της AST, της ALT και της ολικής χολερυθρίνης, πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη του Alunbrig και κατόπιν κάθε 2 εβδομάδες κατά τους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας. Στη συνέχεια, πρέπει να γίνεται περιοδική παρακολούθηση. Με βάση τη βαρύτητα των σημαιώνων των εργαστηριακών ευρημάτων, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και η δόση να τροποποιηθεί ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.2). Υπερλικαιμία: Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig έχουν παρουσιαστεί αυξήσεις της γλυκόζης του ορού. Η γλυκόζη ορού νηστείας πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη του Alunbrig και να παρακολουθείται περιοδικά στη συνέχεια. Η αντιπνευμονική θεραπεία πρέπει να ξεκινάει ή να βελτιστοποιείται όπως απαιτείται. Εάν δεν είναι δυνατή η επίτευξη επαρκούς υπερλικαιμικού ελέγχου με τη βέλτιστη ιατρική διαχείριση, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επίτευξη επαρκούς υπερλικαιμικού ελέγχου. Μετά την επανόραση, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1 ή το Alunbrig μπορεί να διακοπεί μόνιμα. Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις: Η ταυτόχρονη χρήση του Alunbrig με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A πρέπει να αποφευχθεί. Εάν η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A δεν μπορεί να αποφευχθεί, η δόση του Alunbrig πρέπει να μειωθεί από 180 mg σε 90 mg ή από 90 mg σε 60 mg. Μετά τη διακοπή ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, το Alunbrig πρέπει να συνεχιστεί στη δόση που ήταν ανεκτή πριν την έναρξη του ισχυρού αναστολέα του CYP3A. Η ταυτόχρονη χρήση του Alunbrig με ισχυρούς και μέτριους επαγωγείς του CYP3A πρέπει να αποφευχθεί (βλ. παράγραφο 4.5). Ενδοκρίνα: Πρέπει να δίνεται η συμβουλή στις γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία να χρησιμοποιούν αποτελεσματικό με ορμονική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Alunbrig και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία δόση. Στους άνδρες με γονικές ανδροφονίες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να δίνεται η συμβουλή να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Alunbrig και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του Alunbrig (βλ. παράγραφο 4.6). Λακτάδα: Το Alunbrig περιέχει μονοκλασική λακτάδα. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτική, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσανεξία στην γλυκόζη-γαλακτόζη δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Περιγραφή των προφύλαξης: Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 25\%$) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Alunbrig στο συνδυασμένο δοσολογικό σχήμα ήταν αυξημένη AST, αυξημένη CPK, υπερλικαιμία, αυξημένη λιπάση, υπερπνευμονία, διάρροια, αυξημένη ALI, αυξημένη αμιλάση, ναυτία, κόπωση, υποπνοοφορία, μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων, βήχας, αυξημένη αλκαλική φωσφοτάση, εξάνθημα, αυξημένη ΑΡΤΤ, μύαλγια, κεφαλαλγία, υπέρταση, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, δύσπνοια και έμετος. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 2\%$) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig στο συνδυασμένο δοσολογικό σχήμα εκτός από συμβατά σχετιζόμενα με εξέλιξη του νεοπλασματος ήταν πνευμονία, πνευμονίτιδα, δύσπνοια και πυρεξία. Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών από μορφή πίνακα: Τα δεδομένα που παρατίθενται παρακάτω αντιπροσωπεύουν την έκθεση στο Alunbrig στο συνδυασμένο δοσολογικό σχήμα στο πλαίσιο τριών κλινικών

δοκιμών: μιας δοκιμής φάσης 3 (ALIA 11) σε ασθενείς με προχωρημένο, βητικό στην ALK ΜΜΚΠ που δεν είχαν προηγούμενες υποβληθεί σε θεραπεία με αναστολέα της ALK (N = 136), μιας δοκιμής φάσης 2 (ALIA) σε ασθενείς με βητικό στην ALK ΜΜΚΠ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig και είχαν προηγούμενες παρουσιάσει εξέλιξη ενώ ήταν υπό θεραπεία με κρικότινη (N = 110), και μια δοκιμής κλινικής/επέκτασης φάσης 1/2 σε ασθενείς με προχωρημένες κακοήξεις (N = 28). Σε όλες αυτές τις μελέτες, η δόση της διάρροια έκθεσης των ασθενών που λάμβαναν το Alunbrig στο συνδυασμένο δοσολογικό σχήμα ήταν 21,8 mg. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 και παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα, προτιμώμενα από και συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας είναι: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$). Εντός κάθε ομάδας, συχνότητες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά συχνότητας.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Alunbrig (σύμφωνα με τα Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), έκδοση 4.03) στο δοσολογικό σχήμα 180 mg (N = 274)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητες ενέργειες ¹ όλων των βαθμών	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4
Λοιμώξεις και παροξυσμοί	Πολύ συχνές	Πνευμονία ² , Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	
	Συχνές		Πνευμονία ²
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ανομία, Μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων, Αυξημένη ΑΡΤΤ, Μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων	Μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων
	Συχνές	Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων	Αυξημένη ΑΡΤΤ, Ανομία
	Όχι συχνές		Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Υπεργλυκαιμία, Υπερπρωτεϊναιμία ² , Υποπρωτεϊναιμία, Υποκαλιαιμία, Υπονατριαιμία, Υποκαλιαιμία, Μειωμένη όρεξη	
	Συχνές		υποπρωτεϊναιμία, Υπεργλυκαιμία, Υπονατριαιμία, Υποκαλιαιμία, Μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Ασθения	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία ² , Περιφερική νευροπάθεια ² , Ζάλη	
	Συχνές	Δυσλεπαιμία της μνήμης, Δυσγοεία	Κεφαλαλγία ² , Περιφερική νευροπάθεια ² , Ζάλη
Οφθαλμικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Οπτική διαταραχή ²	Οπτική διαταραχή ²
	Συχνές		Οπτική διαταραχή ²
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Βραδυκαρδία ² , Παρεταταμένο QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, Ταχυκαρδία, Αιθισμός παλμών	Παρεταταμένο QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα
	Όχι συχνές		Βραδυκαρδία ²
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπέρταση ²	Υπέρταση ²
	Πολύ συχνές	Βήχας, Δύσπνοια ²	Πνευμονίτιδα ² , Δύσπνοια ²
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Πνευμονίτιδα ²	Πνευμονίτιδα ² , Δύσπνοια ²
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Αυξημένη λιπάση, Διάρροια, Αυξημένη αμιλάση, Ναυτία, Έμετος, Κοιλιακός πόνος ² , Δυσκοιλιότητα, Στασιμότητα ²	Αυξημένη λιπάση
	Συχνές	Ξηροστομία, Δυσπεψία, Μετεωρισμός	Αυξημένη αμιλάση, Ναυτία, Κοιλιακός πόνος ² , Διάρροια
	Όχι συχνές	Παγκρεατίτιδα	Έμετος, Στασιμότητα ² , Δυσπεψία, Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ συχνές	Αυξημένη AST, Αυξημένη ALT, Αυξημένη αλκαλική φωσφοτάση	
	Συχνές	Αυξημένη γαλακτική αμυνοτρανφεράση, Αυξημένη ALI, Αυξημένη AST, Αυξημένη αλκαλική φωσφοτάση	Αυξημένη ALI, Αυξημένη AST, Αυξημένη αλκαλική φωσφοτάση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα ² , Κυτταρίτιδα ²	Εξάνθημα ² , Αντίδραση φωτοενοποίησης
	Συχνές	Ξηροδερμία, Αντίδραση φωτοενοποίησης	Ξηροδερμία, Κυτταρίτιδα ²
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αυξημένη CPK αίματος, Μυαλγία ² , Αρθραλγία	Αυξημένη CPK αίματος
	Συχνές	Μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, Πόνος σε άκρο, Μυοσκελετική δυσκαμψία	
	Όχι συχνές		Πόνος σε άκρο, Μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, Μυαλγία ²
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ συχνές	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	
	Πολύ συχνές	Κόπωση ² , Οίδημα ² , Πυρεξία	Κόπωση ²
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Μη καρδιακό θωρακικό άλγος, Δυσφορία στον θώρακα, Άλγος	
	Όχι συχνές		Πυρεξία, Οίδημα ² , Μη καρδιακό θωρακικό άλγος

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητες ενέργειες ¹ όλων των βαθμών	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 - 4
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Χοληστερόλη αίματος αυξημένη ⁸ , Μειωμένο σωματικό βάρος	
	Όχι συχνές		Μειωμένο σωματικό βάρος

¹ Οι συχνότητες των όρων των ΑΕ που συσχετίζονται με μεταβολές στα αποτελέσματα βιοχημικών και αιματολογικών εργαστηριακών εξετάσεων προσδιορίστηκαν με βάση τη συχνότητα μη φυσιολογικών μεταβολών των εργαστηριακών αποτελεσμάτων σε σχέση με την τιμή αναφοράς.

⁸ Περιλαμβάνει τις άτυπη πνευμονία, πνευμονία, πνευμονία από εκοφόρηση, πνευμονία από κρυπτοκόκκο, λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, λογινη λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, πνευμονική λοίμωξη

⁹ Περιλαμβάνει συμβάντα βαθμού 5

¹⁰ Ο βαθμός δεν ερμηνεύεται

¹¹ Περιλαμβάνει τις κεφαλαλγία, κεφαλαλγία από παραρρινκολοπίδα, δυσανεξία κεφαλής, ημικρανία, κεφαλαλγία από τάση

¹² Περιλαμβάνει παροιστία, περιφερική αισθητική νευροπάθεια, δυσαισθησία, υπεραίσθησία, υπαισθησία, νευραλγία, περιφερική νευροπάθεια, νευροτοxicότητα, περιφερική κινητική νευροπάθεια, πολυνευροπάθεια, αισθήση εγκαίματος, μεθεστρική νευραλγία

¹³ Περιλαμβάνει τις μεταβολές της αντίληψης βάθους του οπτικού πεδίου, καταράκτη, επίκτητη αγραμματοφία, διπλωπία, γλαύκωμα, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, οίδημα της υαράς κηλίδας, φωτοφοβία, φωτοφία, οίδημα αμφιβληστροειδή, όραση θαμνή, μειωμένη οπτική οξύτητα, έλλειμμα στα οπτικά πεδία, βλάβη της όρασης, αποκόλληση του υαλοειδούς σώματος, εξόφθαλμο του υαλοειδούς σώματος, παροδική αμυαλωση

¹⁴ Περιλαμβάνει τις βροδοκαρδία, φλεβοκαμφική βροδοκαρδία

¹⁵ Περιλαμβάνει τις φλεβοκαμφική ταχυκαρδία, ταχυκαρδία, κοιλιακή ταχυκαρδία, αυξημένη καρδιακή συχνότητα¹⁶

¹⁶ Περιλαμβάνει τις αυξημένη αρτηριακή πίεση, διαστολική υπέρταση, υπέρταση, συστολική υπέρταση

¹⁷ Περιλαμβάνει τις δύσπνοια, δύσπνοια μετά κόπωση

¹⁸ Περιλαμβάνει τις διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα

¹⁹ Περιλαμβάνει τις κοιλιακή δυσφορία, διάταση της κοιλίας, κοιλιακό άλγος, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, επιγοστρική δυσφορία

²⁰ Περιλαμβάνει τις σφηώδη στοματίτιδα, στοματίτιδα, σφηώδης έλκος, έλκωλο του στόματος, φλύκταινες του στοματικού βλεννογόνου

²¹ Περιλαμβάνει τις δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, ερύθημα, αποφολιδωτικό εξάνθημα, εξάνθημα, ερυθηματώδες εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλοδιδλωδές εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα, φυλκτανιώδες εξάνθημα, δερματίτιδα, αλλεργική δερματίτιδα, δερματίτιδα από επαφή, γενικευμένο ερύθημα, εξάνθημα θυλακώδες κνίδωση, φαρμακευτικό εξάνθημα, τοξικό δερματικό εξάνθημα

²² Περιλαμβάνει κνησμό, αλλεργικό κνησμό, γενικευμένο κνησμό, κνησμό γεννητικών οργάνων, αιδοιοκολικό κνησμό

²³ Περιλαμβάνει τις μυοσκελετικό πόνο, μυαλγία, μιλιακός σπασμός, μυϊκό σπρίγμα, μυϊκές δυσκινώσεις, μυοσκελετική δυσανεξία

²⁴ Περιλαμβάνει τις εξάνθηση, κόπωση

²⁵ Περιλαμβάνει τις οίδημα βλεφάρου, οίδημα προσώπου, οίδημα περιφερικό, περικονγχικό οίδημα, προηγμένο πρόσωπο, γενικευμένο οίδημα, περιφερική διόγκωση, αγγειοοίδημα, οίδημα χειλών, περικονγχικό οίδημα, δερματικό οίδημα, οίδημα βλεφάρου

²⁶ Περιλαμβάνει τις χοληστερόλη αίματος αυξημένη, υπερχοληστερολαιμία

ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4 και 1 ασθενής (0,5%) είχε θανατηφόρο πνευμονία. Μετά από πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 1–2, είτε η θεραπεία με το Alunbrig διακοπτόταν και κατόπιν ξανάρχιζε, είτε η δόση μειωνόταν. Πρώιμες πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν επίσης σε μια μελέτη κλινικοοικονομικής δόσης σε ασθενείς (N = 137) (Μελέτη 101), συμπεριλαμβανομένων τριών θανατηφόρων περιπτώσεων (υπόξια, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και πνευμονία). Επιπλέον, 2,3% των ασθενών στην ΑΛΤΑ παρουσίασαν πνευμονίτιδα αργότερα κατά τη θεραπεία, με 2 ασθενείς να έχουν πνευμονίτιδα βαθμού 3 (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Μυοκαρδία: Πρώιμη πνευμονική ανεπιθύμητη ενέργεια αναφέρθηκε σε ποσοστό 10,1% των ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών σε σύγκριση με 3,1% των ασθενών ηλικίας < 65 ετών. Υπέρταση: Υπέρταση αναφέρθηκε στο 30% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig στο σχήμα των 180 mg, με το 11% να έχουν υπέρταση βαθμού 3. Μείωση της δόσης λόγω υπέρτασης έλαβε χώρα στο 1,5% στο σχήμα των 180 mg. Η μέση συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, σε όλους τους ασθενείς, αυξανόταν με τον χρόνο (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Βροδοκαρδία: Βροδοκαρδία αναφέρθηκε στο 8,4% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig στο σχήμα των 180 mg. Καρδιακές συχνότητες μικρότερες από 50 σφίξεις το λεπτό (bpm) αναφέρθηκαν στο 8,4% των ασθενών στο σχήμα των 180 mg (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Οπτική διαταραχή: Ανεπιθύμητες ενέργειες οπτικής διαταραχής αναφέρθηκαν στο 14% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig στο σχήμα των 180 mg. Μεταξύ αυτών αναφέρθηκαν τρεις ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 (1,1%), συμπεριλαμβανομένων των οδύσματος της υαράς κηλίδας και του καταράκτη. Μείωση της δόσης λόγω οπτικής διαταραχής έλαβε χώρα σε δύο ασθενείς (0,7%) στο σχήμα των 180 mg (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Περιφερική νευροπάθεια: Ανεπιθύμητες ενέργειες περιφερικής νευροπάθειας αναφέρθηκαν στο 20% των ασθενών στο σχήμα των 180 mg. Στο τρίτα τρίτα του εκάτο των ασθενών όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιφερικής νευροπάθειας υποχώρησαν. Η διάμεση διάρκεια των ανεπιθύμητων ενεργειών περιφερικής νευροπάθειας ήταν 6,6 μήνες, με μέγιστη διάρκεια 28,9 μήνες. Αύξηση της κρεατινίνης φωσφορικής (CPK): Στην ΑΛΤΑ 1L και στην ΑΛΤΑ, αύξησης της CPK αναφέρθηκαν στο 64% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig στο σχήμα των 180 mg. Η επίπτωση αύξησης των CPK βαθμού 3–4 ήταν 18%. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση των αυξήσεων της CPK ήταν 28 ημέρες. Μείωση της δόσης λόγω αύξησης της CPK έλαβε χώρα στο 10% των ασθενών στο σχήμα των 180 mg (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Αύξηση των παραρετινίων ενζύμων: Αύξησης της αμυλάσης και της λιπάσης αναφέρθηκαν στο 47% και στο 54% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig στο σχήμα των 180 mg, αντίστοιχα. Για αύξησης σε βαθμό 3 και 4, οι επιπτώσεις για την αμυλάση και για τη λιπάση ήταν 7,7% και 15%, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση για τις αυξήσεις της αμυλάσης και για τις αυξήσεις της λιπάσης ήταν 17 ημέρες και 29 ημέρες, αντίστοιχα. Μείωση της δόσης λόγω αύξησης της λιπάσης και της αμυλάσης έλαβε χώρα στο 4,7% και στο 2,9% των ασθενών, αντίστοιχα, στο σχήμα των 180 mg (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Αύξηση των ηπατινών ενζύμων: Αύξησης των ALT και AST αναφέρθηκαν στο 49% και στο 68% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Alunbrig στο σχήμα των 180 mg, αντίστοιχα. Για αύξησης σε βαθμό 3 και 4, οι επιπτώσεις για την ALT και την AST ήταν 4,7% και 3,6%, αντίστοιχα. Μείωση της δόσης λόγω αύξησης της ALT και της AST έλαβε χώρα στο 0,7% και στο 1,1% των ασθενών, αντίστοιχα, στο σχήμα των 180 mg (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Υπερχλωκαμία: Το ελάττωμα ένα τοξικό εκάτο των ασθενών παρουσίασαν υπερχλωκαμία. Υπερχλωκαμία βαθμού 3 σημειώθηκε στο 6,6% των ασθενών. Για κανένα ασθενή δεν μείωθηκε η δόση λόγω υπερχλωκαμίας. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση δόσης κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπρέπει τη συνεχή παρακολούθηση τη σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>. **Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: +357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Δανία. **Τοπικός αντιπροσώπος της Αδείας Κυκλοφορίας στην Ελλάδα:** TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε, Τηλ: +30 210 6387800. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Alunbrig 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/18/1264/001, 60 δισκία σε φιάλη, EU/1/18/1264/002, 120 δισκία σε φιάλη, EU/1/18/1264/011, 28 δισκία σε κουτί, EU/1/18/1264/003, 56 δισκία σε κουτί, EU/1/18/1264/004, 112 δισκία σε κουτί, Alunbrig 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/18/1264/005, 7 δισκία σε φιάλη, EU/1/18/1264/006, 30 δισκία σε φιάλη, EU/1/18/1264/007, 7 δισκία σε κουτί, EU/1/18/1264/008, 28 δισκία σε κουτί, Alunbrig 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/18/1264/009, 30 δισκία σε φιάλη, EU/1/18/1264/010, 28 δισκία σε κουτί. **Συσκευασία έναρξης της θεραπείας με Alunbrig:** EU/1/18/1264/012, 7 x 90 mg + 21 x 180 mg δισκία σε κουτί. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 09/2020. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ. Η ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΝΕΤΑΙ ΣΕ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΚΑΙ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΣΥΝΕΧΙΖΕΤΑΙ ΕΚΤΟΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΥΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΕΙΔΙΚΟΥ ΙΑΤΡΟΥ.

