

7^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ Forum

Γυναίκες στην Ογκολογία
στην Ελλάδα

Women 4 Oncology
Hellas

► Νέοι ορίζοντες στη φροντίδα
των ασθενών με καρκίνο



W4O
Hellas

γυναίκες
στην
ογκολογία

02-04

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 2021

Ίδρυμα Βασίλη &
Ελίζας Γουλιανδρή

Αθήνα



Χορηγούνται 21 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης

www.w4ohellas.org | www.facebook.com/womeninoncology | e-mail: w4ohellas@gmail.com

Επιστημονικό
Πρόγραμμα

Υπό τις Αιγίδες των:



ΕΕΡΟ
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ



Ελληνική
Χειρουργική
Εταιρεία
Μαστού



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΜΑΣΤΟΥ



Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον ΚΑΚ, κατόπιν αιτήσεως, ή περιλαμβάνονται στη συνοπτική περιγραφή χαρακτηριστικών του προϊόντος
 Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος KEYTRUDA®, 19 Οκτωβρίου 2021
 KEYTRUDA C/S.SOL.IN 25MG/ML BTx1 VIALx4ML : 2.610,63 € (Χ.Τ) 2.836,45 € (Λ.Τ) 2.347,25 € (Ν.Τ)



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

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

GR-KEY-00474 1260-04112021-KEY

Επιτροπές

Οργανωτική Επιτροπή

Ελένη Γαλάνη
Σοφία Κολοκοτρώνη
Ελένη Λινάρδου
Αδαμαντία Νικολαΐδη
Ζένια Σαριδάκη
Ελένη Φούντζηλα
Αθηνά Χριστοπούλου
Αμάντα Ψυρρή

Επιστημονική Επιτροπή

Ματίνα Δεμίρη
Οδυσσέας Ιωάννης Ζώρας
Αρετή Καντζιούρα
Πάρις Κοσμίδης
Σοφία Λέββα
Ευαγγελία Μοιρογιώργου
Ιωάννης Μπουκοβίνας
Ελισσάβετ Πατηράκη
Ελένη Ρες
Μαρία Ροβίθη



▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων. Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>. Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που διατίθεται από την εταιρεία AstraZeneca A.E.



AstraZeneca A.E., Αγνισιάου 6-8, 15123 Μαρούσι, Αθήνα
Τηλ.: 210 6871500, Fax: 210 6859195
Αρ. Γ.Ε.ΜΗ. 000638901000
www.astrazeneca.gr

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας: Daiichi Sankyo Europe GmbH
Τοπικός Αντιπρόσωπος: AstraZeneca AE

Ενδεικτική Λιανική Τιμή 1800€.

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

Ομιητές/Πρόεδροι/Σχολιαστές

Eleni Andreopoulou

MD, Associate Professor of Clinical Medicine, Director, Breast Cancer Center Clinical Research, Weill Cornell Medicine/New York-Presbyterian Hospital, USA

Susana Banerjee

MBBS, MA, FRCP, PhD, Consultant Medical Oncologist, Research Lead Gynaecology Unit, The Royal Marsden NHS Foundation Trust, Reader in Women's Cancers, The Institute of Cancer Research, London, UK

Marina Garassino

MD, Professor of Medicine, Director, Thoracic Oncology Program, The University of Chicago, Department of Medicine, USA

Pilar Garrido López

Associate Professor Medicine, Universidad de Alcalá, Head of Thoracic Tumor Unit, Medical Oncology Department IRYCIS. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid Spain

Ola Khorshid

Professor of Medical Oncology, Malignant Hematology & BMT, Medical Oncology Department NCI, Cairo University, Founder and Chairman, Millennium Health Care Company, Cairo, Egypt

Stella Kyriakides

European Commissioner for Health and Food Safety and responsible for the Europe's Cancer Plan

Solange Peters

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

Cristiana Sessa

Professor, Director of EOC Clinical Trial Unit, Vice Head Medical Oncology and Clinical Research Coordinator, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland

Janice Tsang

Deputy Chair, Women for Oncology (W4O) Committee, European Society of Medical Oncology (ESMO), Founding Convenor, Hong Kong Women for Oncology (HKW4O)

Stefania Vallone

Member of WALCE Board - Women Against Lung Cancer in Europe

Σοφία Αγγελάκη

Καθηγήτρια Παθολογικής Ογκολογίας, Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Πα.Γ.Ν. Ηρακλείου, Εργαστήριο Μεταφραστικής Ογκολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Ανθή Αγγελοπούλου

Δημοσιογράφος Υγείας

Νεκτάριος Αλεβιζόπουλος

Παθολόγος - Ογκολόγος, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Καίτη Αποστολίδου

Πρόεδρος Δ.Σ., Ελληνική Ομοσπονδία Καρκίνου - ΕΛΛ.Ο.Κ.

Γεράσιμος Αραβαντινός

Παθολόγος - Ογκολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Συντονιστής Διευθυντής Β' Παθολογικής - Ογκολογικής Κλινικής, Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι»



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

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

 **Bristol Myers Squibb**[™]

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

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

Βασίλειος Βενιζέλος

Δρ., Χειρουργός Μαστού, MD, MPhil(UK), FACS, Διευθυντής Μονάδας Μαστού και Χειρουργικής Κλινικής Μαστού, Νοσοκομείο «Metropolitan»

Νατάσα Βερνάδου

Παθολόγος - Ογκολόγος, Γ' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Υγεία»

Νικόλαος Βλάχος

Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.

Ευάγγελος Βούλγαρης

Παθολόγος - Ογκολόγος, Στρατιωτικός Ιατρός, Κλινική «'Ανασσα», Βόλος

Ελένη Γαλάνη

Παθολόγος - Ογκολόγος, Αναπληρώτρια Διευθύντρια, Β' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Metropolitan»

Μίνα Γκάγκα

Αναπληρώτρια Υπουργός Υγείας, MD, PhD

Στεφανία Γκούρα

Ειδικευόμενη Παθολογικής Ογκολογίας, Πανεπιστημιακή Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων

Σταύρος Γογολόπουλος

Ειδικευόμενος Παθολογικής Ογκολογίας, Β' Χημειοθεραπευτική Κλινική, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»

Ζωή Γραμματόγλου

Πρόεδρος Δ.Σ. του Συλλόγου Καρκινοπαθών - Εθελοντών - Φίλων - Ιατρών «Κ.Ε.Φ.Ι.» Αθηνών

Χαράλαμπος Γώγος

Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος, Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Πατρών, Μέλος της Επιτροπής Αντιμετώπισης Εκτάκτων Συμβάντων Δημόσιας Υγείας

Ελένη Γωνιωτάκη

Παθολόγος, Επιμελήτρια, Ε' Παθολογική Κλινική, Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία»

Αγγελική Δελημήτσου

Βιολόγος, MSc, PhD, BioPath Innovations S.A.

Σταματίνα Δεμίρη

Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθύντρια, Β' Παθολογικό - Ογκολογικό Τμήμα, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»

Αθανάσιος Δημόπουλος

Ακτινοθεραπευτής - Ογκολόγος Venia Docendi Πανεπιστημίου Βιέννης, ESTRO Faculty Member, Διευθυντής, Κλινική Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Νοσοκομείο «Metropolitan»

Στυλιανός Ελεμές

Ειδικευόμενος Παθολογίας, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»

Κλεοπάτρα Εξάρχου

Αρχαιολόγος, Προϊσταμένη Τμήματος Πολιτισμού Δήμου Ιωαννιτών, Υπεύθυνη Δημοτικής Πινακοθήκης Ιωαννίνων

Μαρία Ερμίδου

Νοσηλεύτρια ΤΕ, MSc, Παθολογική - Ογκολογική Κλινική, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»

Φλώρα Ζαγουρή

Παθολόγος - Ογκολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Θεραπευτική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»

Ρουμπίνη Ζακοπούλου

Παθολόγος - Ογκολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Β' ΠΠΚ, Γ.Ν. «Αττικόν»



IF SHE
RESPONDS
TO CHEMOTHERAPY

YOU
RESPOND
WITH ZEJULA¹

ZEJULA IS NOW
APPROVED
IN FIRST-LINE
MAINTENANCE¹

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

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



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

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

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

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

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

Λ.Τ. 4.934,26 €.

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

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

Τα ανωτέρω ισχύουν κατά την ημερομηνία σύνταξης της καταχώρησης.

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

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

©2021 Όμιλος εταιρειών GSK ή δικαιούπαρχος του Ομίλου GSK.

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

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε

ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα

Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»



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

Ιωάννης Ζερβομανωλάκης

MD, PhD, MBA, MPH, Μαιευτήρας - Χειρουργός Γυναικολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Βόννης, Εξειδικευμένος στην Εξωσωματική Γονιμοποίηση, Ιδρυτικό Μέλος Hygeia IVF

Γεώργιος Ζωγράφος

Καθηγητής Χειρουργικής, Διευθυντής, Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

Οδυσσέας - Ιωάννης Ζώρας

Καθηγητής Χειρουργικής Ογκολογίας, Πρόεδρος Ελληνικού Ανοικτού Πανεπιστημίου (Ε.Α.Π.), Διευθυντής Κλινικής Χειρουργικής Ογκολογίας και Κέντρου Περιφερειακών Θεραπειών, Νοσοκομείο «Metropolitan»

Άννα Θεοδωρέλου

Νοσηλεύτρια ΠΕ, MSc, M.E.Θ., Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»

Μαρία Θεοχάρη

Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιμελήτρια Α', Α' Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Α «Λαϊκό»

Δέσποινα Θωμαΐδου

Senior Global Medical Director, Precision Medicine, Lung Cancer, Pfizer

Καλλιόπη Καλαϊτζή

MD, MSc, Υποψήφια Διδάκτορας Ε.Κ.Π.Α., Lifestyle Medicine and Culinary Medicine Certified, Τμήμα Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης Ασκληπείου Βούλας

Γαλάτεια Καλλέργη

Επίκουρη Καθηγήτρια Βιοχημείας, Βιολογικό τμήμα, Πανεπιστήμιο Πατρών

Δήμητρα Καναλουπίτη

Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθύντρια, Δ' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Ιασώ»

Αρετή Καντζιούρα

Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, MSc, PhDc, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»

Σοφία Καραγεωργοπούλου

Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, PhD, Διευθύντρια, Γ' Ογκολογική Κλινική «ΙΑΣΩ»

Χαρίσιος Καρανικιώτης

Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, PhD, Euromedica Γενική Κλινική Θεσσαλονίκης

Ανθούλα Κασσιανού

Νοσηλεύτρια ΤΕ, MSc, PhD, Ογκολογική Μονάδα, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

Στυλιανός Κατσαραγάκης

Επίκουρος Καθηγητής Ανακουφιστικής Φροντίδας, Τμήμα Νοσηλευτικής Ε.Κ.Π.Α.

Γεώργιος Κεσίσης

Παθολόγος - Ογκολόγος, Κλινική «Άγιος Λουκάς», Θεσσαλονίκη

Πάρις Κοσμίδης

Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθυντής, Β' Παθολογική - Ογκολογική Κλινική, Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία»

Αναστασία Κοτανίδου

Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας - Πνευμονολογίας, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α., Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Άγγελος Κούτρας

Παθολόγος - Ογκολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Πατρών

Αντωνία Κουτσούκου

Καθηγήτρια Ιατρικής, Διευθύντρια, Α' Πνευμονολογική Κλινική, Διευθύντρια Τομέα Παθολογίας, Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»



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>

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

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»

NOW EMA APPROVED

Νικόλαος Κουφός

Πνευμονολόγος - Φυμαιολόγος, MD, ECFMG, PhD, Επιστημονικός Υπεύθυνος, Μονάδα Επεμβατικής Βρογχοσκόπησης, Νοσοκομείο «Metropolitan»

Αναστάσιος Κυριαζόγλου

Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, PhD, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικών»

Γεώργιος Λαϊνάκης

Παθολόγος - Ογκολόγος, Αναπληρωτής Διευθυντής, Δ' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Metropolitan»

Βάια Λαμπαδιάρη

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας-Σακχαρώδη Διαβήτη, Ενδοκρινολόγος, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Μονάδα Έρευνας και Διαβητολογικό Κέντρο, Π.Γ.Ν. «Αττικών»

Σοφία Λαμπάκη

Πνευμονολόγος, MD, PhD, Ακαδημαϊκός Υπότροφος Α.Π.Θ., Πνευμονολογική Κλινική Α.Π.Θ., Τμήμα Ημερήσιας Νοσηλείας Χημειοθεραπειών, Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου»

Σοφία Λέββα

Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, MSc, PhD, Ιατρικό Διαβαλκανικό Κέντρο & Βιοκλινική Θεσσαλονίκης PhD, Καθηγήτρια Αναλυτικής Χημείας και Κλινικής Χημείας, Τμήμα Χημείας, Ε.Κ.Π.Α.

Εύη Λιανίδου

Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, PhD, Διευθύντρια, Δ' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Metropolitan», Διδάκτωρ Imperial College London

Έλενα Λινάρδου

Θωμάς Μακατσώρης

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Ογκολογικό Τμήμα, Π.Γ.Ν. Πατρών

Ελένη Μαραγκούλη

Παθολόγος – Ογκολόγος, Α' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Τρικάλων

Χρήστος Μάρκελλος

Ειδικευόμενος Παθολογικής Ογκολογίας, Γ.Ν.Α «Αλεξάνδρα»

Γεωργία Μηλάκη

Παθολόγος - Ογκολόγος

Παρασκευή Μιχαλοπούλου

Προέδρου Δ.Σ Πανελληνίου Συλλόγου Γυναικών με Καρκίνο Μαστού «Άλμα Ζωής»

Ευαγγελία Μοιρογιώργου

Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, MSc, Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία»

Ιωάννης Μούντζιος

Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, MSc, PhD, Διευθυντής, Δ' Ογκολογική Κλινική και Μονάδα Κλινικών Μελετών, «Ερρίκος Ντυνάν» Hospital Center

Αικατερίνη Μούρτου

Φαρμακοποιός, Απόφοιτος Φαρμακευτικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.

Αικατερίνη Μπολέτη

MD, PhD, FRCP, Consultant Medical Oncologist and Lead for AOS/CUP, NCL Cancer Alliance, Department of Oncology, Royal Free London NHS Foundation Trust

Στη γυναίκα με
HR+, HER2- MBC

Πιθανότητα
η κατάστασή της
θα επιδεινωθεί*
Έχετε το Verzenios¹⁻⁴

VERZENIOS/ADV11-2021



- Το **Verzenios** ενδείκνυται για τη θεραπεία γυναικών με θετικό για ορμονικούς υποδοχείς (HR+), αρνητικό για τον υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2-) τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού **σε συνδυασμό** με έναν **αναστολέα αρωματάσης** (AI) ή **φουλβεστράντη** ως αρχική ενδοκρινική θεραπεία ή σε γυναίκες που έχουν λάβει προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία¹
- Σε προεμμηνοπαυσιακές ή περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η ενδοκρινική θεραπεία θα πρέπει να συνδυάζεται με έναν αγωνιστή εκλυτικής ορμόνης της ωχρινότροπου ορμόνης¹.

*Χαρακτηριστικά της νόσου που μελετήθηκαν στις κλινικές δοκιμές και θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε λιγότερο ευνοϊκή πρόγνωση. Ασθενείς με σπλαχνική κρίση δεν συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές δοκιμές του Verzenios.

1. Verzenios Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

2. Di Leo A, O'Shaughnessy J, Sledge GW Jr, et al. Prognostic characteristics in hormone receptor-positive advanced breast cancer and characterization of abemaciclib efficacy. NPJ Breast Cancer. 2018;4:41.

3. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. J Clin Oncol. 2017;35(25):2875-2884.

4. Goetz MP, Toi M, Campione M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2017;35(32):3638-3646.

Ιωάννης Μπουκοβίνας

Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, PhD, Επιστημονικός Υπεύθυνος, Ογκολογική Μονάδα, «Βιοκλινική» Θεσσαλονίκη

Αναστάσιος Μπούτης

Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιμελητής Α', Α' Παθολογική Ογκολογική Κλινική, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»

Δέσποινα Νάση

Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιμελήτρια Β', Β' Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι»

Ειρήνη Νικολαΐδου

PCC, CMC, PGD, Professional Certified Coach by ICF - Certified mBIT, Executive & Team Coach - Certified Mentor Coach & Coach Supervisor - HRM Change Strategist - Corporate Facilitator

Ουρανία Νικολάτου - Γαλίτη

Οδοντίατρος, Στοματολόγος, Καθηγήτρια και Διευθύντρια Κλινικής Νοσοκομειακής Οδοντιατρικής, Οδοντιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.

Γεώργιος Οικονομόπουλος

Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιμελητής, Β' Ογκολογική Κλινική, «Metropolitan Hospital»

Παναγιώτα Οικονομοπούλου

Παθολόγος - Ογκολόγος, Β' Παθολογική Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικών»

Αναστασία Παζαίτη

MD, PhD, FEBS, Γενική Χειρουργός- Ειδική Χειρουργός Μαστού, Ειδική στην Ογκολογική και Επανορθωτική Χειρουργική του Μαστού, Διευθύντρια, Κλινική Χειρουργικής Ογκολογίας και Αποκατάστασης Μαστού, Νοσοκομείο «Metropolitan General»

Γεώργιος Παναγιωτακόπουλος

Αντιπρόεδρος Δ.Σ. Ε.Ο.Δ.Υ., Παθολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Κλινικής Φαρμακολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

Χρίστος Παπαδημητρίου

Παθολόγος - Ογκολόγος, Καθηγητής Ιατρικής Ε.Κ.Π.Α., Υπεύθυνος, Ογκολογική Μονάδα, Γ.Ν.Α. «Αρεταίειο»

Νικόλας Παπαδόπουλος

Professor of Oncology and Pathology, Director of Translational Genetics, Ludwig Center for Cancer Genetics & Therapeutics, Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, The Johns Hopkins Institutions, USA

Χρήστος Παπατέρπος

Τεχνικός Διευθυντής, Εταιρεία Dataverse

Γεώργιος Παππάς

Παθολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κορίνα Πατέλη - Bell

Πρόεδρος FairLife LCC - Φροντίδα και πρόληψη για τον καρκίνο του πνεύμονα

Ελισσάβετ Πατηράκη

Καθηγήτρια, Συστήματα Νοσηλευτικής Φροντίδας - Ανακουφιστική Φροντίδα, Τμήμα Νοσηλευτικής Ε.Κ.Π.Α.

Ελένη - Ισιδώρα Περδικούρη

Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, MsC, PhD, Επιμελήτρια Β', Γ.Ν. Βόλου «Αχιλλοπούλειο»

LIFE*

για τις γυναίκες με HR+/HER2- μεταστατικό καρκίνο μαστού¹⁻³

1. Waks GA and Winer EP rev, Breast Cancer Treatment; JAMA. 2019; 321: 268-200. 2. Im SA et al., Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer; N Engl J Med. 2019 Jun 4. doi: 10.1056/NEJMoa1903765. 3. Slamon DJ et al, Overall survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer, N Engl J Med Feb 2020; 382:514-524

HR+/HER2-: θετικός σε ορμονικό υποδοχέα και αρνητικός στον υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3/4 (οι οποίες αναφέρθηκαν σε συχνότητα $\geq 20\%$ και $\geq 2\%$, αντίστοιχα) στα συγκεντρωτικά δεδομένα για τις οποίες η συχνότητα του Kisqali συν κάθε συνδυασμό υπερβαίνει τη συχνότητα του εικονικού φαρμάκου συν κάθε συνδυασμό ήταν λοιμώξεις, ουδετεροπενία, λευκοπενία, κεφαλαλγία, βήχας οσφυαλγία, ναυτία, κόπωση, διάρροια, έμετος, δυσκοιλιότητα, αλωπεκία, και εξάνθημα και λοιμώξεις, ουδετεροπενία, λευκοπενία, αναιμία μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, λεμφοπενία, υποφωσφαταιμία και έμετος, αντίστοιχα

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, που διατίθεται ΕΔΩ.



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 & Καραίου Νηλ, 54623
Θεσσαλονίκη, Τηλ.: +30 2310 424049

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ: +30 210 2828812

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή
και Αναφέρετε

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

† Το φαρμακευτικό προϊόν υπόκειται
σε επιπρόσθετη παρακολούθηση.

 **KISQALI**[®]
ribociclib 200 mg
tablets

Αθανάσιος Πλεύρης

Γενοβέφα Πολυχρονίδου

Αθανάσιος Πούπτης

Βασιλική Ράπτη

Ελένη Ρες

Μαρία Ροβίθη

Επαμεινώνδας Σαμαντάς

Ζένια Σαριδάκη

Ευάγγελος Σαρρής

Γεράσιμος Σιάσος

Νικόλαος Σιαφάκας

Παντελής Σκάρλος

Μαρία Σκόνδρα

Κυριάκος Σουλιώτης

Νικόλαος Σπάθας

Δημήτρης - Αινείας Σπηλιώτης

Σοφία Σταματοπούλου

Φλώρα Σταυρίδη

Δημήτρης Τούσουλης

Έλλη - Σοφία Τριποδάκη

Υπουργός Υγείας

Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, MSc, PhD, Επιμελήτρια Β', Γ.Ν.Θ. «Παπανικολάου»

Παθολόγος - Ογκολόγος, Euromedica Γενική Κλινική Θεσσαλονίκης

Παθολόγος - Ογκολόγος, Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία»

Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιμελήτρια Α', Γ' Ογκολογική Κλινική, Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι»

Παθολόγος - Ογκολόγος, Γ.Ν. Αγίου Νικολάου

Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθυντής, Β' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Metropolitan»

Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, PhD, Επιστημονικός Υπεύθυνος Ογκολογικού Τμήματος, «Ασκληπιός ΔΙΑΓΝΩΣΙΣ» - Κλινική «Ασκληπιείον Κρήτης», Ηράκλειο, Κρήτη - Πρόεδρος Δ.Σ. Ε.Ο.Π.Ε.

Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, MSc, Επιμελητής, Δ' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Metropolitan»

Καθηγητής Καρδιολογίας, Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Αθηνών

MD, PhD, FRCP, FCCP, FERS, Ομότιμος Καθηγητής Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης - Επισκέπτης Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Υπολογιστών, Πανεπιστήμιο Κρήτης

MD, PhD, Ακτινοθεραπευτής - Ογκολόγος, Διδάκτωρ Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Αν/τής Δ/ντής Κλινικής Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Νοσοκομείο «Metropolitan»

Παθολόγος - Ογκολόγος, «Ερρίκος Ντυνάν» Hospital Center

Καθηγητής Πολιτικής Υγείας, Κοσμήτωρ της Σχολής Κοινωνικών και Πολιτικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιμελητής, Δ' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Metropolitan»

Απόφοιτος Νομικής Ε.Κ.Π.Α., Ασκούμενος Δικηγόρος

Παθολόγος - Ογκολόγος, Γ.Ν. Καλαμάτας

Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, MSc, MRCP, Care & Cure Oncology Center

Καθηγητής Καρδιολογίας, Αντιπρύτανης Ε.Κ.Π.Α.

Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, PhD, Επικουρική Επιμελήτρια, Α', Παθολογική Ογκολογική Κλινική, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»

Η ΔΥΝΑΜΗ ΤΗΣ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ

στη θεραπευτική επιλογή ασθενών
με HR+/HER2- mBC¹

- ✓ Κλινική Αποτελεσματικότητα¹⁻⁴
- ✓ Δεδομένα Κλινικής Πρακτικής⁵⁻⁷
- ✓ Δεδομένα έκβασης από αναφορές ασθενών (PRO)^{8,9}
- ✓ Καθιερωμένο Προφίλ Ασφάλειας^{1-4,10,11}
- ✓ Ένας συνιστώμενος έλεγχος παρακολούθησης*¹
- ✓ Μία κάψουλα, μία φορά τη μέρα¹

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

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

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

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

ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

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

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

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

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

Η συστηματική Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος δημοσιεύεται σε άλλη σελίδα του παρόντος.

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

Σωτήριος Τρομπούκης

Έλενα Φούντζηλα

Ελένη Φύτρου

Νικόλαος Χαραλαμπίκης

Ευρυδίκη Χατζηανδρέου

Νίκος Χατζηνικολάου

Χαρίλαος Χηνιάδης

Αθηνά Χριστοπούλου

Αμάντα Ψυρρή

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος, Συνεργάτης Ομίλου Υγεία

Παθολόγος - Ογκολογος, Γενική Κλινική Euromedica, Clinical Assistant Professor, European University Cyprus

Νοσηλεύτρια ΠΕ, MSc, PhD(c), Προϊσταμένη Μονάδας Ειδικών Λοιμώξεων, Π.Γ.Ν. «Αττικών»

Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, PhD, Επιμελητής Β', Παθολογικό - Ογκολογικό Τμήμα, Γ.Α.Ν.Π «ΜΕΤΑΞΑ»

MD, MPH, DrPH, Senior Global Director, Health Policy and Market Access, Orgenesis - Αντιπρόεδρος FairLife Lung Cancer Care

Head of Pfizer Oncology Greece, Cyprus, Malta

Γυναικολόγος Αναπαραγωγής, Συνιδρυτής Be-Live, Μέλος Δ.Σ. Νοσοκομείου «Μητέρα»

Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθύντρια Παθολογίας - Ογκολογίας, Υπεύθυνη, Ογκολογική Μονάδα, Γ.Ν. Πατρών «Άγιος Ανδρέας», Διδάκτωρ, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών

Καθηγήτρια Παθολογίας - Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Υπεύθυνη Ογκολογικού Τμήματος, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικών»



ZIEXTENZO[®]
pegfilgrastim



ZIEX_ADV_001_Sept 2021 GR2109011251

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.SO.PFS 6MG BTx1 PFSYR 314,07€

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση

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

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή
και Αναφέρετε

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

Συμπληρώνοντας την «**ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**»

SANDOZ A Novartis
Division

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

Στοιχεία επικοινωνίας στην Ελλάδα:

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

Lectus adv.

Επιστημονικό Πρόγραμμα

Πέμπτη 02 Δεκεμβρίου

2021

11:30 - 12:00 Προσέλευση - Εγγραφές

12:00 - 14:00 Στρογγυλό Τραπέζι

«Νέοι ορίζοντες στη νοσηλευτική φροντίδα ασθενών με καρκίνο»

Προεδρείο: Ε. Πατηράκη, Σ. Κατσαραγάκης

Πλοηγός νοσηλεύτρια/της στη φροντίδα ασθενών με καρκίνο

Α. Κασσιανού

Μπορεί κάθε νοσηλεύτης/τρια ογκολογίας να είναι ηγέτης;

Α. Θεοδωρέλου

Βελτιώνεται η ποιότητα ζωής των νοσηλευόμενων ασθενών με προχωρημένο καρκίνο στο νοσοκομείο; Συγκριτική μελέτη

Μ. Ερμίδου

Συμπλέγματα συμπτωμάτων ως εργαλείο βελτίωσης της κλινικής προσέγγισης των ασθενών

Ε. Φύτρου

14:00 - 14:30 Διάλειμμα

14:30 - 17:30 Διάλεξη & Group Coaching

Προεδρείο: Ζ. Σαριδάκη, Ε. Ρες

Work-Life Balance Vs. Life-Work Revolution

Ε. Νικολαΐδου

Group Coaching & Αναπτυξιακοί Διάλογοι

17:30 - 18:00 Διάλειμμα

First-Line Maintenance Treatment of Urothelial Carcinoma¹



▽ 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.¹

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ¹

- Το **Bavencio®** ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μεταστατικό καρκίνωμα κυττάρων Merkel (MCC)
- Το **Bavencio®** ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία συντήρησης πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα (UC) οι οποίοι είναι ελεύθεροι εξέλιξης μετά από χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα
- Το **Bavencio®** σε συνδυασμό με αzeitinίμη ενδείκνυται για τη θεραπεία 1^η γραμμής ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων (RCC)¹

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ¹

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από γιατρό έμπειρο στη θεραπεία του καρκίνου. **Δοσολογία** Η συνιστώμενη δόση του Bavencio ως μονοθεραπεία είναι 800 mg χορηγούμενα ενδοφλεβίως σε 60 λεπτά κάθε 2 εβδομάδες. Η χορήγηση του Bavencio πρέπει να συνεχίζεται σύμφωνα με το προτεινόμενο χρονοδιάγραμμα μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Η συνιστώμενη δόση του Bavencio σε συνδυασμό με αzeitinίμη είναι 800 mg χορηγούμενα ενδοφλεβίως σε 60 λεπτά κάθε 2 εβδομάδες και αzeitinίμη 5 mg από του στόματος λαμβανόμενα δύο φορές ημερησίως (με μεσοδιάστημα 12 ωρών) με ή χωρίς τροφή μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητας. Για πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία της αzeitinίμης, παρακαλείστε να ανατρέξετε στις πληροφορίες προϊόντος της αzeitinίμης.

Για το πλήρες κείμενο της δοσολογίας και του τρόπου χορήγησης συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που διατίθεται από την εταιρεία

ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ¹

Η αβελουμάμη αντενδείκνυται σε περιπτώσεις υπερευαίσθησης στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με την αβελουμάμη ήταν κόπωση (30,0%), ναυτία (23,6%), διάρροια (18,5%), δυσκαλιότητα (18,1%), μειωμένη όρεξη (17,6%), σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (15,9%), έμετος (15,6%) και μειωμένο σωματικό βάρος (14,5%). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥3 ήταν αναιμία (5,6%), υπέρταση (3,9%), υπονατριαιμία (3,6%), δύσπνοια (3,5%) και κοιλιακός πόνος (2,6%). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες και σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση.

1. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος Bavencio, 01/2021

Η αντεντεγμένη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος δημοσιεύεται σε άλλη σελίδα του παρόντος

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

MERCK

Merck A.E., Λ.Κηφισίας 41-45, Κτίριο Β', 15123 Μαρούσι, Αθήνα, Ελλάδα. Τηλ. 210-6165100



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

GC-AVEBL-00004_03/2021

Πέμπτη 02 Δεκεμβρίου

2021

18:00 - 20:00 **Στρογγυλό Τραπέζι**

«Νέοι ορίζοντες στο γυναικολογικό καρκίνο»

Προεδρεία: **Γ. Αραβαντινός, Α. Δημόπουλος, Φ. Σταυρίδη**

Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας στο γυναικολογικό καρκίνο

Νεότερα δεδομένα στον καρκίνο ωοθηκών

Low grade ovarian tumors

Η ακτινοθεραπεία στο γυναικολογικό καρκίνο

Σχολιαστές: **Χρ. Παπαδημητρίου**

Γ. Πολυχρονίδου

Ρ. Ζακοπούλου

S. Banerjee

Π. Σκάρλος

Παρασκευή 03 Δεκεμβρίου

2021

09:00 - 10:30 **Στρογγυλό Τραπέζι ONEO**

«ESMO Highlights»

Προεδρεία: **Α. Ψυρρή, Ι. Μούντζιος, Α. Κυριαζόγλου**

ESMO highlights: Καρκίνος του πνεύμονα

Ομιλητής: **Σ. Ελεμές**

Σχολιαστής: **Α. Καντζιούρα**

ESMO highlights: Καρκίνος του μαστού & γυναικολογικός καρκίνος

Ομιλητής: **Σ. Γογολόπουλος**

Σχολιαστής: **Α. Πούπτης**

ESMO highlights: Καρκίνοι του γαστρεντερικού συστήματος

Ομιλητής: **Σ. Γκούρα**

Σχολιαστής: **Ε. Βούλγαρης**

ESMO highlights: Καρκίνοι του ουροποιογεννητικού

Ομιλητής: **Χ. Μάρκελλος**

Σχολιαστής: **Ε. Μαραγκούλη**

10:30 - 11:00 Διάλεξη ΟΝΕΟ

Προεδρείο: Α. Χριστοπούλου, Ε.-Σ. Τριποδάκη

Gender medicine: a neglected aspect of personalized medicine or a selection bias?

Σ. Λέββα

11:00 - 12:30 Στρογγυλό Τραπέζι

«Νέοι ορίζοντες στους καρκίνους του ουροποιητικού»

Προεδρείο: Ε. Μαραγκούλη, Γ. Κεσίσης

Καρκίνος ουροδόχου κύστεως

Καρκίνος προστάτη

Καρκίνος προστάτη και κληρονομικότητα

Καρκίνος νεφρού

Σχολιαστές: Γ. Λαϊνάκης, Γ. Μηλάκη

Α. Κυριαζόγλου

Ε.-Ι.Περδικούρη

Δ. Νάση

Αικ. Μπολέτη

12:30 - 13:00 Διάλειμμα

13:00 - 14:30 Στρογγυλό Τραπέζι

«Νέοι ορίζοντες στον καρκίνο του πνεύμονα»

Προεδρείο: Π. Κοσμίδης, Ε. Σαμαντάς, Ε. Λινάρδου

Προσυμπτωματικός έλεγχος για καρκίνο πνεύμονα - διεθνές status και στην Ελλάδα

Comprehensive Testing in Lung Cancer accessible to everyone- the example of a European Program (EPROPA)

Νεότερα δεδομένα στην 1η γραμμή του μεταστατικού μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα: Εστιάζοντας στην επιβίωση

Ν. Κουφός

St. Vallone

Ε. Σαρρής

Sponsored by



Σχολιαστές: Α. Καντζιούρα, Σ. Λαμπάκη, Κ. Πατέλη - Bell

HER2+ breast cancer patients may need
up to 100 clinic hours each year for treatment.^{1,2}

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

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



That's the standard of care in HER2+ breast cancer delivered in a fraction of the time,^{1,2,4-9} with the potential to minimise drug wastage and liberate up to

70% & 90%
of staff time¹²⁻¹⁵ of chair time¹²⁻¹⁵

PHESGO®
PERTUZUMAB-TRASTUZUMAB
Go there

*vs. IV treatment. Time and resource savings extrapolated from time and motion studies with Herceptin SC vs Herceptin IV.^{2,15}

Πληροφορίες για την ασφάλεια Για Επαγγελματίες Υγείας

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

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

Πληροφορίες για την κύηση Για Επαγγελματίες Υγείας

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

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

References

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

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

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

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

Roche (Hellas) A.E.
Ακαρόνας 4 & Δελφίν
151 25 Μαρούσι, Αττική
Τηλ: 210 6166100, fax: 210 6166599
email: hellas.medinfo@roche.com
Ελλάδα 800 111 93 00
(δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)
Κύπρος 800 92 668
(δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)

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

Phesgo_01_22021

Παρασκευή 03 Δεκεμβρίου

2021

14:30 - 15:30 Διάλειμμα

15:30 - 16:30 Στρογγυλό Τραπέζι

«Νέοι ορίζοντες στους καρκίνους του γαστρεντερικού»

Προεδρείο: **Ι. Μπουκοβίνας, Θ. Μακατσώρης**

ctDNA-Guided θεραπευτικές στρατηγικές: εφαρμογές στον γαστρεντερικό καρκίνο

Ρόλος της ανοσοθεραπείας στον καρκίνο ανώτερου πεπτικού

Νέα μονοπάτια στόχευσης στον καρκίνο ήπατος - χοληφόρων: προκλήσεις και προοπτικές

Ι. Μπουκοβίνας

Μ. Ροβίθη

Ν. Χαραλαμπίδης

16:30 - 17:00 Διάλεξη

Προεδρείο: **Ν. Παπαδόπουλος, Γ. Καλλέργη**

Πώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί η υγρή βιοψία για την έγκαιρη διάγνωση;

Ε. Λιανίδου

17:00 - 18:00 Πάνελ

«Υγεία και ογκολογία στην ψηφιακή εποχή στην Ελλάδα»

Προεδρείο: **Ν. Σιαφάκας, Α. Ψυρρή, Ζ. Σαριδάκη**

Ομιλητές: **Μ. Γκάγκα, Αθ. Πλεύρης, Α. Μπούτης, Χ. Παπατέρπος, Κ. Σουλιώτης, Ε. Χατζηανδρέου, Γ. Ζωγράφος**

18:00 - 18:30 Διάλειμμα

- 18:30 - 20:30 Advancing women in science, medicine and global health**
Moderators: E. Galani, H. Linardou, Z. Saridaki, E. Fountzila, A. Christopoulou, A. Psyrri
- 18:30 - 19:00 Award ceremony**
Awardees Profs. **A. Kotanidou, A. Koutsoukou**
Women leaders in the fight of the pandemic
- 19:00 - 19:05 Position statement from the European Commissioner for Health and Food Safety and responsible for the Europe's Cancer Plan** **Mrs. St. Kyriakides**
- 19:05 - 19:20 Keynote Lecture**
The ESMO vision on gender-related challenges **Prof. S. Peters**
- 19:20 - 20:30 Panel Discussion**
Gender-related challenges in Oncology: where we stand today across the globe?
Panelists: **P. Garrido Lopez, C. Sessa, J. Tsang, O. Khorshid, E. Andreopoulou, M. Garassino, D. Thomaidou, I. Boukovinas, O. Zoras, D. Tousoulis, G. Siasos, G. Panagiotakopoulos**

09:30 - 11:30 **Στρογγυλό Τραπέζι**

«Νέοι ορίζοντες στον καρκίνο του μαστού»

Προεδρείο: **Φ. Ζαγουρή, Α. Κούτρας, Β. Βενιζέλος**

Οι προκλήσεις στη σύγχρονη θεραπευτική διαχείριση του μεταστατικού τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού

Σύγχρονες θεραπευτικές στρατηγικές στον HR+/HER2- προχωρημένο καρκίνο του μαστού. Η ενσωμάτωση των CDK4/6 αναστολέων και η εστίαση στο μέγεθος του κλινικού οφέλους για την επίτευξη της παράτασης της ζωής των ασθενών

Δευτερογενής αντοχή και διπλή στόχευση στον HER2+ μεταστατικό καρκίνο του μαστού

W4O Πρόγραμμα για κληρονομικό καρκίνο μαστού - UpComing

Σχολιαστές: **Ε. Γαλάνη, Π. Μιχαλοπούλου, Α. Δελημήτσου, Δ. Καναλουπίτη**

Γ. Οικονομόπουλος

Sponsored by  **GILEAD**
Creating Possible

Ε. Μοιρογιώργου

Sponsored by  **NOVARTIS**

Σ. Καραγεωργοπούλου

Sponsored by  **GENESIS**
pharma

Ν. Βερνάδου, Γ. Οικονομοπούλου

11:30 - 12:00 **Διάλειμμα**

12:00 - 13:00 **Στρογγυλό Τραπέζι**

«Γονιμότητα και καρκίνος»

Προεδρείο: **Σ. Αγγελάκη, Σ. Τρομπούκης**

Εξωσωματική/εγκυμοσύνη και καρκίνος

Διατήρηση της γονιμότητας

Σχολιαστές: **Ν. Παζαίτη, Μ. Δεμίρη, Χ. Χηριάδης**

Ι. Ζερβομανωλάκης

Ν. Βλάχος

Σάββατο 04 Δεκεμβρίου

2021

13:00 - 14:30

Στρογγυλό Τραπέζι

«Υποστηρικτική Ιατρική/ Survivorship»

Προεδρείο: **Ο. Νικολάτου - Γαλίτη, Μ. Θεοχάρη, Μ. Σκόνδρα**

Integrative medicine (ολιστική)

Η Ιατρική του Τρόπου Ζωής στην Αποκατάσταση καρκινοπαθών

Διατροφή

Ιατρική χρήση κάνναβης- μύθοι και αλήθειες

Σχολιαστές: **Β. Ράπτη, Σ. Σταματοπούλου, Ζ. Γραμματόγλου, Ε. Γωνιωτάκη**

Χ. Καρανικιώτης

Κ. Καλαϊτζή

Β. Λαμπαδιάρη

Ν. Αλεβιζόπουλος

14:30 - 15:00

Διάλειμμα

15:00 - 16:30

Η ΕΠΟΧΗ της Πανδημίας : συζήτηση με τους ειδικούς

Συντονισμός: **Χ. Γώγος, Α. Χριστοπούλου, Ε. Λινάρδου**

Covid and Cancer: Lesson for vaccines

Οι επόμενες πανδημίες - μάθαμε κάτι;

Μελέτη ReCOVer - αντισώματα και Covid

Covid 19: προβληματισμοί γύρω από την πανδημία

Η μελέτη της ΕΛΛ.Ο.Κ. για τους ογκολογικούς ασθενείς στην πανδημία

Η πανδημία με τη ματιά του Φαρμακοποιού

M. Garassino

Γ. Παππάς

Ν. Σπάθας

Δ.-Α. Σπηλιώτης

Κ. Αποστολίδου

Αικ. Μούρτου

16:30 - 18:30

Διευρύνοντας τους ορίζοντες στη θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου

Προεδρείο: **Ε. Γαλάνη, Ν. Χατζηνικολάου**

Η θεραπευτική επίδραση της τέχνης στην ογκολογία

Ωδή στη γυναίκα : Τέχνη και θεραπευτική στην ογκολογία

Η μουσική ως φάρμακο

Κ. Εξάρχου

Α. Αγγελοπούλου

Ν. Χατζηνικολάου

18:30

Συμπεράσματα - Κλείσιμο Συνεδρίου

Γενικές Πληροφορίες

Οργάνωση

W4O Hellas - Γυναίκες στην Ογκολογία

Ημερομηνία διεξαγωγής

2-4 Δεκεμβρίου 2021

Τόπος Διεξαγωγής

Ίδρυμα Βασίλη & Ελίζας Γουλανδρή
Ερατοσθένους 13, 116 35, Αθήνα
Τηλ: 210 7252895

Εγγραφές

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

Οδηγίες για Παρακολούθηση με Φυσική Παρουσία:

Το Forum θα διεξαχθεί λαμβάνοντας όλα τα προληπτικά μέτρα κατά της διασποράς της COVID-19 και με φυσική παρουσία προκαθορισμένου αριθμού ατόμων, σύμφωνα με τις ισχύουσες διατάξεις. Η είσοδος στη συνεδριακή αίθουσα επιτρέπεται μόνο σε πλήρως εμβολιασμένους ή νοσήσαντες το τελευταίο εξάμηνο και απαιτείται η επίδειξη έγκυρου πιστοποιητικού εμβολιασμού ή πιστοποιητικού νόσησης. Θα τηρηθεί σειρά προτεραιότητας, η οποία αφορά στην άφιξη στο συνεδριακό χώρο και όχι το πότε πραγματοποιήθηκε η εγγραφή. Όσοι συμμετέχοντες επιθυμούν να έχουν φυσική παρουσία, θα πρέπει να πραγματοποιήσουν την προεγγραφή τους ηλεκτρονικά μέσω της ιστοσελίδας www.events.gr. Κατόπιν της εγγραφής, θα τους αποσταλεί ηλεκτρονικό barcode μέσω e-mail, το οποίο θα σαρώνουν κατά την είσοδό τους στην αίθουσα.

Η χρήση μάσκας προστασίας είναι υποχρεωτική για όλους τους συμμετέχοντες.

Οδηγίες Διαδικτυακής Παρακολούθησης

Βάσει των νέων υγειονομικών πρωτοκόλλων, η Επιστημονική Εκδήλωση θα προβάλλεται ταυτόχρονα διαδικτυακά μέσω της ιστοσελίδας www.livemed.gr. 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»**.

Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης

Σύμφωνα με τα κριτήρια της EACCME-UEMS θα χορηγηθούν 21 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD credits).

Πιστοποιητικό Παρακολούθησης

Το Πιστοποιητικό Παρακολούθησης θα αποσταλεί ηλεκτρονικά στους συμμετέχοντες με φυσική παρουσία, στο e-mail που έχουν δηλώσει κατά την εγγραφή τους, μετά το πέρας των εργασιών του Forum. Βάσει της τελευταίας εγκυκλίου του ΕΟΦ, θα υπάρχει σύστημα καταμέτρησης του χρόνου παρακολούθησης και το πιστοποιητικό θα δοθεί σε όσους έχουν παρακολουθήσει τουλάχιστον 60% των συνολικών ωρών του προγράμματος. Ο αριθμός Μορίων Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD) που θα χορηγηθεί στους Συνέδρους, θα υπολογιστεί βάσει του χρόνου παρακολούθησης.



Οι συμμετέχοντες που θα παρακολουθήσουν διαδικτυακά (**μόνο live, όχι on demand**), μπορούν να παραλάβουν το πιστοποιητικό τους οι ίδιοι απευθείας από την πλατφόρμα μέσω του πεδίου **«Παραλαβή Πιστοποιητικού»**, το οποίο ενεργοποιείται μετά τη λήξη της εκδήλωσης.

Γραμματεία Συνεδρίου



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

Ελ. Βενιζέλου 154, 17122 Ν. Σμύρνη
Τηλ.: 210- 98 80 032, Φαξ: 210-98 81 303
E-mail: ets@otenet.gr, ets@events.gr
Website: www.events.gr

Απαγορεύεται ρητά η αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, λήψη (download), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση της Εταιρίας, του συνόλου ή μέρους του περιεχομένου του Προγράμματος. Η Ε.Τ.Σ. Events & Travel Solutions επιφυλάσσεται ρητώς παντός νομίμου δικαιώματός της για τη διαφύλαξη των δικαιωμάτων πνευματικής και διανοητικής ιδιοκτησίας. Για αναλυτικότερες πληροφορίες επισκεφθείτε το www.events.gr

Ευχαριστίες

Η Οργανωτική Επιτροπή του 7^{ου} Πανελληνίου Forum «Οι Γυναίκες στην Ογκολογία στην Ελλάδα», ευχαριστεί τις κάτωθι εταιρείες, οι οποίες με την ενεργό συμμετοχή τους και την οικονομική τους ενίσχυση, συνέβαλαν σημαντικά στην πραγματοποίηση της εκδήλωσης.



ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Zejula 100 mg σκληρά καψάκια
2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Το κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοδερική τζουλική νιραπαρίνη που περιέχει 100 mg νιραπαρίνη. **Εκδοχή με γνωστή δράση:** Το κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 254,5 mg μονοδερική λακτόζη (βλ. παράγραφο 4.4). Το κέλυφος του κάθε σκληρού καψακίου περιέχει επίσης τον χρωστικό παράγοντα ταρταρίνη (E 102) [0,0172 mg]. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Σκληρό καψάκιο (καψάκιο). Σκληρό καψάκιο περίπου 22 mm x 8 mm. Λευκό σώμα φέρων τη σήμανση «100 mg» εκτυπωμένη με μαύρο μελάνι και πορφυρό χρώματος καπάκι φέρων τη σήμανση «Niraparin» εκτυπωμένη με λευκό μελάνι.

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

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

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

Πίνακας 2: Τροποποίηση της δόσης για μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες	
Μη αιματολογικές CTAEC* $\geq$ Βαθμού 3 ανεπιθύμητες ενέργειες συσχετιζόμενες με τη θεραπεία όπου η προφύλαξη δεν θεωρείται εφικτή ή όπου η ανεπιθύμητη ενέργεια εμμένει παρά τη θεραπεία.	Πρώτη εκδήλωση: • Το Zejula διακόπτεται για μίστο διάστημα 28 ημερών ή έως την υποχώρηση της ανεπιθύμητης ενέργειας. • Επανεναρξη του Zejula σε μειωμένο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1. Δεύτερη εκδήλωση: • Το Zejula διακόπτεται για μίστο διάστημα 28 ημερών ή έως την υποχώρηση της ανεπιθύμητης ενέργειας. • Επανεναρξη του Zejula σε μειωμένη δόση ή διακοπή της θεραπείας σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
CTCAE $\geq$ Βαθμού 3 ανεπιθύμητη ενέργεια συσχετιζόμενη με τη θεραπεία διαρκείας πέραν των 28 ημερών ενώ στον ασθενή χορηγείται Zejula 100 mg/ημερησίως	Η θεραπεία τερματίζεται.

*CTCAE= Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Πίνακας 3: Τροποποίηση της δόσης για αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες	
Κατά τη θεραπεία με Zejula έχουν παρατηρηθεί αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ιδιαίτερα κατά την αρχική φάση της αγωγής. Επομένως, συνιστάται η εβδομαδιαία παρακολούθηση του πλήρους αιμοανιγράμματος (CBC) κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας και η τροποποίηση της δόσης όπως αυτό χρειάζεται να γίνει. Μετά τον πρώτο μήνα, συνιστάται μηνιαία παρακολούθηση του πλήρους αιμοανιγράμματος και στη συνέχεια να γίνεται περιοδικά (βλ. παράγραφο 4.4). Με βάση τις εργαστηριακές τιμές της κάθε ασθενούς, μπορεί να απαιτείται εβδομαδιαία παρακολούθηση και κατά τον δεύτερο μήνα.	
Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες απαιτείται μετάνγιση ή υποστήριξη με αιμοποιητικό αυθητικό παράγοντα	• Για ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων $\leq 100.000/\mu\text{L}$, θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση μετάνγισης αιμοπεταλίων. Εάν υφίστανται άλλοι παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία όπως για παράδειγμα συγχρόνηση αντιπηκτικών ή αντιαιμοπεταλιακών φαρμακευτικών προϊόντων, να εξετάζεται η διακοπή αυτών των συστών ή/και μετάνγιση σε υψηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων. • Επανεναρξη του Zejula σε μειωμένη δόση.
Αριθμός αιμοπεταλίων $< 100.000/\mu\text{L}$	• Πρώτη εκδήλωση: • Διακοπή του Zejula για κατά το μέγιστο 28 ημέρες και παρακολούθηση του αιμοδιαγράμματος εβδομαδιαίως έως ότου ο αριθμός αιμοπεταλίων επιστρέψει στο $\geq 100.000/\mu\text{L}$. • Επανεναρξη του Zejula στην ίδια ή μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1 με βάση την κλινική εκτίμηση. • Εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι $< 75.000/\mu\text{L}$ οπότεδήποτε, επανεναρξη σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
Αριθμός αιμοπεταλίων $< 100.000/\mu\text{L}$	• Δεύτερη εκδήλωση: • Διακοπή του Zejula για κατά το μέγιστο 28 ημέρες και παρακολούθηση του αιμοδιαγράμματος εβδομαδιαίως έως ότου ο αριθμός αιμοπεταλίων επιστρέψει στο $\geq 100.000/\mu\text{L}$. • Επανεναρξη του Zejula σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1. • Τερματίζεται η χορήγηση του Zejula εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων δεν έχει επιστρέψει σε αποδεκτά επίπεδα εντός 28 ημερών από την περίοδο διακοπής της δόσης, ή εάν η ασθενής έχει ήδη υποβληθεί σε μείωση της δόσης σε 100 mg μία φορά ημερησίως.
Ουδετερόφιλα $< 1.000/\mu\text{L}$ ή Αιμοσφαιρίνη < 8 g/dL	• Διακοπή του Zejula για κατά το μέγιστο 28 ημέρες και παρακολούθηση του αιμοδιαγράμματος εβδομαδιαίως έως ότου ο αριθμός των ουδετερόφιλων επιστρέψει στο $\geq 1.500/\mu\text{L}$ ή της αιμοσφαιρίνης στο ≥ 9 g/dL. • Επανεναρξη του Zejula σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1. • Τερματίζεται η χορήγηση του Zejula εάν τα ουδετερόφιλα ή/και η αιμοσφαιρίνη δεν έχουν επιστρέψει σε αποδεκτά επίπεδα εντός 28 ημερών από την περίοδο διακοπής της δόσης ή εάν η ασθενής έχει ήδη υποβληθεί σε μείωση της δόσης σε 100 mg μία φορά ημερησίως.
Επιβεβαιωμένη διάγνωση μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (ΜΔΣ) ή οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ)	• Τερματίζεται μόνιμα το Zejula.

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

4.2). Εάν μία ασθενής αναπτύξει βαριές μορφές εμμένουσας αιματολογική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της πανκυτταρικής, η οποία δεν υποχωρεί εντός 28 ημερών μετά τη διακοπή, η θεραπεία με Zejula θα πρέπει να τερματίζεται. Λόγω του κινδύνου θρομβοπενίας, αντιπηκτικά και φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μειώνουν τον αριθμό θρομβοκυττάρων πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.8). Μυελοδοσολογικό συνδυασμό/όξείας μολυσματικής λευχαιμία: Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις μυελοδοσολογικού συνδυασμού/όξείας μολυσματικής λευχαιμίας (ΜΑΣ/ΟΜΛ) σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού με Zejula σε κλινικές μελέτες και μετεγκριτικά. Η διάρκεια της θεραπείας με Zejula σε ασθενείς προτού αναπτύξει ΜΑΣ/ΟΜΛ κυμαινάνταν από 0,5 μήνες έως > 4,9 έτη. Οι περιπτώσεις ήταν χαρακτηριστικά δευτερογενούς ΜΑΣ/ΟΜΛ συσχετιζόμενες με θεραπεία για τον καρκίνο. Όλες οι ασθενείς είχαν λάβει πολλαπλά σχήματα χημειοθεραπείας με περιοχόμενο πλατίνης και πολλές είχαν επίσης λάβει και άλλους παράγοντες προκαλούντες λήμια στο DNA καθώς και ακτινοθεραπεία. Μερικές από τις ασθενείς είχαν ιστορικό δυσπλασίας του μυελού των οστών. Εάν επιβεβαιωθεί ΜΑΣ ή/και ΟΜΛ ενώ μία ασθενής λαμβάνει θεραπεία με Zejula, η θεραπεία θα πρέπει να τερματίζεται και η ασθενής να λαμβάνει κατάλληλη θεραπευτική αγωγή. Υπέρταση, συμπεριλαμβανομένης και υπερτασικής κρίσης: Με τη χρήση Zejula έχει αναφερθεί υπέρταση, συμπεριλαμβανομένης και υπερτασικής κρίσης (βλ. παράγραφο 4.8). Προ-υπάρχουσα υπέρταση θα πρέπει να ελεγχεται επαρκώς πριν την έναρξη της θεραπείας με Zejula. Κατά τη θεραπεία με Zejula, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά στον εβδομαδιαίο για δύο μήνες, στη συνέχεια να παρακολουθείται μηνιαία για το πρώτο έτος και στη συνέχεια περιοδικά. Μπορεί να εξησαστεί το ενδεχόμενο παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι για κατάλληλους ασθενείς με οδηγίες να επικοινωνήσουν με τον επαγγελματία υγείας σε περίπτωση αύξησης της αρτηριακής πίεσης. Θα πρέπει να πραγματοποιείται ιατρική διαχείριση της υπέρτασης με αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα καθώς επίσης και ρύθμιση της δόσης Zejula (βλ. παράγραφο 4.2), εάν αυτό απαιτείται. Κατά το κλινικό πρόγραμμα, άφηθηκαν μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης την Ημέρα 1 του κάθε 28ημερου κύκλου ενώ η ασθενής συνέχισε να παίρνει Zejula. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η υπέρταση ελεγχθηκε επαρκώς με τη χρήση συμβατικών αντιυπερτασικής θεραπευτικής αγωγής με ή χωρίς προσαρμογή της δόσης του Zejula (βλ. παράγραφο 4.2). Το Zejula θα πρέπει να τερματίζεται στην περίπτωση υπερτασικής κρίσης ή εάν ιστορικά σημαντική υπέρταση δεν μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς με αντιυπερτασική αγωγή. Σύνδρομο Οπισθίας Αναστρέψιμης Εγκεφαλοπάθειας (PRES): Υπήρξαν αναφορές για Σύνδρομο Οπισθίας Αναστρέψιμης Εγκεφαλοπάθειας (PRES) σε ασθενείς που έλαβαν Zejula (βλ. παράγραφο 4.8). Το PRES είναι μία σπάνια, αναστρέψιμη, νευρολογική διαταραχή που μπορεί να παρουσιαστεί με ταχέως εξελισσόμενα συμπτώματα όπως επιληπτικές κρίσεις, κεφαλαλγία, αλλοιωμένη ψυχική κατάσταση, οπτική διαταραχή ή φλοιδώδης τύφλωση, με ή χωρίς σχετική υπέρταση. Η διάγνωση του PRES απαιτεί επιβεβαίωση μέσω απεικόνισης εγκεφάλου, κατά προτίμηση απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI). Σε περίπτωση PRES, συνιστάται η διακοπή του Zejula και η θεραπεία συγκεκριμένων συμπτωμάτων συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης. Η ασφάλεια της επανέναρξης της θεραπείας με Zejula σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως εμφανίσει PRES δεν είναι γνωστή. Κύηση/αντισύλληψη: Το Zejula δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση ή σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν επιθυμούν να κάνουν χρήση αξιόπιστης μεθόδου αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης Zejula (βλ. παράγραφο 4.6). Πριν τη θεραπεία θα πρέπει να γίνεται τεστ εγκυμοσύνης σε όλες τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Λακτάζα: Τα σκληρά καψάκια Zejula περιέχουν μονοδύσκη (O1). Οι ασθενείς με σπάνια λακτασική προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο. Γιατρούνη (IE 102): Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει παροξυτίνη (IE 102), η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης: Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις: Ο συνδυασμός νιραπαρίτης με εμβόλια ή ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες δεν έχει μελετηθεί. Τα δεδομένα για τη νιραπαρίτη σε συνδυασμό με κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα είναι περιορισμένα. Επομένως, απαιτείται προσοχή εάν η νιραπαρίτη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με εμβόλια, ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες ή άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα. Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις: Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη νιραπαρίτη: Η νιραπαρίτη ως υπόστρωμα των CYP (CYP1A2 και CYP3A4): Η νιραπαρίτη είναι υπόστρωμα των καρβοξυλεστερασιών (CE) και των UDP-γλυκουρονοσυλτρανσφερασών (UGT) *in vivo*. Ο οξειδωτικός μεταβολισμός της νιραπαρίτης είναι ελάχιστος *in vivo*. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για τη Zejula όταν χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν (π.χ. πικρανόζαλη, ριτοναβίρη και κλαριθρομυκίνη) ή επάγουν τα ένζυμα CYP (π.χ. ριφαμπίνη, καρβαμαζεπίνη και φαινοϋλίνη). Νιραπαρίτη ως υπόστρωμα των μεταφορών εκροής (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 και MATE1/2): Η νιραπαρίτη είναι υπόστρωμα της γλυκοπρωτεΐνης P (P-gp) και της πρωτεΐνης αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP). Λόγω, όμως, της υψηλής της διαπερατότητας και βιοδιαθεσιμότητας, ο κίνδυνος κλινικά σχετικής αλληλεπίδρασης με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αναστέλλουν αυτούς τους μεταφορείς είναι μάλλον απίθανος. Επομένως, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του Zejula όταν αυτό χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη γλυκοπρωτεΐνη P (P-gp) (π.χ. αμοιοβαρόν, βεραπαμίλη) ή την πρωτεΐνη αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP) (π.χ. οσιμερηνίτινη, βελπατασβίρη και ελτροβοπατίνη). Η νιραπαρίτη δεν είναι υπόστρωμα της αντλίας εξαγωγής χολικών αλάτων (BSEP), ή της πρωτεΐνης 2 που σχετίζεται με πολυαρμευτική αντίσταση (MRP2). Ο κύριος πρωτεϊνός μεταβολής M1 δεν είναι υπόστρωμα των P-gp, BCRP, BSEP ή MRP2. Η νιραπαρίτη δεν είναι υπόστρωμα του πολλαπλού μεταφορέα εξόδου φαρμάκων και τοξίνων των (MATE) 1 ή 2, ενώ ο M1 είναι υπόστρωμα και των δύο. Νιραπαρίτη ως υπόστρωμα μεταφορών ηπατικής πρόσληψης (OATP1B1, OATP1B3 και OCT1): Η νιραπαρίτη ούτε και ο M1 είναι υπόστρωμα του πολυπεπτιδίου μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3), ή μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCT1). Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του Zejula όταν χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τους μεταφορείς πρόσληψης OATP1B1 ή 1B3 (π.χ. γεμφιπροξίλη, ριτοναβίρη), ή OCT1 (π.χ. ναλομεκεταβρίνη). Νιραπαρίτη ως υπόστρωμα των μεταφορών νεφρικής πρόσληψης (OAT1, OAT3 και OCT2): Ούτε η νιραπαρίτη ούτε και ο M1 είναι υπόστρωμα του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1 (OAT1), 3 (OAT3) και του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2). Όλες οι κλινικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία: Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη στις γυναίκες: Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν πρέπει να μόνον έγκυες ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία και θα δεν πρέπει να είναι έγκυες κατά την έναρξη της θεραπείας. Πριν τη θεραπεία θα πρέπει να γίνεται τεστ εγκυμοσύνης σε όλες τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Zejula. Κύηση: Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της νιραπαρίτης στις έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν γίνει μελέτες αναπαραγωγής και τοξικότητας στην ανάπτυξη σε ζώα. Με βάση, όμως, το μηχανισμό δράσης της, η νιραπαρίτη θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο, συμπεριλαμβανομένων και τερατογόνων ενεργειών και ενεργειών θανατηφόρων για το έμβρυο, όταν χορηγηθεί σε έγκυες γυναίκες. Το Zejula δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Θηλασμός: Δεν είναι γνωστό εάν η νιραπαρίτη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά την διάρκεια χορήγησης του Zejula και για ένα μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης (βλ. παράγραφο 4.3). Γονιμότητα: Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη γονιμότητα. Σε έτιμμες και σκύλους παρατηρήθηκε αναστρέψιμη μείωση της σπερματογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3). 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων: Το Zejula έχει μετρία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ασθενείς που παίρνουν Zejula μπορεί να εκδηλώσουν εξασθένιση, κόπωση και ζάλη. Ασθενείς που εκδηλώνουν αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να είναι προσεκτικές όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα. 4.8 Αντεντιβιμυες ενέργειες: Περίληψη του προφίλ ασφαλείας: Οι αντεντιβιμυες ενέργειες (ΑΕΦ) όλων των βαθμών που σημειώθηκαν σε $\geq 10\%$ των 851 ασθενών που έπαιρναν μονοθεραπεία με Zejula στις μελέτες PRIMA (αρχική δόση 200 mg ή 300 mg) και NOVA συγκεντρωτικά ήταν ναυτία, αναμία, θρομβοπενία, κόπωση, δυσκολία, έμετος, κεφαλαλγία, αυτίτις, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, ουδετεροπενία, κοιλιακό άλγος, μειωμένη όρεξη, διάρροια, δυστονία, υπέρταση, εξασθένιση, ζάλη, μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων, βήχας, αρθραλγία, οσφυαλγία, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και εξέψεις. Οι πιο συχνές σοβαρές αντεντιβιμυες ενέργειες > 1% (συχνότητες εμφανιζόμενες κατά τη θεραπεία) ήταν θρομβοπενία και αναμία. Κατάλογος αντεντιβιμυων ενεργειών σε μορφή πίνακα: Οι παρακάτω αντεντιβιμυες ενέργειες έχουν προσδιοριστεί με βάση τα συγκεντρωτικά δεδομένα που προέκυψαν από τις κλινικές μελέτες PRIMA και NOVA σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με Zejula (βλ. Πίνακα 4). Οι συχνότητες εκδήλωσης των αντεντιβιμυων ενεργειών προσδιορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως < 1/10), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως < 1/100), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως < 1/1.000) και πολύ σπάνιες (< 1/10.000). Εντός της κάθε ομάδας συχνότητας, οι αντεντιβιμυες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά βαρύτητας.

μεταβολισμού δραστικών ουσιών, ήτοι CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4/5. Ακόμη κι αν δεν αναμένεται η οποία αναστολή του CYP3A4 στο ήπαρ, η δυνατότητα αναστολής του CYP3A4 σε εντερικό επίπεδο δεν έχει εξακριβωθεί σε σχετιζόμενες συγκεντρώσεις της νιραπαρίτης. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η νιραπαρίτη συνδυάζεται με δραστικές ουσίες ο μεταβολισμού των οποίων εξαρτάται από το CYP3A4 και, ιδιαίτερα, εκείνες που έχουν στενό θεραπευτικό φάσμα (π.χ. κλοζαπορίνη, τακρόλιμους, αλφεντανίλη, εργοταμίνη, τιμοζόλη, κουεταπίνη και αλοφαντρίνη). Αναστολή των UDP-γλυκουρονοσυλτρανσφερασών (UGTs): Η νιραπαρίτη δεν εμφανίζει ανασταλτική δράση έναντι των ισομερών UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 και UGT2B7) έως 200 μM *in vitro*. Επομένως, η πιθανότητα για κλινικά σχετική αναστολή των UGT από τη νιραπαρίτη είναι ελάχιστη. Επαγωγή των CYP (CYP1A2 και CYP3A4): Ούτε η νιραπαρίτη ούτε ο M1 είναι επαγωγέας του CYP3A4 *in vitro*. *In vitro*, η νιραπαρίτη εταίνει ασθενώς το CYP1A2 σε υψηλές συγκεντρώσεις και η κλινική σχέση αυτής της επίδρασης δεν θα μπορούσε να αποκλειστεί πλήρως. Ο M1 δεν είναι επαγωγέας του CYP1A2. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η νιραπαρίτη συνδυάζεται με δραστικές ουσίες ο μεταβολισμού των οποίων εξαρτάται από το CYP1A2 και, ιδιαίτερα, εκείνες που έχουν στενό θεραπευτικό φάσμα (π.χ. κλοζαπίνη, θεοφυλλίνη και ροτινιρόλη). Αναστολή των μεταφορών εκροής (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 και MATE1/2): Η νιραπαρίτη δεν είναι αναστολέας της BSEP ή MRP2. *In vitro*, η νιραπαρίτη αναστέλλει το P-gp πολύ ασθενώς και την BCRP με IC₅₀ = 161 μM και 5,8 μM, αντιστοίχως. Επομένως, μια αλληλεπίδραση με κλινική σημασία που έχει σχέση με την αναστολή αυτών των μεταφορών εκροής, αν και απίθανη, δεν μπορεί να αποκλειστεί. Επομένως συνιστάται προσοχή όταν η νιραπαρίτη συνδυάζεται με υποστρώματα της BCRP (ρινοτεκάνη, ροσοβαταστίνη, συμβαστατίνη, ατορβαστατίνη και μεθορεξάτη). Η νιραπαρίτη είναι αναστολέας των MATE1 και 2 με IC₅₀ 0,18 μM και $\leq 0,14$ μM, αντιστοίχως. Δεν μπορούν να αποκλειστούν αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα συσχετιζόμενων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι υποστρώματα αυτών των μεταφορών (π.χ. μετοπρολόλη). Ο κύριος πρωτεϊνός μεταβολής M1 δεν φαίνεται να είναι αναστολέας των P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 ή MATE1/2. Αναστολή μεταφορών ηπατικής πρόσληψης (OATP1B1, OATP1B3 και OCT1): Ούτε η νιραπαρίτη ούτε ο M1 είναι αναστολέας του πολυπεπτιδίου μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1) ή 1B3 (OATP1B3). *In vitro*, η νιραπαρίτη αναστέλλει ασθενώς τον μεταφορέα οργανικών κατιόντων 1 (OCT1) με IC₅₀ = 34,4 μM. Συνιστάται προσοχή όταν η νιραπαρίτη συνδυάζεται με δραστικές ουσίες που υφίστανται μεταφορά πρόσληψης από OCT1 όπως η μετοπρολόλη. Αναστολή μεταφορών νεφρικής πρόσληψης (OAT1, OAT3 και OCT2): Ούτε η νιραπαρίτη ούτε ο M1 αναστέλλουν τον μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1 (OAT1), 3 (OAT3) και τον μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2). Όλες οι κλινικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία: Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη στις γυναίκες: Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν πρέπει να μόνον έγκυες ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία και θα δεν πρέπει να είναι έγκυες κατά την έναρξη της θεραπείας. Πριν τη θεραπεία θα πρέπει να γίνεται τεστ εγκυμοσύνης σε όλες τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Zejula. Κύηση: Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της νιραπαρίτης στις έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν γίνει μελέτες αναπαραγωγής και τοξικότητας στην ανάπτυξη σε ζώα. Με βάση, όμως, το μηχανισμό δράσης της, η νιραπαρίτη θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο, συμπεριλαμβανομένων και τερατογόνων ενεργειών και ενεργειών θανατηφόρων για το έμβρυο, όταν χορηγηθεί σε έγκυες γυναίκες. Το Zejula δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Θηλασμός: Δεν είναι γνωστό εάν η νιραπαρίτη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά την διάρκεια χορήγησης του Zejula και για ένα μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης (βλ. παράγραφο 4.3). Γονιμότητα: Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη γονιμότητα. Σε έτιμμες και σκύλους παρατηρήθηκε αναστρέψιμη μείωση της σπερματογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3). 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων: Το Zejula έχει μετρία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ασθενείς που παίρνουν Zejula μπορεί να εκδηλώσουν εξασθένιση, κόπωση και ζάλη. Ασθενείς που εκδηλώνουν αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να είναι προσεκτικές όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα. 4.8 Αντεντιβιμυες ενέργειες: Περίληψη του προφίλ ασφαλείας: Οι αντεντιβιμυες ενέργειες (ΑΕΦ) όλων των βαθμών που σημειώθηκαν σε $\geq 10\%$ των 851 ασθενών που έπαιρναν μονοθεραπεία με Zejula στις μελέτες PRIMA (αρχική δόση 200 mg ή 300 mg) και NOVA συγκεντρωτικά ήταν ναυτία, αναμία, θρομβοπενία, κόπωση, δυσκολία, έμετος, κεφαλαλγία, αυτίτις, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, ουδετεροπενία, κοιλιακό άλγος, μειωμένη όρεξη, διάρροια, δυστονία, υπέρταση, εξασθένιση, ζάλη, μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων, βήχας, αρθραλγία, οσφυαλγία, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και εξέψεις. Οι πιο συχνές σοβαρές αντεντιβιμυες ενέργειες > 1% (συχνότητες εμφανιζόμενες κατά τη θεραπεία) ήταν θρομβοπενία και αναμία. Κατάλογος αντεντιβιμυων ενεργειών σε μορφή πίνακα: Οι παρακάτω αντεντιβιμυες ενέργειες έχουν προσδιοριστεί με βάση τα συγκεντρωτικά δεδομένα που προέκυψαν από τις κλινικές μελέτες PRIMA και NOVA σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με Zejula (βλ. Πίνακα 4). Οι συχνότητες εκδήλωσης των αντεντιβιμυων ενεργειών προσδιορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως < 1/10), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως < 1/100), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως < 1/1.000) και πολύ σπάνιες (< 1/10.000). Εντός της κάθε ομάδας συχνότητας, οι αντεντιβιμυες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά βαρύτητας.

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

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα όλων των βαθμών κατά CTCAE*	Συχνότητα βαθμού 3 ή 4 κατά CTCAE*
Λοιμώξεις και παρυσωτίσεις	Πολύ συχνές : Λοιμώξη του ουροποιητικού. Συχνές : Βρογχίτιδα, επιπεφυκίτιδα	Όχι συχνές : Λοιμώξη του ουροποιητικού, βρογχίτιδα
Διαταραχές του αιματοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές : Θρομβοπενία, αναμία, ουδετεροπενία, λευκοπενία. Όχι συχνές : Πανκυταροπενία, εμμύρετη ουδετεροπενία	Πολύ συχνές : Θρομβοπενία, αναμία, ουδετεροπενία, λευκοπενία. Όχι συχνές : Πανκυταροπενία, εμμύρετη ουδετεροπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές: Υπερευαισθησία [*]	Όχι συχνές: Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές: Μειωμένη όρεξη. Συχνές: Υποκαλιαιμία	Συχνές: Υποκαλιαιμία. Όχι συχνές: Μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Πολύ συχνές: Αϋπνία. Συχνές: Άγχος, κατάθλιψη. Όχι συχνές: Συγκυτική κατάσταση	Όχι συχνές: Αϋπνία, άγχος, κατάθλιψη, συγκυτική κατάσταση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία, ζάλη. Συχνές: Δυσανεγσία. Σπάνιες: Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) ^{**}	Όχι συχνές: Κεφαλαλγία
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές: Αίσθημα παλμών. Συχνές: Ταχυκαρδία	
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές: Υπέρταση. Σπάνιες: Υπέρταξη κρίση	Συχνές: Υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσωθωρικού	Πολύ συχνές: Δύσπνοια, βήχας, ρινοφαρυγγίτιδα. Συχνές: Ετίσπαση. Όχι συχνές: Πνευμονίτιδα	Όχι συχνές: Δύσπνοια, επίσπαση, πνευμονίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές: Ναυτία, δυσκοιλιότητα, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία. Συχνές: Ήλκροστομία, κοιλιακή διάταση, φλεγμονή των βλεννογόνων, στοματίτιδα	Συχνές: Ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος. Όχι συχνές: Διάρροια, δυσκοιλιότητα, φλεγμονή των βλεννογόνων, στοματίτιδα, ήλκροστομία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές: Φωτοευαισθησία, εξάνθημα	Όχι συχνές: Φωτοευαισθησία, εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές: Οσφυαλγία, αρθραλγία. Συχνές: Μυαλγία	Όχι συχνές: Οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές: Κόπωση, εξασθένιση. Συχνές: Περιφερικό οίδημα	Συχνές: Κόπωση, εξασθένιση
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές: Αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης, αύξηση ασταρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), αύξηση της κρεατινίνης αίματος, αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος, μείωση βάρους	Συχνές: Αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης, αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT). Όχι συχνές: Αύξηση ασταρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος

* CTCAE=Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για Ανειθιμότητα Συμβάντα, έκδοση 4.02. ** Βάσει δεδομένων κλινικής δοκιμής με νιραπαρίτη. Αυτό δεν περιορίζεται στη βασική μελέτη μονοθεραπείας ENGOT-OV16. † Περιλαμβάνει υπερευαισθησία, φαρμακευτική υπερευαισθησία, αναφυλακτοειδή αντίδραση, φαρμακευτικό εξάνθημα, αγγειοοίδημα και κνίδωση.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στην ομάδα ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε αρχική δόση Zejula 200 mg βάσει του σωματικού βάρους ή του αριθμού αιματωμάτων στην έναρξη, ήταν παρόμοιες ή χαμηλότερες συχνότητας σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε σταθερή αρχική δόση 300 mg (Πίνακας 4). Βλέπε παρακάτω για συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με τη συχνότητα της θρομβοπενίας, της αναιμίας και της ουδετεροπενίας. **Περίγραφή επιπλοκόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία) ανέμεσά τους και κλινικές διαγνώσεις ή/και εργαστηριακά ευρήματα γενικά εκδηλώθηκαν στα αρχικά στάδια της θεραπείας με νιραπαρίτη με τη συχνότητα να μειώνεται με την πάροδο του χρόνου. Στις μελέτες NOVA και PRIMA, οι ασθενείς που ήταν κατάλληλες για θεραπεία με Zejula είχαν αν αιματολογικές παραμέτρους στην έναρξη: απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) ≥ 1.500 κύτταρα/ μL , αιμοπετίδια ≥ 100.000 κύτταρα/ μL και αιμοσφαίρινη ≥ 9 g/dL (NOVA) ή ≥ 10 g/dL (PRIMA) πριν από τη θεραπεία. Στο κλινικό πρόγραμμα, οι αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες αντιμετωπίστηκαν με εργαστηριακή παρακολούθηση και τροποποιήσεις της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Στη μελέτη PRIMA σε ασθενείς στις οποίες χορηγήθηκε αρχική δόση Zejula βάσει του σωματικού βάρους ή του αριθμού αιματωμάτων στην έναρξη, Βαθμού ≥ 3 θρομβοπενία, αναιμία και ουδετεροπενία μειώθηκαν από 48% στο 21%, από 36% στο 23% και από 24% στο 15% αντίστοιχα σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε σταθερή αρχική δόση 300 mg. Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω θρομβοπενίας, αναιμίας και ουδετεροπενίας στο 3%, 3% και 2% των ασθενών, αντίστοιχα. Θρομβοπενία: Στη μελέτη PRIMA, 39% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zejula εμφάνισαν Βαθμού 3-4 θρομβοπενία σε σύγκριση με το 0,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 22 ημερών (εύρος: 15 έως 335 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 12 ημερών (εύρος: 1 έως 374 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω θρομβοπενίας στο 4% των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίτη. Στη μελέτη NOVA, περίπου το 60 % των ασθενών που λάμβαναν Zejula εκδήλωσαν θρομβοπενία οποιουδήποτε βαθμού και το 34 % των ασθενών εκδήλωσαν θρομβοπενία Βαθμού 3/4. Σε ασθενείς με αριθμό αιματωμάτων κατά την έναρξη της μελέτης μικρότερο από 180 $\times 10^9/\text{L}$, σημειώθηκε θρομβοπενία οποιουδήποτε βαθμού και Βαθμού 3/4 σημειώθηκε σε 76 % και 45 % των ασθενών αντίστοιχως. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη

της θρομβοπενίας ανεξαρτήτως βαθμού και θρομβοπενίας Βαθμού 3/4 ήταν 22 και 23 μέρες αντίστοιχως. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων θρομβοπενιών μετά την εφαρμογή εντατικών τροποποιήσεων στη δοσολογία κατά τους πρώτους δύο μήνες της θεραπείας από τον Κύκλο 4 ήταν 1,2 %. Η μέση διάρκεια περιστατικών θρομβοπενίας οποιουδήποτε Βαθμού ήταν 23 μέρες και η μέση διάρκεια θρομβοπενίας Βαθμού 3/4 ήταν 10 μέρες. Ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Zejula και οι οποίες αναπτύσσουν θρομβοπενία μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Στο κλινικό πρόγραμμα, η διαχείριση της θρομβοπενίας γινόταν με εργαστηριακή παρακολούθηση, δοσολογική τροποποίηση και μετάγγιση αιμοπεταλίων όπου αυτό ήταν αρμόζον (βλ. παράγραφο 4.2). Τερματισμός της θεραπείας λόγω περιστατικών θρομβοπενίας (θρομβοπενία και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων) έγινε σε περίπου 3 % των ασθενών, στη μελέτη NOVA, 48 από 367 (13 %) ασθενείς εμφάνισαν αιμορραγία με ταυτόχρονη θρομβοπενία. Όλα τα συμβάντα αιμορραγίας με ταυτόχρονη θρομβοπενία ήταν Βαθμού 1 ή 2 ως προς τη βαρύτητα, εκτός από ένα συμβάν Βαθμού 3 πτερίεγας και αιματωμάτων που παρατηρήθηκε ταυτόχρονα με σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν πανκυτταροπενίας. Θρομβοπενία εμφανίστηκε συχνότερα στις ασθενείς που είχαν αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων χαμηλότερο από $180 \times 10^9/\text{L}$. Περίπου το 76 % των ασθενών με χαμηλότερο αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων (< $180 \times 10^9/\text{L}$), οι οποίες έλαβαν θεραπεία με Zejula εμφάνισαν θρομβοπενία οποιουδήποτε βαθμού και το 45 % των ασθενών εμφάνισαν Βαθμό 3/4 θρομβοπενία. Πανκυτταροπενία παρατηρήθηκε σε < 1 % των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίτη. **Αναιμία:** Στη μελέτη PRIMA, 31% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zejula εμφάνισαν Βαθμού 3-4 αναιμία σε σύγκριση με 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 80 ημερών (εύρος: 15 έως 533 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 7 ημερών (εύρος: 1 έως 119 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω αναιμίας στο 2% των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίτη. Στη μελέτη NOVA, περίπου 50 % των ασθενών εκδήλωσαν αναιμία οποιουδήποτε βαθμού και 25 % εκδήλωσαν αναιμία Βαθμού 3/4. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη της αναιμίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 42 μέρες και 85 μέρες για περιστατικά Βαθμού 3/4. Η μέση διάρκεια αναιμίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 63 μέρες, και 8 μέρες για περιστατικά Βαθμού 3/4. Αναιμία οποιουδήποτε βαθμού μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zejula. Στο κλινικό πρόγραμμα, η διαχείριση της αναιμίας γινόταν με εργαστηριακή παρακολούθηση, δοσολογική τροποποίηση (βλ. παράγραφο 4.2) και όπου αυτό άρμοζε με μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η θεραπεία λόγω αναιμίας τερματίστηκε σε 1 % των ασθενών. **Ουδετεροπενία:** Στη μελέτη PRIMA, 21% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zejula εμφάνισαν Βαθμού 3-4 ουδετεροπενία σε σύγκριση με 1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 29 ημερών (εύρος: 15 έως 421 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 8 ημερών (εύρος: 1 έως 42 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω ουδετεροπενίας στο 2% των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίτη. Στη μελέτη NOVA, περίπου 30 % των ασθενών που λάμβαναν Zejula εκδήλωσαν ουδετεροπενία οποιουδήποτε βαθμού και 20 % των ασθενών εκδήλωσαν ουδετεροπενία Βαθμού 3/4. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη της ουδετεροπενίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 27 μέρες, και 29 μέρες για περιστατικά Βαθμού 3/4. Η μέση διάρκεια της ουδετεροπενίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 26 μέρες και 13 μέρες για περιστατικά Βαθμού 3/4. Επιπλέον χορηγήθηκε παράγοντας διέγερσης αιμοκυττάρων κοκκιοκυττάρων (G-CSF) σε περίπου 6 % των ασθενών οι οποίες ελάμβαναν θεραπεία με νιραπαρίτη ως ταυτόχρονη θεραπεία για ουδετεροπενία. Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω περιστατικών ουδετεροπενίας σε 2 % των ασθενών. **Υπέρταση:** Στη μελέτη PRIMA, Βαθμού 3-4 υπέρταση εμφανίστηκε σε 6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zejula σε σύγκριση με 1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 50 ημερών (εύρος: 1 έως 589 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 12 ημερών (εύρος: 1 έως 61 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω υπέρτασης σε 0% των ασθενών. Στη μελέτη NOVA, υπέρταση οποιουδήποτε βαθμού σημειώθηκε σε 19,3 % των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με Zejula. Υπέρταση Βαθμού 3/4 σημειώθηκε σε 8,2 % των ασθενών. Η διαχείριση της υπέρτασης έγινε εύκολα με αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα. Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω υπέρτασης σε < 1 % των ασθενών.

Παιδιατρικές πληροφορίες: Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 213 2040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eme.europa.eu>). **4.9 Υπερδοσολογία:** Δεν υπάρχει ειδική θεραπευτική αγωγή στην περίπτωση υπερδοσολογίας με Zejula και δεν έχουν εξακριβωθεί τα συμπτώματα υπερδοσολογίας. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ιατροί θα πρέπει να ακολουθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και συμπτωματική αντιμετώπιση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων: Περιεχόμενο καψακίου: Στεαρικό βρilliant blue. Μονοϋδρική λακτόζη. Κελαυρός καψακίου. Διοξείδιο του τιτανίου (E 171). Ζελατίνη. Μπλε χρωστική Brilliant blue FCF (E 133). Ερυθροσίτη (E 127). Ταρταρώδες (E 102). Μελάνη εκτύπωσης: Σάλας (E 904). Προτυλενοχλωκός (E 1520). Υδροξείδιο του καλίου (E 525). Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E 172). Υδροξείδιο του νατρίου (E 524). Ποβιδόνη (E 1201). Διοξείδιο του τιτανίου (E 171). **6.2 Ασυμβατότητες:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια. **6.4 Ιδιότητες προφυλάξεως κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Μην φυλάσσεται πάνω από 30 °C. **6.5 Φύση και συστατικά του περιεκτι:** Adclar/PVC/φύλλο αλουμινίου διάτρητο blister, μονόδυν δόσης σε κουτί των 84 $\times$ 1, 56 $\times$ 1 και 28 $\times$ 1 σκληρών καψακίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιότητες προφυλάξεως απόρριψης και άλλος χειρισμός:** Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριπτεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ιρλανδία
8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: EU/1/17/1235/001, EU/1/17/1235/002, EU/1/17/1235/003
9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ: Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Νοεμβρίου 2017
10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 5-3-2021

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ. CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ. CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καβοζαντινίβη (S)-ηλικική ισοδύναμη με 20 mg καβοζαντινίβη. Έκδοχα με γνωστή δράση. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15,54 mg λακτόζης. CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καβοζαντινίβη (S)-ηλικική ισοδύναμη με 40 mg καβοζαντινίβη. Έκδοχα με γνωστή δράση. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 31,07 mg λακτόζης. CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καβοζαντινίβη (S)-ηλικική ισοδύναμη με 60 mg καβοζαντινίβη. Έκδοχα με γνωστή δράση. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 46,61 mg λακτόζης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. 3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ.** Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τα δισκία είναι κίτρινα οβάλ χωρίς ενδείξεις και φέρουν την ένδειξη «XL» στην μία πλευρά και την ένδειξη «60» στην άλλη πλευρά του δισκίου. CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τα δισκία είναι κίτρινα τριγωνικά χωρίς ενδείξεις και φέρουν την ένδειξη «XL» στην 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 ενδείξεις και φέρουν την ένδειξη «XL» στην μία πλευρά και την ένδειξη «60» στην άλλη πλευρά του δισκίου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις. Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC). Το CABOMETYX ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία του προχωρημένου νεφροκυτταρικού καρκινώματος (RCC). - σε ενήλικες που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ενδίαμεση ή ιπτική πρόγνωση (βλέπε παράγραφο 5.1). - σε ενήλικες μετά από προηγούμενη στοχευόμενα θεραπευτικά 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 χρήση της χορήγησης αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων. Δοσολογία. Τα δισκία CABOMETYX (καβοζαντινίβη) και οι κάψουλες COMETRIQ (καβοζαντινίβη) δεν είναι βιοϊσοδύναμα και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται το ένα αντί του άλλου (βλ. παράγραφο 5.2). Το CABOMETYX ως μονοθεραπεία. Για το RCC και το HCC, η συνιστώμενη δόση του CABOMETYX είναι 60 mg μία φορά ημερησίως. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι ο ασθενής να μην επιτρεφτεί πλέον κλινικά από τη θεραπεία ή μέχρι να εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα. Το CABOMETYX σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη στην πρώτη-γραμμή προχωρημένου RCC. Η συνιστώμενη δόση του CABOMETYX είναι 40 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη που χορηγείται ενδοφλεβίως είτε ως 240 mg κάθε 2 εβδομάδες είτε ως 480 mg κάθε 4 εβδομάδες. Η θεραπεία με CABOMETYX θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Η νιβολουμάμπη θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου, τη μη αποδεκτή τοξικότητα ή έως και 24 μήνες σε ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου (βλ. Περιλήψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για τη δοσολογία της νιβολουμάμπης). Τροποποίηση της θεραπείας. Για τη διαχείριση των υποτιμών ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων μπορεί να απαιτείται προσωρινή διακοπή της θεραπείας ή/και μείωση της δόσης της θεραπείας με CABOMETYX (βλ. Πίνακα 1). Όταν η μείωση της δόσης είναι απαραίτητη στη μονοθεραπεία, συνιστάται να μειωθεί στα 40 mg ημερησίως και κατόπιν στα 20 mg ημερησίως. Όταν το CABOMETYX χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, συνιστάται η μείωση της δόσης στα 20 mg CABOMETYX μία φορά την ημέρα και στη συνέχεια στα 20 mg κάθε δεύτερη ημέρα (ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης για τη συνιστώμενη τροποποίηση της θεραπείας για τη νιβολουμάμπη). Για τη διαχείριση της τοξικότητας βαθμού 3 ή μεγαλύτερου σύμφωνα με τα κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητες ενέργειες (CTCAE) ή μη ανεκτή τοξικότητας βαθμού 2, συνιστάται η διακοπή της δόσης. Συνιστάται η μείωση της δόσης για συμπτώματα, 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. Αντιθύμηση Ενέργεια και Οξύτητα.** Αντιθύμησης 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. **Αντιθύμηση Ενέργεια και Οξύτητα.** Αντιθύμησης αντιδράσεις Βαθμού 2 που είναι μη ανεκτές και δεν είναι δυνατό να αντιμετωπιστούν με μείωση δόσης ή υποστηρικτική φροντίδα. **Τροποποίησης θεραπείας.** Διακόψτε τη θεραπεία έως ότου η αντιθύμηση αντίδραση αποκατασταθεί σε Βαθμό ≤1. Προσθέστε υποστηρικτική φροντίδα σύμφωνα με τις ενδείξεις. Εξετάστε το ενδεχόμενο επανέναρξης σε μειωμένη δόση. **Αντιθύμηση Ενέργεια και Οξύτητα.** Αντιθύμησης αντιδράσεις Βαθμού 3 (εκτός από κλινικά μη σχετικές εργαστηριακές ανωμαλίες). **Τροποποίησης θεραπείας.** Διακόψτε τη θεραπεία έως ότου η αντιθύμηση αντίδραση αποκατασταθεί σε Βαθμό ≤1. Προσθέστε υποστηρικτική φροντίδα σύμφωνα με τις ενδείξεις. Επανεκκινήστε σε μειωμένη δόση. **Αντιθύμηση Ενέργεια και Οξύτητα.** Αντιθύμησης αντιδράσεις Βαθμού 4 (εκτός από κλινικά μη σχετικές εργαστηριακές ανωμαλίες). **Τροποποίησης θεραπείας.** Διακόψτε τη θεραπεία. Χορηγήστε κατάλληλη ιατρική φροντίδα. Εάν η αντιθύμηση αντίδραση αποκατασταθεί μέχρι το Βαθμό ≤1, επανεκκινήστε σε μειωμένη δόση. Εάν η αντιθύμηση αντίδραση δεν επιλυθεί, διακόψτε μόνιμα το CABOMETYX. **Αντιθύμηση Ενέργεια και Οξύτητα.** Αυξήσεις ηπατικών ενζύμων για ασθενείς με RCC που έλαβαν CABOMETYX σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη. **Αντιθύμηση Ενέργεια και Οξύτητα.** ALT ή AST > 3 φορές ULN αλλά ≤ 10 φορές ULN χωρίς ταυτόχρονη ολική χοληρυθρίνη ≥ 2 φορές ULN. **Τροποποίησης θεραπείας.** Διακόψτε το CABOMETYX και τη νιβολουμάμπη έως ότου αυτές οι αντιθύμησης ενέργειες υποχωρήσουν σε Βαθμό ≤1. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να εξεταστεί εάν υπάρχει υποψία αντιδράσης σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό σύστημα (ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης). Μπορεί να επανεξεταστεί επανεκκίνηση με ένα μόνο φάρμακο ή διαδοχική επανεκκίνηση και με τα δύο φάρμακα μετά την ανάρρωση. Εάν ξεκινήσετε εκ νέου με τη νιβολουμάμπη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης. **Αντιθύμηση Ενέργεια και Οξύτητα.** ALT ή AST > 10 φορές ULN ή > 3 φορές ULN με ταυτόχρονη ολική χοληρυθρίνη ≥ 2 φορές ULN. **Τροποποίησης θεραπείας.** Διακόψτε οριστικά το CABOMETYX και τη νιβολουμάμπη. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να εξεταστεί εάν υπάρχει υποψία αντιδράσης σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό σύστημα (ανατρέξτε στην ΠΧΠ της νιβολουμάμπης). Σημείωση: Οι Βαθμοί τοξικότητας συμφωνούν με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου για Αντιθύμησης Ενέργειες έκδοση 4.0 (NCI-CTCAE v4). Συγχρηνοζόμενα φαρμακευτικά προϊόντα. Τα συγχρηνοζόμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί ανταγωνιστές του CYP3A4 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και η χρόνια χρήση συγχρηνοζόμενων 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 συγχρηνοζούμενου φαρμακευτικού προϊόντος με καθόλου ή ελάχιστο δυναμικό να επάγει ή να αναστέλλει το CYP3A4. **Ειδικό πληθυσμό. Ηλικιωμένοι ασθενείς.** Δεν συνιστάται ειδική προσαρμογή της δόσης για τη χρήση της καβοζαντινίβη σε ηλικιωμένους (≥ 65 ετών). **Φυλή.** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την εθνικότητα (βλ. Παράγραφο 5.2). **Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.** Η καβοζαντινίβη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Η καβοζαντινίβη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό. **Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.** Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Δεδομένου ότι μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh B), δεν μπορούν να δοθούν συστάσεις δοσολογίας. Συνιστάται στενή παρακολούθηση της συνολικής ασφάλειας σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. Παράγραφο 4.4 και 5.2). Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh C), οπότε δεν συνιστάται η χρήση της καβοζαντινίβη 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 καβοζαντινίβη 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 κυρίως στην πορεία της θεραπείας, ο ιατρός πρέπει να αξιολογήσει σχολαστικά τον ασθενή στις πρώτες οκτώ εβδομάδες της θεραπείας για να προσδιορίσει εάν απαιτούνται τροποποιήσεις της δόσης. Συμβάντα που γενικώς έχουν πρώιμη εκδήλωση περιλαμβάνουν υπασβεσταιμία, υποκαλιαιμία, 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 δόσολογίας χρειάστηκαν στο 19,3% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη μείωση της δόσολογίας ήταν 55 ημέρες, και έως την πρώτη διακοπή δόσολογίας 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 συστημική 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 ασταρτικής 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 επουλώση) θα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά πριν αρχίσουν τη θεραπεία με καβοζαντινίβη και, στη συνέχεια, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα διατρήσεων και συρίγγιων, συμπεριλαμβανομένων των αποστημάτων και τη σήψη. Επίμονη ή 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 διήθηση 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 επίμονων ή επαναλαμβανόμενων σημαντικών γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. Πίνακα 1). Θρομβοεμβολικά συμβάντα. Με την καβοζαντινίβη, έχουν παρατηρηθεί συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένων συμβάντων πνευμονικής εμβολής και αρτηριακής θρομβοεμβολής μερικές φορές θανατηφόρα. Η καβοζαντινίβη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που παρουσιάζουν κίνδυνο ή που έχουν ιστορικό αυτών των ενεργειών. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), παρατηρήθηκε πυλαία φλεβική θρομβώση με καβοζαντινίβη, συμπεριλαμβανομένου ενός θανατηφόρου συμβάντος. Ασθενείς με ιστορικό πυλαίας φλεβικής διήθησης φάνηκε να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης πυλαίας φλεβικής θρομβώσης. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή οποιοδήποτε 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, πυλαίας υπέρτασης και θρομβοπενίας. Η μελέτη CELESTIAL απέκλεισε ασθενείς με ταυτόχρονη αντιπηκτική αγωγή ή αντιαιμοπηκτικούς 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) αποκλείσε ασθενείς με αντιπηκτικά σε θεραπευτικές δόσεις. Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί. Η χρήση αναστολέων της VEGF οδού σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να προάγει τον σχηματισμό ανευρυσμάτων ή / και αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με καβοζαντινίβη σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος. Θρομβοπενία. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκε θρομβοπενία και μειωμένα αιμοπετάλια. Τα επίπεδα αιμοπετάλιων πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη και η δόση να τροποποιείται ανάλογα με τη σοβαρότητα της θρομβοπενίας (βλ. Πίνακα 1). Επιπλοκές τραυμάτων. Με την καβοζαντινίβη έχουν παρατηρηθεί επιπλοκές τραυμάτων. Η θεραπεία με καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 28 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της οδοντιατρικής χειρουργικής επέμβασης ή των επεμβατικών οδοντιατρικών παρεμβάσεων, εάν είναι δυνατό. Η απόφαση να συνεχιστεί η θεραπεία με καβοζαντινίβη μετά τη χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να βασιστεί στην κλινική κρίση για την επαρκή επουλώση του τραυματός. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με επιπλοκές επουλώσης τραύματος που απαιτούν ιατρική παρέμβαση. Υπέρταση. Με την καβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί υπέρταση. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται καλά πριν από την έναρξη της καβοζαντινίβης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καβοζαντινίβη όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για υπέρταση και να αντιμετωπίζονται, όπως απαιτείται, με τυπική αντιυπέρτασική θεραπεία. Στην περίπτωση έμμοιης υπέρτασης παρότι γίνεται χρήση αντιυπέρτασικών, η δόση καβοζαντινίβης θα πρέπει να μειωθεί. Η καβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί εάν η υπέρταση είναι σοβαρή και επίμονη παρά την αντιυπέρτασική θεραπεία και τη μείωση δόσης της καβοζαντινίβης. Σε περίπτωση υπερτασικής κρίσης, η καβοζαντινίβη πρέπει να διακοπεί. Οστεονέκρωση. Έχουν

παρτηρηθεί περιστατικά οστεονέκρωσης της γνάθου (ΟΝΓ) με την καρβοξαντινιβή. Θα πρέπει να διεξαχθεί στοματική εξέταση πριν από την έναρξη της καρβοξαντινιβής και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοξαντινιβή. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν όσον αφορά τις πρακτικές στοματικής υγιεινής. Η θεραπεία με καρβοξαντινιβή 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 καρβοξαντινιβή θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν ΟΝΓ. **Σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων.** Με την καρβοξαντινιβή έχει παρατηρηθεί σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων (PPES). Όταν το PPES είναι σοβαρό, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπείας με καρβοξαντινιβή. Πρέπει να γίνει ξανά έναρξη της καρβοξαντινιβής με χαμηλότερη δόση όταν το PPES επιλυθεί σε βαθμό 1. **Πρωτεϊνουρία.** Με την καρβοξαντινιβή έχει παρατηρηθεί πρωτεϊνουρία. Η πρωτεϊνική ούρων θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοξαντινιβή. Η καρβοξαντινιβή θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρωσικό σύνδρομο. **Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας.** Έχει παρατηρηθεί σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) με την καρβοξαντινιβή. Αυτό το σύνδρομο θα πρέπει να εξετάζεται σε κάθε ασθενή που εμφανίζει πολλαπλά συμπτώματα, όπως σπασμοί, πονοκεφάλους, οπτικές διαταραχές, σύγχυση ή αλλοιωμένη νοητική λειτουργία. Η θεραπεία με καρβοξαντινιβή θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με PRES. **Επιμύκνωση του διαστήματος QT.** Η καρβοξαντινιβή θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT, σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά, ή σε ασθενείς με σχετική προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο, βραδυκαρδία, ή διαταραχές ηλεκτρολυτών. Όταν χρησιμοποιείται η καρβοξαντινιβή, θα πρέπει να εξετάζεται η περιοδική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας του ΗΚΓ και των ηλεκτρολυτών (σάβουνο, κάλιο και μαγνήσιο ορού). **Δυσλειτουργία του θυρεοειδούς.** Συνιστάται βασική εργαστηριακή μέτρηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς σε όλους τους ασθενείς. Ασθενείς με προϋπάρχον υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική πριν από την έναρξη της θεραπείας με καρβοξαντινιβή. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοξαντινιβή. Η λειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοξαντινιβή. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν δυσλειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική. **Μη φυσιολογικές τιμές βιοχημικών εργαστηριακών εξετάσεων.** Η καρβοξαντινιβή έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη φυσιολογικών τιμών ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένης της υπο- και της υπερκαλιαιμίας, της υπομαγνησισμίας, της υποσάβουνο, της υπονατρίαιμίας). Συνιστάται η παρακολούθηση των βιοχημικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοξαντινιβή 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 καρβοξαντινιβής θα πρέπει να εξετάζεται σε περιπτώσεις επιμόνων ή επαναλαμβανόμενων σημαντικών διαταραχών (βλ. Πίνακα 1). **Επαγωγείς και αναστολείς CYP3A4.** Η καρβοξαντινιβή είναι υποστρώμα CYP3A4. Η συγχρόνηση καρβοξαντινιβής με τον ισχυρό αναστολέα CYP3A4, την κετοконаζόλη, είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση της έκθεσης καρβοξαντινιβής στο πλάσμα. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση καρβοξαντινιβής με φάρμακα που είναι ισχυροί αναστολείς CYP3A4. Η συγχρόνηση καρβοξαντινιβής με τον ισχυρό επαγωγέα CYP3A4, τη ριφαμπικίνη, είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση της έκθεσης καρβοξαντινιβής στο πλάσμα. Συνεπώς, πρέπει να αποφευχθεί η χρόνια χορήγηση των φαρμάκων που είναι ισχυροί επαγωγείς CYP3A4 με την καρβοξαντινιβή (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5). **Υποστρώματα P-γλυκοπρωτεΐνης.** Η καρβοξαντινιβή ήταν ένας αναστολέας (IC₅₀ = 7,0 μM), αλλά όχι υποστρώμα, των δραστηριοτήτων μεταφοράς P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) σε δικατευθυντικό σύστημα προσδιορισμού χρησιμοποιώντας κύτταρα MDCK-MDR1. Συνεπώς η καρβοξαντινιβή μπορεί να έχει την ικανότητα να αυξάνει τις συγκεντρώσεις συγχρησιμοποιούμενων υποστρωμάτων P-gp στο πλάσμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιηθούν όσον αφορά τη λήψη υποστρώματος P-gp (π.χ. φεθοφενανδίνη, αλκυκλίνη, αμτρισεντίνη, ετελική δαθινατρίνη, διοξίνη, κολχικίνη, μαρβαρόλη, ποσακοναζόλη, ραναλαζίνη, σαξαγλιπτίνη, σιταγλιπτίνη, ταλιναλίνη, τολβαπτάνη) ενώ λαμβάνουν καρβοξαντινιβή (βλ. παράγραφο 4.5). **Αναστολείς MRP2.** Η χορήγηση αναστολέων MRP2 μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις των συγκεντρώσεων της καρβοξαντινιβής στο πλάσμα. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MRP2 (π.χ. κυκλοσπορίνη, εφαιρένιλη, εμρισταβίνη) θα πρέπει να προοιωνίζεται 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 δυσαστοποίηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο. **4.8 Αντιθιμικές ενέργειες. Καρβοξαντινιβή ως μονοθεραπεία. Περίληψη του προφίλ ασφαλείας.** Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον πληθυσμό RCC (≥1% συχνότητα) είναι το κοιλιακό άλγος, η διάρροια, η ναυτία, η υπέρταση, η εμβολή, η υπονατρίαιμια, η πνευμονική εμβολή, ο έμετος, η σφύζωση, η κόπωση, η εξασθένιση, η μειωμένη όρεξη, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η ζάλη, η υπομαγνησισμική και το σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων (PPES). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιασδήποτε συχνότητας (που εμφανίζονται σε τουλάχιστον 25% των ασθενών) στον πληθυσμό RCC περιλαμβάναν διάρροια, κόπωση, ναυτία, μειωμένη όρεξη, PPES, υπέρταση, μειωμένο βάρος, έμετος, δυσανεξία, δυσκολία στην αναπνοή και αυξημένη AST. Υπέρταση παρατηρήθηκε πιο συχνά στον πληθυσμό με RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (67%) σε σύγκριση με ασθενείς με RCC μετά από προηγούμενη σχετιζόμενη θεραπεία με VEGF (37%). Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον πληθυσμό του HCC (≥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 οποιοσδήποτε βαθμού (που παρουσιάστηκαν σε τουλάχιστον 25% των ασθενών) στον πληθυσμό HCC περιλάμβαναν διάρροια, μειωμένη όρεξη, PPES, κόπωση, ναυτία, υπέρταση και έμετος. **Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μορφή πινάκων.** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν σε κλινικές μελέτες με καρβοξαντινιβή ως μονοθεραπεία ή αναφέρθηκαν με τη χρήση καρβοξαντινιβής μετά την κλινικοφωφία της αναφέρονται στον Πίνακα 2, σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος και τη συχνότητα κατά MedDRA. Οι συχνότητες βασίζονται σε όλους τους βαθμούς και ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10) όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ή σε χρήση μετά την κλινικοφωφία σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με καρβοξαντινιβή ως μονοθεραπεία.** Λοιμώξεις και παρσιτώσεις. **Συχνές:** απόστημα. Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος: **Πολύ συχνές:** αναιμία, θρομβοπενία*. **Συχνές:** ουδεροπενία*, λεμφοπενία*. Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος: **Πολύ συχνές:** υποθυρεοειδισμός*. Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης: **Πολύ συχνές:** μειωμένη όρεξη, υπομαγνησισμική*, υποκαλιαιμία*, υποαλβουμιναιμία*. **Συχνές:** σφιδάτωση, υποφωσφαταιμία*, υπονατρίαιμια*, υποσάβουνο, υπερκαλιαιμία*, υπερχολερυθριναιμία*, υπεργλυκαιμία*, υπογλυκαιμία*. Διαταραχές του νεφρικού 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*, αιμορραγία*. **Συχνές:** εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, φλεβική θρόμβωση, αρτηριακή θρόμβωση. **Μη γνωστές:** ανευρύσματα και αρτηριακό διαχωρισμό. Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου. **Πολύ συχνές:** δυσπνοία, δύσπνοια, βήχας. **Συχνές:** πνευμονική εμβολή. Διαταραχές του γαστρεντερικού. **Πολύ συχνές:** διάρροια*, ναυτία, έμετος, στοματίτιδα, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος*, δυσπεψία, άλγος άνω κοιλίας. **Συχνές:** γαστρεντερική διάτρηση*, σπρίγιο*, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αιμορροΐδες στοματικό άλγος, έλκυσμα, δυσφαγία, γλωσσοδυνία. **Όχι συχνές:** παγκρεατίτιδα. Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων. **Συχνές:** ηπατική εγκεφαλοπάθεια*, χολοστατική ηπατίτιδα. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού. **Πολύ συχνές:** σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων (PPES), εξάνθημα. **Συχνές:** κνησμός, αλωπεκία, ξηροδερμία, δερματίτιδα από μορφή ακμής, αλλανγί χρώματος μαλλιών, υπερκεράτωση. Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού. **Πολύ συχνές:** πόνος στα άκρα. **Συχνές:** μυϊκοί σπασμοί, αρθραλγία. **Όχι συχνές:** οστεονέκρωση της γνάθου. Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών. **Συχνές:** πρωτεϊνουρία. Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης. **Πολύ συχνές:** κόπωση, φλεγμονή των βλεννογόνων, εξασθένιση, περιφερικό οίδημα. Παρακλινικές εξετάσεις*. **Πολύ συχνές:** μειωμένο βάρος, αυξημένα ALT ορού, αυξημένη AST. **Συχνές:** ALP ορού αυξημένη, αυξημένη GGT, αυξημένη κρεατινίνη αίματος*, αυξημένη αμιλάση, αυξημένη λιπάση, αυξημένη χοληστερόλη αίματος, αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος*. Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών. **Όχι συχνές:** επιπλοκές τραυμάτων*. *Βλέπε ενότητα 4.8 Περιγραφή των επιπλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών για περαιτέρω χαρακτηρισμό. Οι ακόλουθοι όροι έχουν συνδυαστεί,

προκειμένου να προκύψει η κατάλληλη κατηγοριοποίηση συχνότητας: ^a Μειωμένες αιματολογικές παράμετροι: Λεμφοπενία και μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων. Ουδετεροπενία και μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων. Θρομβοπενία και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων. ^b Μειωμένες βιοχημικές παράμετροι: Υποαλβουμιναιμία και μειωμένη αλβουμίνη αίματος. Υπαρξασπαιμία και μειωμένο ασβέστιο 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. ^c Αυξημένες βιοχημικές παράμετροι: Αυξημένη χοληστερόλη αίματος και υπερχοληστερολαιμία. Υπερχοληρυθριναιμία και αυξημένη χολερυθρίνη αίματος. Υπεργλυκαιμία και αυξημένη γλυκόζη αίματος. Υποθυρεοειδισμός και αυξημένη ορμόνη διέγερσης του θυρεοειδούς στο αίμα. Υπερκαλιαιμία και αυξημένο κάλιο αίματος. Αυξημένα τριγλυκερίδια και Υπερτριγλυκεριδαίμια. ^d Κολιακό άλγος, κολιακή δυσφορία, κολιακό άλγος στην άνω κοιλία και κολιακό άλγος στην κάτω κοιλία. ^e Υπέρταση και αυξημένη αρτηριακή πίεση. ^f Διαταραγμένη επούλωση και επιπλοκή στο σημείο τομής. ^g **Η καρβοξαντινιβή σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε πρώτης γραμμής προχωρημένο RCC. Περίληψη του προφίλ ασφαλείας.** Όταν η καρβοξαντινιβή 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 καρβοξαντινιβής 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 ερυθροδυσαιμίας παλαμών-πτελμάτων, στοματίτιδα, μυοσκελετικός πόνος, υπέρταση, εξάνθημα, υποθυρεοειδισμός, μείωση όρεξης, ναυτία, κολιακό 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 καρβοξαντινιβής σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη αναφέρονται στον Πίνακα 3, σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος και τη συχνότητα κατά MedDRA. Οι συχνότητες βασίζονται σε όλους τους βαθμούς και ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10) όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες με καρβοξαντινιβή 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:** υπερευαίσθηση (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης). **Όχι συχνές:** σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση υπερευαίσθησης. Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος. **Πολύ συχνές:** υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός. **Συχνές:** επινεφριδιακή ανεπάρκεια. **Όχι συχνές:** υποφωσφιτιδα, 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:** αυτονόητος εγκεφαλιδικός, σύνδρομο Guillain-Barré, μυασθενικό σύνδρομο. Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου. **Όχι συχνές:** εμβόες. Οφθαλμικές διαταραχές. **Συχνές:** ξηροφθαλμία, θαμπή όραση. **Όχι συχνές:** ραγοειδίτιδα. Καρδιακές διαταραχές. **Συχνές:** κολπική μαρμαρυγή, ταχυκαρδία. **Όχι συχνές:** μυοκαρδίτιδα. Αγγειακές διαταραχές. **Πολύ συχνές:** υπέρταση. **Συχνές:** θρόμβωση*. Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου. **Πολύ συχνές:** δυσπνοια, δύσπνοια, βήχας. **Συχνές:** πνευμονίτιδα, πνευμονική εμβολή, επίσταση, υπεζωκοτική συλλογή. Διαταραχές του γαστρεντερικού. **Πολύ συχνές:** διάρροια, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα, κολιακό άλγος, δυσπεψία. **Συχνές:** κοιλίτιδα, γαστρίτιδα, άλγος του στομάχου/εγστροφισμός, αιμορροϊδες. **Όχι συχνές:** παγκρεατίτιδα, διάτρηση λεπτού εντέρου, γλωσσοδυνία. Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων. **Συχνές:** ηπατίτιδα. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού. **Πολύ συχνές:** σύνδρομο παλαμο-πτελματίας ερυθροδυσαιμίας, 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, αυρίγιο. Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών. **Πολύ συχνές:** πρωτεϊνουρία. **Συχνές:** νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική βλάβη. **Όχι συχνές:** νεφρίτιδα. Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης. **Πολύ συχνές:** κόπωση, πυρεξία, οίδημα. **Συχνές:** άλγος, θωρακικό άλγος. Παρακλινικές εξετάσεις*. **Πολύ συχνές:** αυξημένη ALT, αυξημένη AST, υποφωσφαταιμία, υποασβεσταιμία, υπομαγνησιαμία, υπονατρίαμία, υπεργλυκαιμία, λεμφοπενία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αυξημένη λιπάση, αυξημένη αμυλάση, θρομβοπενία, αυξημένη κρεατινίνη, αναιμία, λευκοπενία, υπερκαλιαιμία, ουδετεροπενία, υπερασβεσταιμία, υπογλυκαιμία, υποκαλιαιμία, αυξημένη ολική χολερυθρίνη, υπερμαγνησιαμία, υπερνατρίαμία, 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 καρβοξαντινιβή, αλλά ενδέχεται να εμπερικλείουν τη συνεισφορά της υποκείμενης νόσου ή από τη νιβολουμάμπη που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό. * Η θρόμβωση είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει θρόμβωση της πτυλαίας φλέβας, θρόμβωση της πνευμονικής φλέβας, πνευμονική θρόμβωση, αορτική θρόμβωση, αρτηριακή θρόμβωση, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, θρόμβωση της πτελικής φλέβας, θρόμβωση της κοιλής φλέβας, φλεβική θρόμβωση, φλεβική θρόμβωση άκρου. * Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες περιπτώσεις. * Το εξάνθημα είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει τη δερματίτιδα, την ομοιάζουσα με ακμή δερματίτιδα, την πομφολυγώδη δερματίτιδα, το αποφολιωτικό εξάνθημα, το ερυθηματώδες εξάνθημα, το θυλακιδώδες εξάνθημα, το κηλιδωδες εξάνθημα, το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, το βλατιδώδες εξάνθημα, το κνηστώδες εξάνθημα και το φαρμακευτικό εξάνθημα. * Ο μυοσκελετικός πόνος είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει την ασφαλγία, τον οστικό πόνο, το μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, τη μυοσκελετική δυσφορία, τη μυαλγία, την αυχαλγία, 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 επιπλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.** Τα δεδομένα για διαφορετικές αντιδράσεις βασίζονται σε ασθενείς που έλαβαν CABOMETYX 60 mg μία φορά ημερησίως από το στόμα ως μονοθεραπεία στις βασικές μελέτες στο RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF και σε RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία και στο HCC μετά από προηγούμενη συστηματική θεραπεία ή σε ασθενείς που έλαβαν CABOMETYX 40 mg μία φορά ημερησίως από το στόμα σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε πρώτης γραμμής προχωρημένο RCC (παράγραφος 5.1). **Γαστρεντερική (ΓΕ) διάτρηση (βλ. παράγραφο 4.4).** Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), αναφέρθηκαν ΓΕ διατρήσεις στο 0,9% (3/331) των ασθενών με RCC που έλαβαν καρβοξαντινιβή. 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 καρβοξαντινιβή. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), αναφέρθηκαν ΓΕ διατρήσεις στο 2,6% (2/78) των ασθενών με RCC που έλαβαν καρβοξαντινιβή. Τα συμβάντα ήταν Βαθμού 4 και 5. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκαν διατρήσεις ΓΕ στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν καρβοξαντινιβή (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 καρβοξαντινιβής εκδηλώθηκαν θανατηφόρες διατρήσεις. **Ηπατική εγκεφαλοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4).** Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική εγκεφαλοπάθεια (ηπατική εγκεφαλοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια, υπεραμυγδαλική εγκεφαλοπάθεια) αναφέρθηκε στο 5,6% των ασθενών που έλαβαν καρβοξαντινιβή (26/467). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν σε ποσοστό 2,8% και ένα συμβάν (0,2%) Βαθμού 5. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 5,9 εβδομάδες. Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις ηπατικής εγκεφαλοπάθειας στις μελέτες RCC (METEOR, CABOSUN και CA2099ER). **Διάρροια (βλ. παράγραφο 4.4).** Στη μελέτη RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), η διάρροια αναφέρθηκε στο 74% των ασθενών με RCC που έλαβαν καρβοξαντινιβή (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 καρβοξαντινιβή (57/78). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 10%. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η διάρροια αναφέρθηκε στο 54% των ασθενών που έλαβαν καρβοξαντινιβή (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 επίπτωσης 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. Καθυστέρηση 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 λάμβαναν καβοζαντινίβη και περιλάμβαναν πρωκτική συρίγγια στο 0,6% (2/331) των ασθενών που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Ένα συμβάν ήταν Βαθμού 3 και τα υπόλοιπα ήταν Βαθμού 2. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 30,3 εβδομάδες. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις με συρίγγια. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), τα συρίγγια αναφέρθηκαν σε 1,5% (7/467) των ασθενών με HCC. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 14 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης-γραμμής θεραπεία (CA2099ER) η συχνότητα εμφάνισης συρίγγιου αναφέρθηκε στο 0,9% (3/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία και η σοβαρότητα ήταν Βαθμού 1. Θανατηφόρα συρίγγια εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα της καβοζαντινίβης. Αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4). Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), το ποσοστό εμφάνισης συμβάντων σοβαρής αιμορραγίας (Βαθμού ≥ 3) ήταν 2,1% (7/331) σε ασθενείς με RCC που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Σύνδρομο οπίσθιας 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 προηγούμενης θεραπείας και έλαβαν καβοζαντινίβη σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωσης 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 εμφάνισης 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 στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), η επίπτωσης του υποθυρεοειδισμού ήταν 21% (68/331). Στη μελέτη RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), η επίπτωσης του υποθυρεοειδισμού ήταν 23% (18/78) σε ασθενείς με RCC που έλαβαν θεραπεία με καβοζαντινίβη. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η επίπτωσης 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 επίπτωσης του υποθυρεοειδισμού ήταν 35,6% (114/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενος ανεπιθύμητος ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που περιγράφεται στο Παράρτημα V, 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος. Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ.** Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Γαλλία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ.** CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. EU/1/16/1136/002. CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. EU/1/16/1136/004. CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. EU/1/16/1136/006. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ.** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Σεπτεμβρίου 2016. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Μαρτίου 2021. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ.** Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΧΡΗΣΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ ΑΠΟ ΕΙΔΙΚΟ ΓΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ 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>
Τηλέφωνο φαρμακοεπαγρύπνησης: 210 9843324, 210 9858930

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** Verzenis 50mg, 100mg και 150mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΙΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Verzenis 50 mg. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg αμμερισκίλη και 14 mg λακτόζη μονοϋδρική. Verzenis 100 mg. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg αμμερισκίλη και 28 mg λακτόζη μονοϋδρική. Verzenis 150 mg. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg αμμερισκίλη και 42 mg λακτόζη μονοϋδρική. **Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Verzenis ενδείκνυται για τη θεραπεία γυναικών με θετικό για ορμονικούς υποδοχείς (HR), αρνητικό για τον υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2) τοπικά προχωρημένα ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού σε συνδυασμό με έναν αναστολέα αρωμάσης ή φουβερίδονη ως αρχική ενδοκρινική θεραπεία ή σε γυναίκες που έχουν λάβει προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία. Σε προ- ή περιμετρηνοπλαστικές γυναίκες η ενδοκρινική θεραπεία θα πρέπει να συνδυάζεται με έναν αναστολέα αρωμάσης ή ορμόνη της ωχρινόρροου ορμόνης (LHRH). **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Η έναρξη και η επίδραση της θεραπείας με το Verzenis θα πρέπει να πραγματοποιείται από γιατρό που θα πρέπει να ενημερώνεται στην χρήση αντικαρκινικών θεραπειών. **Δοσολογία** Το Verzenis σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία Η συνιστώμενη δόση της αμμερισκίλης είναι 150 mg δύο φορές την ημέρα, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του παραγόντου της ενδοκρινικής θεραπείας για τη συνιστώμενη δοσολογία. Το Verzenis θα πρέπει να λαμβάνεται συνεχώς, για όσα διάστημα η ασθενής αποκομίζει κλινικό όφελος από τη θεραπεία ή έως την εμφάνιση μη αποδεκτών τοξικότητας. **Προσαρμογές της δόσης** Η αντιμετώπιση κάποιων ανεπιθύμητων αντιδράσεων μπορεί να απαιτεί διακοπή και/ή μείωση της δόσης στα 100 mg δύο φορές την ημέρα ως πρώτη προσαρμογή δόσης και στα 50 mg δύο φορές την ημέρα ως δεύτερη προσαρμογή δόσης. **Συνιστώμενη χειρουργία για το Verzenis αγγείων** Αιματολογικές Τοξικότητες. Διάρροια. Αυξημένες πρέσ αιματορροφαιών. Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/πνευμονίτιδα. Άλλες μη-αιματολογικές τοξικότητες (με εξαίρεση τη διάρροια, τις αυξημένες αιματορροφαιές και τη διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/πνευμονίτιδα) Ειδικά πληθυσμιακά Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία. Δεν είναι απαραίτητη οποιαδήποτε προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση της αμμερισκίλης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, νεφρική νόσο τελικού σταδίου ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση. Η αμμερισκίλη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, με στενή παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας. Δεν είναι απαραίτητη οποιαδήποτε προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (σταδίου A κατά Child Pugh) ή μέτρια (σταδίου B κατά Child Pugh) ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή (σταδίου C κατά Child Pugh) ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται μείωση της δοσολογίας συνδυασμού σε μία φορά την ημέρα. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αμμερισκίλης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης** Το Verzenis προορίζεται για χρήση από το στόμα. Η δόση μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Δεν θα πρέπει να λαμβάνεται με γκρέιπφρουτ ή με χυμό γκρέιπφρουτ. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν τη δόση περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Το δισκίο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο. **Αντενδείξεις** Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοκα. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** **Ουδευτεροπενία** Αναφέρθηκε ουδευτεροπενία σε ασθενείς που λαμβάνουν αμμερισκίλη. Τροποποίηση της δόσης συνιστάται σε ασθενείς που εμφανίζουν ουδευτεροπενία βαθμού 3 ή 4. Βασανισμός συμβάντα εμφανίστηκαν σε <1% των ασθενών. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν οποιαδήποτε επεισόδια πυρετού στον επαγγελματία υγείας που τη παρακολουθεί. **Λοιμώξεις/παρασιτικές** Λοιμώξεις αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν αμμερισκίλη χωρίς συνυπαρχούσα ουδευτεροπενία. Βασανισμός συμβάντα εμφανίστηκαν σε <1% των ασθενών. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα των ιατρικών και συμπτωμάτων εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής και να αντιμετωπίζονται ιατρικά κατάλληλα. **Αυξημένες αιματορροφαιές** Αυξήσεις στις ALT και AST αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν αμμερισκίλη. Με βάση το επίπεδο αύξησης της ALT ή της AST, μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δόσης της αμμερισκίλης. **Διάρροια** Η διάρροια είναι η πιο συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση. Στις κλινικές μελέτες, ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του πρώτου διάρροιακού επεισοδίου ήταν περίπου 6 έως 8 ημέρες και η διάρκεια διάρκειας της διάρροιας ήταν 9 έως 12 ημέρες (βαθμού 2) και 6 έως 8 ημέρες (βαθμού 3). Η διάρροια μπορεί να συσχετιστεί με σπασμούς. Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με αντιδιαρροϊκά παράγοντες όπως η λοπεραμίδη, με την πρώτη εμφάνιση κάποιου σημείου χαλαρών κοπράνων, να αυξάνουν την πρόσληψη υγρών από του στόματος και να ενημερώνουν τον επαγγελματία υγείας που τη παρακολουθεί. Τροποποίηση της δόσης συνιστάται σε ασθενείς που εμφανίζουν διάρροια βαθμού ≥ 2. **Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/πνευμονίτιδα** Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/πνευμονίτιδα αναφέρθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν αμμερισκίλη. Παρακολουθήστε τους ασθενείς για πνευμονικά συμπτώματα ενδεικτικά της ILD/πνευμονίτιδας και αντιμετωπίστε τους ιατρικά κατάλληλα. Με βάση τον βαθμό της ILD/πνευμονίτιδας, η αμμερισκίλη ενδέχεται να απαιτεί προσαρμογή της δόσης. Διακρίνεται μόνον την αμμερισκίλη σε ασθενείς με βαθμού 3 ή 4 ILD/πνευμονίτιδα. **Συγχρόνηση επαγγελμάτων** CYP3A4 Η συγχρόνηση επαγγελμάτων CYP3A4 θα πρέπει να αποφευχθεί λόγω του κινδύνου μειωμένης αποτελεσματικότητας της αμμερισκίλης. **Σπληνική κρίση** Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αμμερισκίλης σε ασθενείς με σπληνική κρίση. **Λακτόζη** Οι ασθενείς με απόλυτα κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτοκία, ελκίς ανεπάρκειας λακτάσης ή δυσφοροποίησης της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο. **Νατρίου** Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο. Η διαβόη δυσανεξία είναι «ελεύθερο νατρίου». **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Η αμμερισκίλη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4. Η συγχρόνηση της αμμερισκίλης με αναστολείς CYP3A4 μπορεί να αυξήσει τη συγκεντρώση της αμμερισκίλης στο πλάσμα. Η χρήση ισχυρών αναστολέων CYP3A4 σε συνδυασμό με την αμμερισκίλη θα πρέπει να αποφευχθεί. Εάν απαιτείται η συγχρόνηση ισχυρών αναστολέων CYP3A4, θα πρέπει να μειώνεται η δόση της αμμερισκίλης και να ακολουθεί προσεκτική παρακολούθηση για τοξικότητα. Αποφύγετε την ταυτόχρονη γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς που λαμβάνουν μέτριους ή ασθενείς αναστολείς του CYP3A4. Πρέπει, ωστόσο, να υπάρχει στενή παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας. Η συγχρόνηση ισχυρών επαγγελμάτων CYP3A4 θα πρέπει να αποφευχθεί λόγω του κινδύνου μειωμένης αποτελεσματικότητας της αμμερισκίλης. Δεν είναι γνωστό εάν η συνδυαστική χρήση των προϊόντων κατά πόσον η αμμερισκίλη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών συστημάτων δράσης. **Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης (π.χ. αντισύλληψη διπλού φραγμού) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της αμμερισκίλης σε εγκύους γυναίκες. Το Verzenis δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης. Δεν είναι γνωστό εάν η αμμερισκίλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνολιγάρθρα δεν μπορεί να αποκλειστεί. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αμμερισκίλη δεν θα πρέπει να θηλάζουν. Η επίδραση της αμμερισκίλης στην ανθρώπινη γονιμότητα είναι άγνωστη. **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων** Το Verzenis έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να επιδεικνύουν ιδιαίτερη προσοχή κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων σε περιπτώσεις που αισθάνονται κόπωση ή ζάλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Verzenis. **Ανεπιθύμητες ενέργειες** **Προσέξτε** Οι ασθενείς θα πρέπει να προσέξουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η διάρροια, οι κοιλιακές, η κόπωση, η ναυτία, ο έμετος και η μειωμένη όρεξη. **Υπερδοσολογία** Σε περίπτωση υπερδοσολογίας της αμμερισκίλης, μπορεί να εμφανιστούν κόπωση και διάρροια. Θα πρέπει να παρέχεται γενική υποστηρικτική φροντίδα. **Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία. Αντινεοπλασματικό παράγοντας αναστολέας πρωτεϊνικών κινάσων, κωδικός ATC L01EF03 **Κατάλογος εκδόσεων** Πρωτόκολλο διακρίσεων καρκινικών διαταραχών λακτόζη μονοϋδρική, μικροκρυσταλλική κητοτρίνη, νατρίου στεαυλοκυμαρικού. **Επικάλυψη με λεπτό υμένιο** Verzenis 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, πολυβινυλνολικό (E1203), πατίδιο διαείδιο (E171), πολυβινυλνολικό (E1521), τάλκης (E553b), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), σιδήρου οξείδιο κόκκινο (E172). Verzenis 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία πολυβινυλνολικό (E1203), πατίδιο διαείδιο (E171), πολυβινυλνολικό (E1521), τάλκης (E553b), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172) **Ιδιαιτερότητες** **προφυλάξεις** **απορρόφησης** Κάθε εκπαιδευτικό φαρμακευτικό προϊόν ή υποδοχή πρέπει να απορροπείται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Ολλανδία. **ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/18/1307/010, EU/1/18/1307/012, EU/1/18/1307/014 **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΘΕΩΡΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης, 27 Σεπτεμβρίου 2018 **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 19 Ιουλίου 2021 **Κατασκευαστής πληροφορίες** για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, <http://www.ema.europa.eu> και στην ιστοσελίδα της ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ, www.lilly.gr. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή. **ΜΟΡΦΕΣ/ΤΙΜΕΣ** VERZENIS F.C.TAB 50, 100 και 150MG/TAB B1x28 δισκία σε BLUSTERS PCTFE/PP/PC/Alu. **Χ.Τ.:** 1.204,28 €, **Α.Τ.:** 1.340,36 €, **Ν.Τ.:** 1.082,78 € **ΕΠΙΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΠΟ ΤΑ ΤΑΜΕΙΑ:** Ποσοστό αποζημίωσης: 100%

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Ανατρέξτε. ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την «KIPINH KAPTA»



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

Συνδεθείτε με τη ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ
στα κοινωνικά δίκτυα



1. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** KEYTRUDA 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. 2. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΩΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Ένα φιαλίδιο των 4 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 100 mg rembolizumab. Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg rembolizumab. Το rembolizumab είναι ένα εξανθρωποιημένο μονοκλωνικό αντισώμα κατά του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1) (IgG4/ατύπου) κάππα με σταθεροποιητική αλλαγή της αλληλουχίας στην περιοχή Fc) το οποίο παράγεται σε κύτταρα ωθήκης Κινεζικού κριχτού (Chinese hamster) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. 3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Διαλύει εύκολα εξαρσείς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, με pH 5,2 – 5,8. 4. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.3 Αντενδείξεις** Υπεραισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. 4.4 **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση [νυνολισσιμ]** Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφονται με ασφάλεια. **Αδολογότητα της έκφρασης του PD-L1** Κατά την αδολογότητα της έκφρασης του PD-L1 του όγκου, είναι σημαντικό να επιλεγεί μια καλώς επικυμειμένη 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 περιστατικών, 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 αντισπασμωδικές και αντιμεταστατικές με διακοπή του rembolizumab, χορήγηση κορτικοστεροειδών και/ή υποστηρικτική φροντίδα. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιβιωματικές ενέργειες έχουν επίσης εμφανιστεί μετά 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 αποκλειστεί 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 να τη χρήση κορτικοστεροειδών, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης άλλων συστημάτων ανοσοκατασταλτικών. 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 ισοδύναμου ανά ημέρα. Το rembolizumab θα πρέπει να διακοπεί οριστικά σε οποιαδήποτε βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό αντιβιωματική ενέργεια που επανεμφανιστεί καθώς και σε οποιαδήποτε βαθμού 4 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό τοξικότητα από αντιβιωματική ενέργεια, εξαιρουμένων των ενδοκρινολογικών, οι οποίες ελέγχονται με ομόρνη υποκατάσταση (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 αποκλείονται άλλες αιτίες. Χορήγηση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να γίνεται σε συμβατά βαθμού ≥ 2, (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση), θα πρέπει να γίνει παύση του rembolizumab σε βαθμού 2 πνευμονίτιδα και οριστική διακοπή του σε βαθμού 3, βαθμού 4 ή σε υποτροπιάζουσα βαθμού 2 πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2). **Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό κολίτιδα** Έχει αναφερθεί κολίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν rembolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα κολίτιδας και να αποκλείονται άλλες αιτίες. Χορήγηση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να γίνεται σε συμβατά βαθμού ≥ 2 (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση), θα πρέπει να γίνει παύση του rembolizumab σε βαθμού 2 πνευμονίτιδα και οριστική διακοπή του σε βαθμού 3, βαθμού 4 ή σε υποτροπιάζουσα βαθμού 2 πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2). **Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές** Εμφανιστήρια σοβαρές ενδοκρινολογικές με την αγωγή με rembolizumab, συμπεριλαμβανομένης της επινεφριδιακής ανεπάρκειας, της υποθυροειδούς, του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1, της διαβητικής ketoξέωσης, του υποθυρεοειδισμού και του υπερθυρεοειδισμού. Μακροχρόνια θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μπορεί να είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικών. Έχει αναφερθεί επινεφριδιακή ανεπάρκεια (πρωτοπαθής και δευτεροπαθής) σε ασθενείς που λαμβάνουν rembolizumab. Έχει αναφερθεί επίσης υποθυροειδισμός σε ασθενείς που λαμβάνουν rembolizumab. (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα επινεφριδιακής ανεπάρκειας και υποθυροειδισμού (συμπεριλαμβανομένου του υποποψιασμού) και να αποκλείονται άλλες αιτίες. Θα πρέπει να γίνεται χορήγηση κορτικοστεροειδών για τη θεραπεία της επινεφριδιακής ανεπάρκειας καθώς και άλλων ορμονικής υποκατάστασης όπως ενδείκνυται κλινικά. Παύση του rembolizumab θα πρέπει να γίνει σε βαθμού 2 επινεφριδιακή ανεπάρκεια ή σε υποθυροειδισμό μέχρι να επιτευχθεί έλεγχος του συμβατού με ορμονική υποκατάσταση. Παύση η διακοπή του rembolizumab θα πρέπει να γίνει σε βαθμού 3 ή 4 επινεφριδιακή ανεπάρκεια ή συμπτωματική υποθυροειδισμό. 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 ketoξέωσης, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν rembolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για υπερηλυκαιμία 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 βαθμού ≥ 3 υπερηλυκαιμία ή ketoξέωση μέχρι να επιτευχθεί μεταβολικός έλεγχος (βλ. παράγραφο 4.2). Έχουν αναφερθεί διαταραχές του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένων του υποθυρεοειδισμού, του υπερθυρεοειδισμού και της θυρεοειδίτιδας, σε ασθενείς που λαμβάνουν rembolizumab και μπορούν να εμφανιστούν οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της αγωγής. Ο υποθυρεοειδισμός αναφέρεται 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 βαθμού ≥ 3 μέχρι τη βελτίωση του σε βαθμού ≤ 1. Η λειτουργία του θυρεοειδούς και τα επίπεδα των ορμονών θα πρέπει να ελέγχονται ώστε να εξασφαλιστεί η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση. Σε ασθενείς με βαθμού 3 ή βαθμού 4 ενδοκρινολογικές που βελτιώθηκαν σε βαθμού 2 ή χαμηλότερο και ελέγχονται με ορμονική υποκατάσταση εάν ενδείκνυται, μπορεί να εξεταστεί η συνέχιση του rembolizumab, μετά τη βαθμιαία μείωση του κορτικοστεροειδούς, εάν χρειάζεται. 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 αποκλείονται άλλες αιτίες. Με βάση τη σοβαρότητα της αντιβιωματικής ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση του rembolizumab σε βαθμού 3 δερματικές αντιδράσεις μέχρι την υποχώρηση του σε βαθμού ≤ 1 ή οριστική διακοπή σε βαθμού 4 δερματικές αντιδράσεις και θα πρέπει να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.2). Περιστατικά συνδρόμου Stevens Johnson (SJS) και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το rembolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση πιθανολογούμενου SJS ή TEN, θα πρέπει να γίνει παύση του rembolizumab και οι ασθενείς θα πρέπει να παρατεφθεί 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 επιδικεύεται 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 ανοσοδιεγερτικούς αντικαρκινικούς παράγοντες. **Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιβιωματικές ενέργειες** Οι ακόλουθες επιπτώσεις κλινικά σημαντικές, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιβιωματικές ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ή κατά τη χρήση του προϊόντος μετά την κλινική φαρμακοδυναμική, αρθρίτιδα, μυοσίτιδα, μυοκαρδίτιδα, παγκρεατίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, μυοεγκεφαλικό σύνδρομο, αιμολυτική αναιμία, σαρκοειδωση, εγκεφαλίτιδα, μυελίτιδα, αγγειίτιδα, σκληροχονική χολαγγειίτιδα, γαστρίτιδα και μη λοιμωδών κυτίτιδα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Με βάση τη σοβαρότητα και τον τύπο της αντιβιωματικής ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση του rembolizumab σε βαθμού 2 ή βαθμού 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 ισοδύναμου ανά ημέρα. Το rembolizumab πρέπει να διακοπεί οριστικά σε οποιαδήποτε βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό αντιβιωματική ενέργεια που επανεμφανιστεί καθώς και σε οποιαδήποτε βαθμού 4 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό αντιβιωματική ενέργεια. Το rembolizumab θα πρέπει να διακοπεί οριστικά σε βαθμού 3 ή 4 μυοκαρδίτιδα, εγκεφαλίτιδα ή σύνδρομο Guillain-Barré (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). **Σχετιζόμενες με μετατόπιση ανοσοποιητικών ενεργειών** Απορρίψη μοσχαρίσιου σπυγαίου οργάνου Στη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας αναφέρεται απορρίψη μοσχαρίσιου σπυγαίου οργάνου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολέα PD-1. Η θεραπεία με rembolizumab μπορεί να αυτήσει τον κίνδυνο απορρίψης του σπυγαίου οργάνου στους αποδέκτες μοσχαρίσιου. Σε αυτούς τους ασθενείς, πρέπει να εξεταστεί η σχέση οφέλους της θεραπείας με rembolizumab έναντι του κινδύνου πιθανής απορρίψης του οργάνου. **Επιπλοκές της αλλογενούς Μεταμόσχευσης Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων (HCT)** Αλλογενής HCT μετά από αγωγή με rembolizumab Περιπτώσεις νόσου αντίδρασης του μοσχαρίσιου έναντι του ξενιστή (GVHD) και φλεβοπαροφρακτικής ηπατοπάθειας (VOD) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL) που υποβάλλονται σε αλλογενή HCT μετά από προηγούμενη έκθεση σε rembolizumab. Έως ότου καταστούν διαθέσιμα περισσότερα δεδομένα, θα πρέπει να διενεργείται προσεκτική εξέταση των ενδεχόμενων οφελών από την HCT και του πιθανού αυξημένου κινδύνου εμφάνισης σχετιζόμενης με τη μεταμόσχευση επιπλοκών για κάθε περίπτωση ξεχωριστά (βλ. παράγραφο 4.8). Αλλογενής HCT πριν από αγωγή με rembolizumab Σε ασθενείς με ιστορικό αλλογενούς HCT, έχει αναφερθεί οξεία GVHD, συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρου GVHD μετά από αγωγή με rembolizumab. Ασθενείς που εμφάνισαν GVHD μετά από επέμβαση μεταμόσχευσης μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης GVHD μετά από αγωγή με rembolizumab. Θα πρέπει να εξεταστεί το όφελος από την αγωγή με rembolizumab έναντι του πιθανού κινδύνου εμφάνισης GVHD σε ασθενείς με ιστορικό αλλογενούς HCT. **Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις** Σοβάρες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της υπεραισθησίας και της αναφυλαξίας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν rembolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Σε βαθμού 3 ή 4 αντιδράσεις κατά την έγχυση, θα πρέπει να σταματήσει η έγχυση και να διακοπεί οριστικά το rembolizumab (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς με βαθμού 1 ή 2 αντίδραση κατά την έγχυση μπορούν να συνεχίσουν να λαμβάνουν το rembolizumab με αντίστροφη παρακολούθηση. Το ενδεχόμενο προφάρμακτικης αγωγής με αντινευρικό και αντισπασμωδικό μπορεί να εξεταστεί. **Χρήση του rembolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία** Το rembolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών μετά από προσεκτική εξέταση της σχέσης πιθανού οφέλους/κινδύνου σε εξαισχυμειμένη βάση (βλ. παράγραφο 5.1). **Προφυλάξεις ειδικές ως προς τη νόσο Χρίση του rembolizumab σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθελίου, οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή χημειοθεραπείας που περιελάτι 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 διαστημάτων 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 περιελάτι 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, περιλαμβάνουν ένα ποσοστό ασθενών που ήταν κατάλληλοι για συνδυαστική χημειοθεραπεία με βάση την καρβοπλατίνη, για τους οποίους το όφελος έχει αξιολογηθεί σε μια συγκριτική μελέτη (KEYNOTE-361). Στην KEYNOTE-361, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός θανάτων εντός διαστημάτων 6 μηνών από την έναρξη της αγωγής, το οποίο ακολουθήθηκε από ένα μακροχρόνιο όφελος επιβίωσης στους ασθενείς που έλαβαν τη μονοθεραπεία με rembolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν μπόρεσε(αν) να ταυτοποιηθεί(όν) συγκεκριμένη(ές) παρόρμηση(ες) που σχετίζεται(όνται) με τους πρώιμους θανάτους. Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να λάβουν υπόψη την καθυστέρηση 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. Επιπρόσθετος, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας σε ευπαθείστερους 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 εξαισχυμειμένη βάση. **Χρήση του rembolizumab για αγωγή πρώτης γραμμής σε**

ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) Γενικά, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών με την συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab, παρατηρείται ότι είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab ή τη χημειοθεραπεία μόνο, αντανακλώντας τη συμβολή καθενός από τα συστατικά (βλ. παράγραφους 4.2 και 4.8). Δεν είναι διαθέσιμη για 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).

Χρήση του pembrolizumab για αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC) Γενικά, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών με την συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab, παρατηρείται ότι είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab ή τη χημειοθεραπεία μόνο, αντανακλώντας 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 πλακωδών 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 ασφαλείας 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 αυξημένης της ALT και της AST σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών (RCC), όταν το pembrolizumab δίνεται μαζί με το axitinib (βλ. παράγραφο 4.8). Τα ηπατικά 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 κατευθυνόμενες 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 συμβάματα 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). **Ασθενείς που αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες** Ασθενείς με τις ακόλουθες καταστάσεις αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες: με ενεργές μεταστάσεις στο ΚΝΣ, με βαθμολογία κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG ≥ 2 (εξαιρουμένων του υποοδηγίου του καρκινώματος του οροθηλίου και του καρκινώματος των νεφρών (RCC)), με λοίμωξη HIV, με λοίμωξη ηπατίτιδας Β ή ηπατίτιδας C, με ενεργό συστηματική αντανόσωση νόσο, με διάμεση πνευμονοπάθεια, με προηγούμενη πνευμονίτιδα που απαιτούσε συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδείς, με ιστορικό σοβαρής υπερευαισθησίας σε άλλο μονοκλωνικό αντισώμα, που λάμβαναν θεραπεία ανοσοκαταστολής 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 κορτικοστεροειδείς (> 10 mg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδυνάμου) για περισσότερο από 12 εβδομάδες. Ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες και απαιτήθηκε να θεραπεύσουν τη λοίμωξη 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 απουσία ηπατικών μεταστάσεων) ανωμαλίες κατά την έναρξη, 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 Ιατρό και τις Οδηγίες Διαχείρισης. Ο ιατρός 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 Περίληψη του προφίλ ασφαλείας** Το pembrolizumab έχει συνδεθεί πιο 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 εξαιρεθεί (επικουρική θεραπεία), μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL), καρκίνωμα του οροθηλίου, καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC) ή ορθοκολικό καρκίνο (CRC) σε τέσσερις δοσείς (2 mg/kg BZ κάθε 3 εβδομάδες, 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 10 mg/kg BZ 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 2.033 ασθενείς με NSCLC, HNSCC, καρκίνωμα του οισοφάγου ή TNBC που λάμβαναν 200 mg, 2 mg/kg BZ ή 10 mg/kg BZ 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 αναιμία (52%), ναυτία (52 %), κόπωση (37 %), δυσκοιλιότητα (34 %), ουδετεροπενία (33%), διάρροια (32 %), μειωμένη όρεξη (30%) 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 και σε ασθενείς με TNBC ήταν 78% για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 74% 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 λάβαναν 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 (54 %), υπέρταση (45 %), κόπωση (38 %), υποθυρεοειδισμός (35 %), μειωμένη όρεξη (30 %), σύνδρομο πηλαγο-πτελματίαςερυθροευαισθησίας (28 %), ναυτία (28 %), αυξημένη ALT (27 %), αυξημένη AST (26 %), δυσφωνία (25 %), βήχας (21 %) και αιματοκρίτη (21 %). Οι συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμών 3-5 ήταν 76 % για τη συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab και 71 % για τη μονοθεραπεία με sunitinib.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες του pembrolizumab ως μονοθεραπεία 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 χημειοθεραπείες χορηγούμενες μόνες τους, μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα σε συνδυασμό, ακόμη και εάν αυτές οι αντιδράσεις δεν αναφέρονται σε κλινικές μελέτες με συνδυαστική αγωγή. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και 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^a

	Μονοθεραπεία	Συνδυασμός με χημειοθεραπεία	Συνδυασμός με axitinib
Λοιμώξεις και παρσιτώσεις			
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, αιμική απλασία της ερυθράς σειράς, αιμοφραγονκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			
Συχνές	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^a	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^a	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^a
Όχι συχνές	σαρκοειδωση		
Μη γνωστές	απόρριψη του μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου		
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			
Πολύ συχνές	υποθυρεοειδισμός ^b	υποθυρεοειδισμός	υπερθυρεοειδισμός, υποθυρεοειδισμός ^b
Συχνές	υπερθυρεοειδισμός, θυρεοειδίτιδα ^c	υπερθυρεοειδισμός ^b	υποφυσίτιδα ^c , θυρεοειδίτιδα ^c , επινεφριδική ανεπάρκεια ^c
Όχι συχνές	επινεφριδική ανεπάρκεια ^c , υποφυσίτιδα ^c	επινεφριδική ανεπάρκεια ^c , υποφυσίτιδα ^c , θυρεοειδίτιδα ^c	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Πολύ συχνές	μειωμένη όρεξη	υποκαλιαιμία, μειωμένη όρεξη	μειωμένη όρεξη
Συχνές	υπονατριαιμία, υποκαλιαιμία, υποασβεσταιμία	υπονατριαιμία, υποασβεσταιμία	υποκαλιαιμία, υπονατριαιμία, υποασβεσταιμία
Όχι συχνές	σκαχωράδης διαβήτης τύπου 1 ^a	σκαχωράδης διαβήτης τύπου 1	σκαχωράδης διαβήτης τύπου 1 ^a
Ψυχιατρικές διαταραχές			
Πολύ συχνές		αϋπνία	

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

^αΟι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 μπορεί να μην αποδίδονται πλήρως μόνο στο pembrolizumab, αλλά μπορεί να περιλαμβάνουν τη συμβολή της υποκείμενης νόσου ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται ως συνδυαστική αγωγή. †Με βάση ένα τυποποιημένο ερώτημα (standard query) συμπεριλαμβανομένων των βραδυαρρυθμιών και των ταχυαρρυθμιών. Οι ακόλουθοι όροι αντιπροσωπεύουν μια ομάδα σχετιζόμενων

συμβάτων που περιγράφουν περισσότερα ή μη ιατρικά κατάσταση παρά ένα μεμονωμένο συμβάν: α. σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (υπερευαισθησία σε φάρμακα, αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτικές αντιδράσεις, υπερευαισθησία και σύνδρομο απελευθέρωσης κυκλοκρινών) β. υποθρομβεϊσμός (μυϊλιδμία) γ. θρομβοεϊδίδια (αυτοάνωση θρομβοεϊδίδια, διάσταρχη του θρομβοεϊδίου και θρομβοεϊδίδια οξεία) δ. υπερθρομβοεϊσμός (νόσος του Basedow) ε. επιπνεφριϊκή αντέπάρκεια (νόσος Addison, οξεία φλοιοεπινεφριϊκή αντέπάρκεια, δευτεροπαθής αντέπάρκεια του φλοιού των επιπνεφριϊών) ζ. υποφωσφία (υπόποφωσμιόζης) η. σακαρώδης διάθρηξ τύπου 1 (διάθρηξ κετοξέωσης) θ. εγκαρφαίδια (αυτοάνωση εγκαρφαίδια) ι. σύνδρομο Guillain-Barré (αξονική νευροπάθεια και απομυελινωτική πολυνευροπάθεια) κ. μυελίδια (συμπεριλαμβανομένης της εγκαρσίας μυελίτιδας) λ. μυασθενικό σύνδρομο (μυασθενία gravis, συμπεριλαμβανομένης της παραλυσίας) μ. άσπτη μυελίδια (μηνιγγίδια, μη λωιδής μηνιγγίδια) ν. ραγοεϊδίδια (χοριασφαίλθλτροεϊδίδια, ιρίδια και ιδροκυκλίδια) ξ. μυοκαρδίδια (αυτοάνωση μυοκαρδίδια) ο. αγγειίδια (αγγειίδια του κεντρικού νευρικού συστήματος) π. πνευμονίδια (διάμεση πνευμονοπάθεια και οργανωτική πνευμονία) ρ. κοιλιακό άλγος (κοιλιακή διασφρα, άλγος άνω κοιλιακής χώρας και άλγος κάτω κοιλιακής χώρας) σ. κοιλίδια (μικροσκοπική κοιλίδια, εντεροκοιλίδια, αιμορραγική εντεροκοιλίδια, αυτοάνωση κοιλίδια και επαγόμενη από το ανοσοποιητικό εντεροκοιλίδια) τ. παγκρεαίδια (αυτοάνωση παγκρεαίδια και παγκρεαίτιδα οξεία) υ. γαστρεντερική εξέκλιξη (γαστρικό έλκος και δωδεκαδακτυλικό έλκος) φ. ηπατίτιδα (αυτοάνωση ηπατίτιδα, επαγόμενη από το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα, επαγόμενη από φάρμακο ηπατική βλάβη και οξεία ηπατίτιδα) χ. εξάνθημα (ερυθματώδης εξάνθημα, εξάνθημα θυλακίδια, εξάνθημα κηλιδώδη, εξάνθημα κηλιδωδών, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κηρυμώδης, εξάνθημα φυλκτανιώδης και εξάνθημα γεννητικών οργάνων) ψ. κνησμός (κνίδωση, κνίδωση βλατιδώδης και κνησμός γεννητικών οργάνων) ω. σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (δερματίτιδα πομφολυγώδη, γενικευμένη αποφολιδωτική δερματίτιδα, αποφολιδωτικό εξάνθημα, πέμψη και Βαθμού 3 ή 4ν ακούλωση: οξεία εμπύρετη ουδερόφιλη δερματίτις, ψιλώματα, έλκος κατακλίσεως, αποφολιδωτική δερματίτιδα, ψωριασώδης δερματίτις, φαρμακευτικό εξάνθημα, πολυμόρφο ερύθημα, ίκτερος, ομαλός λειχήνας, ομαλός λειχήνας του στόματος, πεμφιγοειδές, κνησμός, κνημνός γεννητικών οργάνων, εξάνθημα, ερυθματώδης εξάνθημα, κηλιδωδών εξάνθημα, κνημνώδης εξάνθημα, εξάνθημα φυλκτανιώδης, βλάβη δέρματος, νέκρωση δέρματος και τοξικό εξάνθημα δέρματος) αα. λευκή (αποχρωματισμός δέρματος, αποχρωματισμός δέρματος και αποχρωματισμός βλεφάρων) αβ. λειχήνη οϊδής κεράτις (ομαλός λειχήνας και σκληρυντικός λειχήνας) αγ. μυοσκελετικός πόνος (μυοσκελετική δυσανεξία, σφραγία, μυοσκελετική δυσκαμψία, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα και ραϊβοκράνο) αδ. μυοστίδια (μυαλγία, μυοστίδια, νεκρωτική μυοστίδια, ρευματική πολυμυαλγία και ραβδομυόλυση) αε. αρθρίτιδα (οξεία αρθρική, πολυαρθρική και εξιδρώμα αρθρική) αζ. τενοσιτίτιδα (τενοσίτιδα, μενιγίδια και άλγος τένοντα) αφ. νεφρίτιδα (αυτοάνωση νεφρίτιδα, διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων και νεφρική αντέπάρκεια, οξεία νεφρική αντέπάρκεια ή οξεία νεφρική βλάβη με ενδείξεις νεφρίτιδας, νεφρωτικό σύνδρομο, σπειραματονεφρίτιδα και μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα) αθ. οίδημα (περιφερικό οίδημα, γενικευμένο οίδημα, υπερφόρτωση με υγρά, κατακράτηση υγρών, οίδημα βλεφάρων και οίδημα χεϊλών, οίδημα προσώπου, εντοπισμένο οίδημα και περιτονικό οίδημα) **Περιγραφή επιπνεφριϊκών ανεπιθύμητων ενεργειών** Τα δεδομένα από τις ακόλουθες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν το pembrolizumab στις τέσσερις δόσολογίες (2 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες, 10 mg/kg ΒΣ κάθε 2 ή 3 εβδομάδες ή 200 mg κάθε 3 εβδομάδες) σε κλινικές μελέτες (Βλ. παράγραφο 5.1). Οι καταγενημένες οδηγίες για την αντιμετώπιση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στην παράγραφο 4.4. **Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες (Βλ. παράγραφο 4.4)** **Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίδια** Πνευμονίδια εμφανίστηκαν σε 286 (4,6 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3, 4 ή 5 σε 128 (2,1 %), σε 73 (1,2 %), σε 17 (0,3 %) και σε 9 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της πνευμονίτιδας ήταν 3,5 μήνες (εύρος 2 ημέρες έως 26,7 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 2,0 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 33,0+ μήνες). Η πνευμονίδια 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 πνευμονίδια οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 117 (1,9 %) ασθενείς. Η πνευμονίδια υποχώρησε σε 166 ασθενείς, στους 4 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με NSCLC, πνευμονίδια 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, πνευμονίδια εμφανίστηκε σε 8,9% των ασθενών. Σε ασθενείς με cHL, η συχνότητα εμφάνισης της πνευμονίτιδας (όλοι οι Βαθμοί) παρουσίασε ένα εύρος από 5,2 έως 10,8 % σε ασθενείς με cHL στην KEYNOTE-087 (n=210) και στην KEYNOTE-204 (n=148) αντίστοιχα. **Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κοιλίδια** Κοιλίδια 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 κοιλίδιας ήταν 4,7 μήνες (εύρος 7 ημέρες έως 24,3 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,0 μήνας (εύρος 1 ημέρα έως 12,4 μήνες). Η κοιλίδια οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 34 (0,5 %) ασθενείς. Η κοιλίδια υποχώρησε σε 99 ασθενείς, στους 2 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο (CRC) που έλαβαν το pembrolizumab ως μονοθεραπεία (n=153), η συχνότητα εμφάνισης της κοιλίδιας ήταν 6,5 % (όλοι οι Βαθμοί) με 2,0 % Βαθμού 3 και 1,3 % Βαθμού 4. **Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα** Ηπατίτιδα εμφανίστηκε σε 61 (1,0 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 8 (0,1 %), σε 41 (0,7 %) και σε 8 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της ηπατίτιδας ήταν 3,8 μήνες (εύρος 8 ημέρες έως 26,3 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,1 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 20,9+ μήνες). Η ηπατίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 24 (0,4 %) ασθενείς. Η ηπατίτιδα υποχώρησε σε 46 ασθενείς. **Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα** Νεφρίτιδα εμφανίστηκε σε 25 (0,4 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 5 (0,1 %), σε 15 (0,2 %) και σε 2 (< 0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της νεφρίτιδας ήταν 5,1 μήνες (εύρος 12 ημέρες έως 21,4 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 3,3 μήνες (εύρος 6 ημέρες έως 19,6 μήνες). Η νεφρίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 10 (0,2 %) ασθενείς. Η νεφρίτιδα υποχώρησε σε 15 ασθενείς, στους 4 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με μη πλακώδη NSCLC, που έλαβαν το pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με πεμετρεξόλη και πλατίνα (n=488), η συχνότητα εμφάνισης της νεφρίτιδας ήταν 1,4 % (όλοι οι Βαθμοί) με 0,8 % Βαθμού 3 και 0,4 % Βαθμού 4. **Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές** Επιπνεφριϊκή αντέπάρκεια 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 επιπνεφριϊκής αντέπάρκειας ήταν 5,5 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 23,7 μήνες). Η διάμεση διάρκεια δεν επιτεύχθηκε (εύρος 3 ημέρες έως 32,4+ μήνες). Η επιπνεφριϊκή αντέπάρκεια οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 5 (0,1 %) ασθενείς. Η επιπνεφριϊκή αντέπάρκεια υποχώρησε σε 18 ασθενείς, στους 5 με επιπλοκές. Υποφωσφία 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 υποφωσφίας 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 υποφωσφία οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 9 (0,1 %) ασθενείς. Η υποφωσφία υποχώρησε σε 17 ασθενείς, στους 8 με επιπλοκές. Υπερθρομβοεϊσμός 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 υπερθρομβοεϊσμού 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 υπερθρομβοεϊσμός οδήγησε σε διακοπή της αγωγής του pembrolizumab σε 3 (< 0,1 %) ασθενείς. Ο υπερθρομβοεϊσμός υποχώρησε σε 207 (79,3 %) ασθενείς, στους 5 με επιπλοκές. Υποθρομβοεϊσμός εμφανίστηκε σε 699 (11,3 %) ασθενείς συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2 ή 3 σε 510 (8,2 %) και σε 7 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση του υποθρομβοεϊσμού 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 %) διέκοψαν την αγωγή του pembrolizumab λόγω του υποθρομβοεϊσμού. Ο υπερθρομβοεϊσμός υποχώρησε σε 171 (24,5 %) ασθενείς, στους 14 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με cHL (n=389), η επίπτωση υποθρομβοεϊσμού 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 υποθρομβοεϊσμού 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 πλατίνα και 5-φθοροουρακίλη (5-FU) (n=276), η επίπτωση του υποθρομβοεϊσμού ήταν 15,1 %, με Βαθμό 1 ή 2 σε όλες τις περιπτώσεις. **Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες δερματικές αντιδράσεις** Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό σοβαρές δερματικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε 102 (1,6 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 5 σε 11 (0,2 %), σε 77 (1,2 %) και σε 1 (< 0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν το pembrolizumab. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων ήταν 3,5 μήνες (εύρος 3 ημέρες έως 25,5 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,9 μήνες (εύρος 1 ημέρα έως 33,0+ μήνες). Οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις οδήγησαν σε διακοπή του pembrolizumab σε 13 (0,2 %) ασθενείς. Οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις υποχώρησαν σε 71 ασθενείς, στον 1 με επιπλοκές. Σπάνια περιστατικά SJS και TEN, ορισμένα από τα οποία με θανατηφόρο έκβαση, έχουν παρατηρηθεί (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4). **Επιπλοκές της αλλογενούς ΗCST στο κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL)** Από τους 14 ασθενείς στην KEYNOTE-013 που προχώρησαν σε αλλογενή ΗCST μετά από αγωγή με pembrolizumab, σε 6 ασθενείς αναφέρθηκε οξεία GVHD και σε 1 ασθενή αναφέρθηκε χρόνια GVHD, καμία από τις οποίες δεν ήταν θανατηφόρα. Δύο ασθενείς παρουσίασαν φλεβοστασφορική νόσο του ήπατος VOD, η μία από τις οποίες ήταν θανατηφόρα. Ένας ασθενής παρουσίασε το σύνδρομο εμφύσεως μετά τη μεταμόσχευση. Από τους 32 ασθενείς στην KEYNOTE-087 που προχώρησαν σε αλλογενή ΗCST μετά από αγωγή με pembrolizumab, σε 16 ασθενείς αναφέρθηκε οξεία GVHD και σε 7 ασθενείς αναφέρθηκε χρόνια GVHD, από τις οποίες οι δύο ήταν θανατηφόρες. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε φλεβοστασφορική νόσο του ήπατος VOD. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε το σύνδρομο εμφύσεως μετά τη μεταμόσχευση. Από τους 14 ασθενείς στην KEYNOTE-204 που προχώρησαν σε αλλογενή ΗCST μετά από αγωγή με pembrolizumab, σε 8 ασθενείς αναφέρθηκε οξεία GVHD και σε 3 ασθενείς αναφέρθηκε χρόνια GVHD, καμία από τις οποίες δεν ήταν θανατηφόρα. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε φλεβοστασφορική νόσο του ήπατος VOD. Ένας ασθενής παρουσίασε το σύνδρομο εμφύσεως μετά τη μεταμόσχευση. **Αυξημένα πατικά ένζυμα κατά το συνδυασμό του pembrolizumab με το axitinib στο καρκίνωμα των νεφρών (RCC)** Σε μία κλινική μελέτη ασθενών με καρκίνωμα των νεφρών (RCC) που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με pembrolizumab σε συνδυασμό με το axitinib, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη από την αναμενόμενη συχνότητα εμφάνισης Βαθμών 3 και 4, αυξημένη ALT (20 %) και αυξημένη AST (13 %). Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της αυξημένης ALT ήταν 2,3 μήνες (εύρος: 7 ημέρες έως 19,8 μήνες). Σε ασθενείς με ALT≥ 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) (Βαθμοί 2-4, n=116), η ALT υποχώρησε σε Βαθμούς 0-1 στο 94 %. Ποσοστό πενήντα εννέα τοις εκατό των ασθενών με αυξημένη ALT, έλαβε συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Από τους ασθενείς που ανάρωσαν, στους 92 (84 %) έγινε επανέκταση της νοσηλείας είτε το pembrolizumab (3 %) είτε το axitinib (3 %) και των δύο (50 %). Από αυτούς τους ασθενείς, το 55 % δεν είχε καμία υποτροπή της ALT> 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) και από εκείνους τους ασθενείς με υποτροπή της ALT> 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), όλοι ανάρωσαν. Δεν υπήρξαν ηπατικά συμβάντα Βαθμού 5. **Μη φυσιολογικές εργαστηριακές 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 εμφάνιση της μελέτης ήταν τα ακόλουθα: 37,7 % με μειωμένα ουδερόφιλα, 25,8 % με μειωμένα λευκοκύτταρα, 25,2 % με μειωμένα λευκοκύτταρα, 20,3% με μειωμένη αιμοσφαιρίνη, 13,3 % με μειωμένα αιμοπετάλια, 11,3% με μειωμένο νάτριο, 8,9 % με μειωμένα φωσφορικά, 7,2 % με μειωμένο κάλιο, 6,7 % με αυξημένη γλυκόζη, 5,8% με αυξημένη ALT, 5,4 % με αυξημένη AST, 3,6 % με μειωμένο ασβέστιο, 3,4% με αυξημένο κάλιο, 2,8 % με μειωμένη λευκωμάτινη, 2,7% με αυξημένη κρεατινίνη, 2,3 % με αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 1,9 % με αυξημένη χολερυθρίνη, 1,7% με αυξημένο ασβέστιο, 1,0 % με μειωμένη γλυκόζη, 0,6 % με αυξημένο νάτριο και 0,1% με αυξημένη αιμοσφαιρίνη. 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 λευκοκύτταρα, 8,9 % με αυξημένη γλυκόζη, 7,8 % με μειωμένο νάτριο, 6,4 % με μειωμένα φωσφορικά, 6,2 % με αυξημένο κάλιο, 4,3 % με αυξημένη κρεατινίνη, 3,6 % με μειωμένο κάλιο, 2,1 % με αυξημένη χολερυθρίνη, 2,1 % με αυξημένη αιμοσφαιρίνη, 1,7 % με αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 1,5 % με αυξημένη την προφθορίνη Διεθνούς Ομοσπονδίας Σχέσης (INR), 1,4 % με μειωμένα λευκοκύτταρα, 1,4 % με μειωμένα αιμοπετάλια, 1,2 % με παρατεταμένο χρόνο ενεργητοποίησης μερίκιθ βροδοπλάσματος, 1,2 % με μειωμένα ουδερόφιλα, 1,2 % με αυξημένο νάτριο, 0,7 % με μειωμένο ασβέστιο, 0,7 % με αυξημένο ασβέστιο, 0,5 % με μειωμένη λευκωμάτινη και 0,2 % με μειωμένη γλυκόζη. **Ανοσογονικό** Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν pembrolizumab 2 mg/kg ΒΣ κάθε τρεις εβδομάδες, 200 mg κάθε τρεις εβδομάδες ή 10 mg/kg ΒΣ κάθε δύο ή τρεις εβδομάδες, ως μονοθεραπεία, σε 36 (1,8 %) από τους 2.034 ασθενείς που αξιολογήθηκαν,

ανιχνεύθηκαν αντισώματα, στην αγωγή με pembrolizumab, από τους οποίους οι 9 (0,4 %) ασθενείς είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα κατά του pembrolizumab. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταβολής της φαρμακοκινητικής ή του προφίλ ασφαλείας με την ανάπτυξη αντισωμάτων κατά του pembrolizumab ή εξουδετερωτικών 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 προχωρημένους, υποτροπιάζοντες ή ανεκτικούς συμπαγείς όγκους με θετική έκφραση του PD-L1, στα 2 mg/kg BΣ κάθε 3 εβδομάδες στη μελέτη Φάσης Ι/ΙΙ KEYNOTE-051. Ο πληθυσμός του κλασικού λεμφώματος Hodgkin (cHL) (n=22) συμπεριέλαβε 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 %), κοιλιακό 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. Εβδομήντα έξι 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 συχνότερες 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 φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσαγείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Ολλανδία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/15/1024/002 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Ιουλίου 2015 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Μαρτίου 2020 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 19 Οκτωβρίου 2021 **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ** Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Μόνο για Νοσοκομειακή Χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικευση και εμπειρία. Για την πλήρη περιήληψη 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, docs_greece@merck.com

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 ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο «Ανεπιθύμητες Ενέργειες» για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΜΟΣ: Υπερπαιδείωση και σταδρατική αύξηση ή σε κάποιο από τα έδεσχα. Χρήση ακαδημαϊκών που περιέχουν υπερβολικά δασαμώχρη (St. John's Wort) **ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ:** Προπρεϊμνημονισαίσεσ νηαισε. Όταν το IBRANCE χορηγείται σε προπρεϊμνημονισαίσεσ νηαισε σε συνδυασμό με ανασταλέα αρωμιασάσε, είναι υποερωτική η ωωηκεκτομή ή η καταστολή της λειτουργίας των ωωηκόν με χορηγηση αγωνιστή LHRH, λόγω του μηχανισμού δράσεσ των ανασταλέων της αρωμιασάσε, η φυσιολογική σε ποσότητες μνημονισαίσεσ νηαισε έσει μετρητέα μόνο σε συνδυασμό με ένα αγωνιστή LHRH. Κοίρηση σπινθηρώου νόσου. Η απροετοιμαστικότητα και αστάθεια

οι του palbociclib δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με κρίσιμη πλαγκτική νόσο. Αιματολογικές διαταραχές. Για ασθενείς που εμφανίζουν ουδεροσπενία βαθμού 3 ή 4 συνιστάται διακοπή της δόσης, μείωση της δόσης ή καθυστέρηση στην έναρξη των κύκλων της θεραπείας. Θα πρέπει να διεγείρεται κατάλληλη παρακολούθηση (βλ. παράγραφο «Ανεπιθύμητες Ενέργειες»). Διάσπαση πνευμονοπάθεια/πνευμονίτιδα. Μπορεί να παρουσιαστεί βαριάς μορφής, απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρα ILD ή/και πνευμονίτιδα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IBRANCE, όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία. Σε κλινικές μελέτες (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3), το 1,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το IBRANCE παρουσίασε ILD/πνευμονίτιδα οποιουδήποτε βαθμού, 0,1% παρουσίασε βαθμού 3, ενώ δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις βαθμού 4 ή θανατηφόρες περιπτώσεις. Επιπλέον περιπτώσεις ILD/πνευμονίτιδας έχουν παρατηρηθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά, με την αναφορά θανατηφόρων περιστατικών (βλ. παράγραφο «Ανεπιθύμητες Ενέργειες»). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πνευμονικά συμπτώματα ενδεικτικά ILD/πνευμονίτιδας (πχ. υποξεία, βήχας, δύσπνοια). Σε ασθενείς που παρουσιάζουν νέα ή επιδεινωμένα αναπνευστικά συμπτώματα και υπάρχει η υποψία ανάπτυξης ILD/πνευμονίτιδας, το IBRANCE θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο ασθενής θα πρέπει να αξιολογηθεί. Το IBRANCE θα πρέπει να διακοπεί οριστικά σε ασθενείς με βαριάς μορφής ILD/πνευμονίτιδα. Λοιμώξεις. Καθώς το IBRANCE έχει μμελοκατασταλτικές ιδιότητες, μπορεί να προδιάθεσει τους ασθενείς για λοιμώξεις. Λοιμώξεις έχουν αναφερθεί σε υψηλότερο ποσοστό σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το IBRANCE σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στο αντίστοιχο σκέλος σύγκρισης. Λοιμώξεις Βαθμού 3 και βαθμού 4 εμφανίστηκαν αντίστοιχα στο 5,6% και το 0,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το IBRANCE σε οποιονδήποτε συνδυασμό (βλ. παράγραφο «Ανεπιθύμητες Ενέργειες»). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και τα οποία θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ιατρικές ενδείξεις. Οι γιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τους ασθενείς ώστε να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε επεισόδια πυρετού. Ηπατική δυσλειτουργία. Το IBRANCE θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, υπό στενή παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας. Νεφρική δυσλειτουργία. Το IBRANCE θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, υπό στενή παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας. Ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς ή επαγωγείς του CYP3A4. Οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη τοξικότητα. Θα πρέπει να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το palbociclib. Το ενδεχόμενο συγχωρήσεως θα πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των δυνητικών οφελών και κινδύνων. Εάν η συγχωρήση με ισχυρό αναστολέα του CYP3A δεν μπορεί να αποφευχθεί, μειώστε τη δόση του IBRANCE στα 75 mg μία φορά την ημέρα. Όταν διακοπεί ο ισχυρός αναστολέας, η δόση του IBRANCE θα πρέπει να αυξάνεται (μετά από 3–5 ημερολόγια ζωής του αναστολέα) έως τη δόση που χορηგიόταν πριν την έναρξη του ισχυρού αναστολέα του CYP3A. Η συγχωρήση επαγωγών του CYP3A μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στο palbociclib και κατά συνέπεια σε κίνδυνο έλλειψης αποτελεσματικότητας. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση του palbociclib με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφευχθεί. Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης για τη συγχωρήση του palbociclib με μέτριους επαγωγείς του CYP3A. Γυναικείες σε αναπαραγωγική ηλικία ή οι σύντροφοί τους. Γυναικείες σε αναπαραγωγική ηλικία ή οι άνδρες σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν μία μέθοδο αντισύλληψης υψηλής αποτελεσματικότητας εάν παίρνουν το IBRANCE. Λακτάση. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα διασάφειας στη γαλακτόζη, πλήρη αντοχή λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Νάτριο. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζεται «ελεύθερο νάτριο». ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ: ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΠΡΟΦΙΛ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ. Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του IBRANCE βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 872 ασθενείς που έλαβαν palbociclib σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία (N = 527 σε συνδυασμό με λετροζόλη και N = 345 σε συνδυασμό με φουβεροτάνη) σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σε HR-θετικό, HER2-αρνητικό προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνιο του μαστού. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 20%) οποιουδήποτε βαθμού που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν palbociclib σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ήταν ουδεροσπενία, λοιμώξεις, λευκοπενία, κόπωση, ναυτία, στοματίτιδα, αναιμία, διάρροια, άλγος και θρομβοπενία. Οι πιο συχνές (≥ 2%) ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥ 3 του palbociclib ήταν ουδεροσπενία, λευκοπενία, λοιμώξεις, αναιμία, αυξημένη απασπική αμινοτρανσφεράση (AST), κόπωση και αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT). Μειώσεις της δόσης ή τροποποιήσεις της δόσης λόγω οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας αναφέρθηκαν στο 38,4% των ασθενών που έλαβαν το IBRANCE σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ανεξαρτήτως συνδυασμού. Οριστική διακοπή λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας αναφέρθηκε στο 5,2% των ασθενών που έλαβαν το IBRANCE σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ανεξαρτήτως συνδυασμού. Παράκατω αναφέρονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων 3 τυχαιοποιημένων μελετών. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με palbociclib στο συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων κατά την τελική ανάλυση της συνολικής επίβρασης (OS) ήταν 14,8 μήνες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10) και όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100). **Προτιμώμενος όρος (PT)** Πολύ συχνές: Λοιμώξεις^a, ουδεροσπενία^b, λευκοπενία^c, αναιμία^d, θρομβοπενία^e, μειωμένη όρεξη, στοματίτιδα^f, ναυτία, διάρροια, έμετος, εξάνθημα^g, άλγος, ηπαιδορροια, κόπωση, εξασθένιση, πυρετός, ALT αυξημένη, AST αυξημένη. Συχνές: Εμπύρετη ουδεροσπενία, δυσανεμία, όραση θάμνη, δακρύρροια αυξημένη, ηπαιδορροια, επίσπαση, ILD/πνευμονίτιδα^h. ^a Όχι συχνές: Δερματικός ερπητωδής λύκοςⁱ, ALT=αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, AST=απασπική αμινοτρανσφεράση, ILD=διάμεση πνευμονοπάθεια, N/n = αριθμός ασθενών, N/A=δεν εφαρμόστηκε. Ανεπιθύμητη αντίδραση στο φάρμακο που εντοπίζεται μετά την κυκλοφορία στην αγορά. ^b Οι PT αναγράφονται σύμφωνα με το MedDRA 17.1. ^c Οι λοιμώξεις περιλαμβάνουν όλους τους PT που αποτελούν μέρος της Κατηγορίας Οργανικού Συστήματος «Λοιμώξεις και παραιοποιήσεις». ^d Οι ουδεροσπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Ουδεροσπενία, Αριθμός ουδεροκυττάρων μειωμένος. ^e Η λευκοπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Λευκοπενία, Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος. ^f Η αναιμία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Αναιμία, Αμφοφαιρίνη μειωμένη, Αιματοκρίτης μειωμένος. ^g Η θρομβοπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Θρομβοπενία, Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος. ^h Η στοματίτιδα περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Αρθρώδης στοματίτιδα, Χειλίτιδα, Γλωσσίτιδα, Γλωσσοδυσία, Εξέλκωση του στόματος, Φλεγμονή βλεννογόνου, Άλγος του στόματος, Στοματοφαρυγγική δυσφορία, Στοματοφαρυγγικό άλγος, Στοματίτιδα. ⁱ Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Εξάνθημα, Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, Κνησμός εξάνθημα, Ερπητωμάτωση εξάνθημα, Βλατιδώδες εξάνθημα, Δερματίτιδα, Δερματίτιδα ομοιόμορφη με ακμή, Τοξικό εξάνθημα δέρματος. ^h ILD/πνευμονίτιδα περιλαμβάνει κάθε αναφερόμενο PT που αποτελεί μέρος του Τυποποιημένου Ερωτηματολογίου MedDRA για τη διάμεση πνευμονοπάθεια (ή με στενή έννοια). Στον παρακάτω Πίνακα αναφέρονται οι εργαστηριακές παθολογικές τιμές που παρατηρήθηκαν σε συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων 3 τυχαιοποιημένων μελετών (N = 872).

	Ibuprofen συν Ιετροζόλη ή Φουλεστράντη			Σκέλη συγκριτικού παράγοντα*		
Εργαστηριακές παθολογικές τιμές	Κάθε Βαθμού %	Βαθμού 3 %	Βαθμού 4 %	Κάθε Βαθμού %	Βαθμού 3 %	Βαθμού 4 %
WBC μειωμένα	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Ουδετερόφιλα μειωμένα	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Αναίμια	80,1	5,6	Δ/Ι	42,1	2,3	Δ/Ι
Αιμοπετάλια μειωμένα	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
AST αυξημένη	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
ALT αυξημένη	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

Δεί ο 500 (57,3%) ασθενείς και ουδετεροπενία Βηθιά 4 να έχει αναφερθεί σε 97 (11,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι το πρώτο επεισόδιο ουδετεροπενίας οποιοδήποτε βαθμού ήταν 15 ημέρες (12-700 ημέρες) και η διάμεση διάρκεια ουδετεροπενίας Βαθμού ≤ 3 στις 3 τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες ήταν 7 ημέρες. Εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν IBRANCE σε συνδυασμό με φουβερατράνη και στο 1,7% των ασθενών που έλαβαν palicicilil σε συνδυασμό με Αετροζόλη. Εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε σε περίπου 2% των ασθενών που εκτέθηκαν στο IBRANCE κατά τη διάρκεια του συνολικού κλινικού προγράμματος. **Αναφορά πνευμονολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών.** Η αναφορά πνευμονολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδεας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της οξείας στέφανου-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πνευμονολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω: **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32044038/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr> **Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: +357 22608607, Φαξ: +357 22608669, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Pfizer Europe MA EIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Βέλγιο. **ΤΟΠΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Α. Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό, Αθήνα, Τηλ: +30 210 6785800. **ΤΟΠΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Λεωφόρος Αθαλάσσης 26, Κτήριο 27ετην, 2^{ος} Όροφος, 2018 Λευκωσία, Κύπρος, Τηλ: +357 22 817690. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/16/147/001, 003, 005. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΦΕΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 07/02/2021. **75 MG BT X 21 CAPS., 100 MG BT X 21 CAPS., 125 MG BT X 21 CAPS., 150 MG BT X 21 CAPS., 180 MG BT X 21 CAPS., 200 MG BT X 21 CAPS., 225 MG BT X 21 CAPS., 250 MG BT X 21 CAPS., 275 MG BT X 21 CAPS., 300 MG BT X 21 CAPS., 325 MG BT X 21 CAPS., 350 MG BT X 21 CAPS., 375 MG BT X 21 CAPS., 400 MG BT X 21 CAPS., 425 MG BT X 21 CAPS., 450 MG BT X 21 CAPS., 475 MG BT X 21 CAPS., 500 MG BT X 21 CAPS., 525 MG BT X 21 CAPS., 550 MG BT X 21 CAPS., 575 MG BT X 21 CAPS., 600 MG BT X 21 CAPS., 625 MG BT X 21 CAPS., 650 MG BT X 21 CAPS., 675 MG BT X 21 CAPS., 700 MG BT X 21 CAPS., 725 MG BT X 21 CAPS., 750 MG BT X 21 CAPS., 775 MG BT X 21 CAPS., 800 MG BT X 21 CAPS., 825 MG BT X 21 CAPS., 850 MG BT X 21 CAPS., 875 MG BT X 21 CAPS., 900 MG BT X 21 CAPS., 925 MG BT X 21 CAPS., 950 MG BT X 21 CAPS., 975 MG BT X 21 CAPS., 1000 MG BT X 21 CAPS., 1025 MG BT X 21 CAPS., 1050 MG BT X 21 CAPS., 1075 MG BT X 21 CAPS., 1100 MG BT X 21 CAPS., 1125 MG BT X 21 CAPS., 1150 MG BT X 21 CAPS., 1175 MG BT X 21 CAPS., 1200 MG BT X 21 CAPS., 1225 MG BT X 21 CAPS., 1250 MG BT X 21 CAPS., 1275 MG BT X 21 CAPS., 1300 MG BT X 21 CAPS., 1325 MG BT X 21 CAPS., 1350 MG BT X 21 CAPS., 1375 MG BT X 21 CAPS., 1400 MG BT X 21 CAPS., 1425 MG BT X 21 CAPS., 1450 MG BT X 21 CAPS., 1475 MG BT X 21 CAPS., 1500 MG BT X 21 CAPS., 1525 MG BT X 21 CAPS., 1550 MG BT X 21 CAPS., 1575 MG BT X 21 CAPS., 1600 MG BT X 21 CAPS., 1625 MG BT X 21 CAPS., 1650 MG BT X 21 CAPS., 1675 MG BT X 21 CAPS., 1700 MG BT X 21 CAPS., 1725 MG BT X 21 CAPS., 1750 MG BT X 21 CAPS., 1775 MG BT X 21 CAPS., 1800 MG BT X 21 CAPS., 1825 MG BT X 21 CAPS., 1850 MG BT X 21 CAPS., 1875 MG BT X 21 CAPS., 1900 MG BT X 21 CAPS., 1925 MG BT X 21 CAPS., 1950 MG BT X 21 CAPS., 1975 MG BT X 21 CAPS., 2000 MG BT X 21 CAPS., 2025 MG BT X 21 CAPS., 2050 MG BT X 21 CAPS., 2075 MG BT X 21 CAPS., 2100 MG BT X 21 CAPS., 2125 MG BT X 21 CAPS., 2150 MG BT X 21 CAPS., 2175 MG BT X 21 CAPS., 2200 MG BT X 21 CAPS., 2225 MG BT X 21 CAPS., 2250 MG BT X 21 CAPS., 2275 MG BT X 21 CAPS., 2300 MG BT X 21 CAPS., 2325 MG BT X 21 CAPS., 2350 MG BT X 21 CAPS., 2375 MG BT X 21 CAPS., 2400 MG BT X 21 CAPS., 2425 MG BT X 21 CAPS., 2450 MG BT X 21 CAPS., 2475 MG BT X 21 CAPS., 2500 MG BT X 21 CAPS., 2525 MG BT X 21 CAPS., 2550 MG BT X 21 CAPS., 2575 MG BT X 21 CAPS., 2600 MG BT X 21 CAPS., 2625 MG BT X 21 CAPS., 2650 MG BT X 21 CAPS., 2675 MG BT X 21 CAPS., 2700 MG BT X 21 CAPS., 2725 MG BT X 21 CAPS., 2750 MG BT X 21 CAPS., 2775 MG BT X 21 CAPS., 2800 MG BT X 21 CAPS., 2825 MG BT X 21 CAPS., 2850 MG BT X 21 CAPS., 2875 MG BT X 21 CAPS., 2900 MG BT X 21 CAPS., 2925 MG BT X 21 CAPS., 2950 MG BT X 21 CAPS., 2975 MG BT X 21 CAPS., 3000 MG BT X 21 CAPS., 3025 MG BT X 21 CAPS., 3050 MG BT X 21 CAPS., 3075 MG BT X 21 CAPS., 3100 MG BT X 21 CAPS., 3125 MG BT X 21 CAPS., 3150 MG BT X 21 CAPS., 3175 MG BT X 21 CAPS., 3200 MG BT X 21 CAPS., 3225 MG BT X 21 CAPS., 3250 MG BT X 21 CAPS., 3275 MG BT X 21 CAPS., 3300 MG BT X 21 CAPS., 3325 MG BT X 21 CAPS., 3350 MG BT X 21 CAPS., 3375 MG BT X 21 CAPS., 3400 MG BT X 21 CAPS., 3425 MG BT X 21 CAPS., 3450 MG BT X 21 CAPS., 3475 MG BT X 21 CAPS., 3500 MG BT X 21 CAPS., 3525 MG BT X 21 CAPS., 3550 MG BT X 21 CAPS., 3575 MG BT X 21 CAPS., 3600 MG BT X 21 CAPS., 3625 MG BT X 21 CAPS., 3650 MG BT X 21 CAPS., 3675 MG BT X 21 CAPS., 3700 MG BT X 21 CAPS., 3725 MG BT X 21 CAPS., 3750 MG BT X 21 CAPS., 3775 MG BT X 21 CAPS., 3800 MG BT X 21 CAPS., 3825 MG BT X 21 CAPS., 3850 MG BT X 21 CAPS., 3875 MG BT X 21 CAPS., 3900 MG BT X 21 CAPS., 3925 MG BT X 21 CAPS., 3950 MG BT X 21 CAPS., 3975 MG BT X 21 CAPS., 4000 MG BT X 21 CAPS., 4025 MG BT X 21 CAPS., 4050 MG BT X 21 CAPS., 4075 MG BT X 21 CAPS., 4100 MG BT X 21 CAPS., 4125 MG BT X 21 CAPS., 4150 MG BT X 21 CAPS., 4175 MG BT X 21 CAPS., 4200 MG BT X 21 CAPS., 4225 MG BT X 21 CAPS., 4250 MG BT X 21 CAPS., 4275 MG BT X 21 CAPS., 4300 MG BT X 21 CAPS., 4325 MG BT X 21 CAPS., 4350 MG BT X 21 CAPS., 4375 MG BT X 21 CAPS., 4400 MG BT X 21 CAPS., 4425 MG BT X 21 CAPS., 4450 MG BT X 21 CAPS., 4475 MG BT X 21 CAPS., 4500 MG BT X 21 CAPS., 4525 MG BT X 21 CAPS., 4550 MG BT X 21 CAPS., 4575 MG BT X 21 CAPS., 4600 MG BT X 21 CAPS., 4625 MG BT X 21 CAPS., 4650 MG BT X 21 CAPS., 4675 MG BT X 21 CAPS., 4700 MG BT X 21 CAPS., 4725 MG BT X 21 CAPS., 4750 MG BT X 21 CAPS., 4775 MG BT X 21 CAPS., 4800 MG BT X 21 CAPS., 4825 MG BT X 21 CAPS., 4850 MG BT X 21 CAPS., 4875 MG BT X 21 CAPS., 4900 MG BT X 21 CAPS., 4925 MG BT X 21 CAPS., 4950 MG BT X 21 CAPS., 4975 MG BT X 21 CAPS., 5000 MG BT X 21 CAPS., 5025 MG BT X 21 CAPS., 5050 MG BT X 21 CAPS., 5075 MG BT X 21 CAPS., 5100 MG BT X 21 CAPS., 5125 MG BT X 21 CAPS., 5150 MG BT X 21 CAPS., 5175 MG BT X 21 CAPS., 5200 MG BT X 21 CAPS., 5225 MG BT X 21 CAPS., 5250 MG BT X 21 CAPS., 5275 MG BT X 21 CAPS., 5300 MG BT X 21 CAPS., 5325 MG BT X 21 CAPS., 5350 MG BT X 21 CAPS., 5375 MG BT X 21 CAPS., 5400 MG BT X 21 CAPS., 5425 MG BT X 21 CAPS., 5450 MG BT X 21 CAPS., 5475 MG BT X 21 CAPS., 5500 MG BT X 21 CAPS., 5525 MG BT X 21 CAPS., 5550 MG BT X 21 CAPS., 5575 MG BT X 21 CAPS., 5600 MG BT X 21 CAPS., 5625 MG BT X 21 CAPS., 5650 MG BT X 21 CAPS., 5675 MG BT X**

▼ Το φάρμακο αυτό τέλει υπό συμπτωματολογική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό των κλινικοφαρμακικών αποτελεσμάτων, σύμφωνα από τον συνδυασμό αξιολογώντας αποδοτικότητα πιθανολογούμενης αντιπηκτικής ενέργειας. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς αντιπηκτικών ενεργειών.

Phesgo 600 mg/600 ml ενέσιμο διάλυμα

Phesgo 1200 mg/600 ml ενέσιμο διάλυμα

Ενέσιμο διάλυμα, άσπρες προς ιώδες διάλυμα, άχρωμο προς ελαφρώς καστανό, με pH 5.2-5.8, ωσμωτικότητα 270-370 και 275-375 mOsm/kg για τα διαλύματα 1200 mg/600 ml και 600 mg/600 ml, αντίστοιχα. **2. Γενική ή τοπολογική σύνθεση: Phesgo 600 mg/600 ml ενέσιμο διάλυμα:** Ένα φιαλίδιο 10 mL διαλύματος Phesgo 600 mg/600 ml περιέχει 600 mg (0,6 g) του φαρμακτικού. Κάθε mL διαλύματος περιέχει 60 mg πετροζουμινάτης και 60 mg τραστοζουμινάτης. **Phesgo 1200 mg/600 ml ενέσιμο διάλυμα:** Ένα φιαλίδιο 15 mL διαλύματος Phesgo 1200 mg/600 ml περιέχει 1200 mg (1,2 g) του φαρμακτικού και 600 mg τραστοζουμινάτης. Κάθε mL διαλύματος περιέχει 80 mg πετροζουμινάτης και 40 mg τραστοζουμινάτης. Η πετροζουμινάτη και η τραστοζουμινάτη είναι ανιόντα που σχηματίζονται με κλινικά κινούμενη ισομερομερή (K₁), τα οποία παράγονται σε κύτταρα θηλαστικών (από τις ωοθήκες κινεικού κριτίου) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου διαεμφυτευματολογικού οξέος (DNA). Για τον πλήρη κατάλογο των ενδόνων, βλ. παράγραφο 6.1.

4.3 Αντενδείξεις: Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Ινφλιξουμίνη:** Προκειμένου να βελτιωθεί η χρησιμοποίηση των βιολογικών φαρμακτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφονται με σαφήνεια. **Διατεταγμένη αρτηριακή κυκλοφορία (συμπεριλαμβανομένης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας):** Έχουν αναφερθεί μείωσεις στο κλάσμα εξώθησης αρτηριακής κίησης (LVEF) με φαρμακικά προϊόντα που περιλαμβάνουν τη δραστηριότητα του HER2, συμπεριλαμβανομένης της πετροζουμινάτης και της τραστοζουμινάτης. Η συχνότητα εμφάνισης της συμπτωματικής αυτοκινής διαταραχής της αρτηριακής κίησης (LVD [συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια]) ήταν υψηλότερη σε ασθενείς υπό θεραπεία με πετροζουμινάτη σε συνδυασμό με τραστοζουμινάτη και χημειοθεραπεία σε σύγκριση με την τραστοζουμινάτη συν χημειοθεραπεία. Στο πλαίσιο της επικουρικής θεραπείας, η πλειοψηφία των περιπτώσεων συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας που αναφέρθηκαν ήταν για ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία με βάση την ανθρακινική (βλ. παράγραφο 4.8). Ο αριθμός ο οποίος έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανθρακινική ή έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη ακτινοθεραπεία στην περιοχή του θώρακα ενδέχεται να διατηρήσουν υψηλότερο κίνδυνο μείωσης του LVEF βάσει μετρήσεων με ενδοκαρδιακή παρακολούθηση σε συνδυασμό με τραστοζουμινάτη και χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς με ιστορικό σοβαρής καρδιακής νόσου ή άλλων ισχυρών κατασταλάσεων, ιστορικό κολικών διαβητικών ή παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη κολικών διαβητικών εξοφίσεων που είναι (νέο) επιπολιό βεβαίως για τον ITKM στη βασική δοσολογία FEDERICA με Phesgo. Το Phesgo δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με LVEF < 55% (ITKM) ή < 50% (ITKM) πριν από τη θεραπεία προηγούμενου ιστορικού συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CVA) καταστάσεων που θα μπορούσε να επιβαρύνουν τη λειτουργία της αρτηριακής κίησης, όπως είναι η ηλικιωμένη υπέρταση, το πρόσφατο εμφραγμα του μυοκαρδίου, η σοβαρή καρδιακή αρρυθμία, η οποία χρησιζέται θεραπείας ή η πρόσφατη προηγούμενη έκθεση σε ανθρακινική έως > 360 mg / m² διαδοχική ή ελάχιστη αντιπηκτική. Επιπλέον, η πετροζουμινάτη σε συνδυασμό με τραστοζουμινάτη και χημειοθεραπεία δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μείωσεις στο LVEF < 50% κατά τη διάρκεια προηγούμενης επικουρικής θεραπείας με τραστοζουμινάτη. Εκτιμάται το κλάσμα εξώθησης αρτηριακής κίησης (LVEF) πριν από την έναρξη του Phesgo και ανά τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. μία φορά κατά τη διάρκεια της εισαγωγικής θεραπείας και κατά 12 εβδομάδες στην επικουρική θεραπεία και στη συνέχεια σε στατικό στάδιο) για να διασφαλιστεί ότι το LVEF βρίσκεται εντός των φυσιολογικών ορίων. Εάν το LVEF έχει μειωθεί τόσο υποκειμένου στην παράγραφο 4.2 και δεν έχει βελτιωθεί, η έχει μινιμάλ περσιστότητα στην επέκταση εκκίνηση, θα πρέπει να εξετάζεται διατήρηση ή διακοπή του Phesgo, εκτός εάν να οφείλει να κάθε ασθενή εισαγωγή θεωρείται ότι υπερτερούν των κινδύνων. Ο καρδιακός κίνδυνος θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη προσεκτικά και να ισορροπείται έναντι της ισχυρής αναμενόμενης κάθε ασθενούς απόκριση πριν από τη χρήση του Phesgo με μια ανθρακινική. Με την εξέλιξη φαρμακολογικής δράσης των παραγόντων που σχετίζονται στον HER2 και των ανθρακινών, ο κίνδυνος καρδιακής ταξινόμησης αναμένεται πιθανώς να είναι μεγαλύτερος κατά την ταυτόχρονη χρήση του Phesgo και ανθρακινών από ότι κατά τη διαδοχική τους χρήση. Η διαδοχική χρήση του Phesgo (σε συνδυασμό με ταξινόμηση) αξιολογήθηκε μετά το σκόλες της δοσομνηστικής δύο σχημάτων με βάση την ανθρακινική στην μελέτη FEDERICA, ενώ διαδοχική χρήση της ενδοκαρδιακής πετροζουμινάτης (σε συνδυασμό με τραστοζουμινάτη και μια ταξινόμηση) αξιολογήθηκε μετά το σκόλες της επιρροής της ή της δοσομνηστικής πολλών σχημάτων βασισμένων σε ανθρακινική στις μελέτες ARHNTY και BERNICE. Τα δεδομένα ασφαλείας που είναι διαθέσιμα για την ταυτόχρονη χρήση της ενδοκαρδιακής πετροζουμινάτης σε συνδυασμό με τραστοζουμινάτη και μια ανθρακινική είναι ανεπαρκή. Η ενδοκαρδιακή πετροζουμινάτη σε συνδυασμό με τραστοζουμινάτη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με επιρροή, ως μέρος του σχήματος FEC (5-φθοροουρακίλη, επιρροή, κυκλοφωσφιδίλη) (βλ. παράγραφο 4.8 και 5.1). Μόνο ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία έλαβαν θεραπεία και είχαν υψηλές αρτηριακές επιδόσεις (έως 300 mg/m²). Σε αυτή τη μελέτη, η καρδιακή απάντηση ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το ίδιο σχήμα αλλά με διαδοχική χορήγηση της πετροζουμινάτης (μετά τη χημειοθεραπεία με FEC). **Ανταρσία που σχετίζεται με την ενεργοποίηση στους σχετίζεται με την έγχυση (ARH):** Το Phesgo έχει σχετιστεί με αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση ορισμένες ως αποδοτικές συμπτωματική αντίδραση με συμπτωατική όπως πυρετός, ρίγη, κεφαλαλγία, πιθανώς λόγω απελευθέρωσης κυτοκινών, που εμφανίστηκαν εντός 24 ωρών από τη χορήγηση του Phesgo. Συνιστάται στην παρακολούθηση του ασθενούς κατά τη διάρκεια και για 30 λεπτά μετά από τη χορήγηση της δόσης ερώδου και κατά τη διάρκεια και για 15 λεπτά μετά από τη χορήγηση της δόσης συντήρησης του Phesgo. Δεν σημειώθηκε σημαντική αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση, η έγχυση θα πρέπει να επιβραδύνεται ή να διακοπεί και να χορηγηθούν κατάλληλες επικές θεραπείες. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται και να παρακολουθούνται προσεκτικά μόλις την πλήρη αποδοχή των σημείων και των συμπτωμάτων. Θα πρέπει να ελεγχθεί ότι το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής στους ασθενείς με σοβαρές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση. Η κλινική αυτή εκκίνηση θα πρέπει να βασίζεται στη βαρύτητα της προηγούμενης αντίδρασης και στην ανταπόκριση στη χορηγούμενη θεραπεία για την αντιμετώπιση ενέργειας (βλ. παράγραφο 4.2). Παρόμοια με δεν έχουν παρατηρηθεί αντιπηκτικές επιδράσεις οι οποίες προκύπτουν από αντιπηκτικές σχετιζόμενες με την έγχυση με Phesgo, θα πρέπει να δίδεται προσοχή, καθώς θανατηφόρες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση έχουν σχετιστεί με την ενδοκαρδιακή πετροζουμινάτη σε συνδυασμό με ενδοκαρδιακή τραστοζουμινάτη και χημειοθεραπεία. **Ανταρσία υπερτασικής / αναταρσία:** Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπέρταση / υπερτασική. Σοβαρές υπέρτασες υπερτασικές, συμπεριλαμβανομένων της αναταρσίας και συμβώντων με θανατηφόρες εκρήξεις, έχουν παρατηρηθεί με την πετροζουμινάτη σε συνδυασμό με τραστοζουμινάτη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλεονεχία των αναμενόμενων αντιδράσεων συνήθως είναι των πρώτων 6-8 κλινικών βεβαίως, στη η πετροζουμινάτη και η τραστοζουμινάτη χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Θα πρέπει να διατίθενται για άμεση χορήγηση φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση αυτών των αντιδράσεων, καθώς και εξοπλισμός αντιμετώπισης επείγουσας κατάσταση. Το Phesgo πρέπει να διακοπεί οριστικά σε περίπτωση αντιδράσεων υπερτασικής (αναταρσία) ή/και βαρύνου κατά NC1-CTCAE, βαθμολογία ή ανθρακινική αξιολογώντας διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.2). Το Phesgo αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπέρτασική στην πετροζουμινάτη, στην τραστοζουμινάτη ή σε οποιαδήποτε από τα έκδοχα του (βλ. παράγραφο 4.3).

Εμπύρεξη ουδετεροπενία: Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Phesgo σε συνδυασμό με ταξινόμηση διατηρούν αυξημένο κίνδυνο εμπύρεξης ουδετεροπενίας. Οι ασθενείς υπό θεραπεία με ενδοκαρδιακή πετροζουμινάτη σε συνδυασμό με τραστοζουμινάτη και δοσομνηστική διατήρησης αυξημένου κινδύνου εμφάνισης εμπύρεξης ουδετεροπενίας συγκριτικά με τους ασθενείς υπό θεραπεία με εκκρινή φάρμακο, τραστοζουμινάτη και δοσομνηστική, ιδίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 κλινικών της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Στη μελέτη CLEOPATRA, στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού, ο κατώτατος αριθμός ουδετεροφίλων ήταν παρόμοιος στους ασθενείς υπό θεραπεία με πετροζουμινάτη και τους ασθενείς υπό θεραπεία με εκκρινή φάρμακο. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης της εμπύρεξης ουδετεροπενίας στους ασθενείς υπό θεραπεία με πετροζουμινάτη σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης θλευνογονίας και διαφοράς στους συγκεκριμένους ασθενείς. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης συμπτωματικής θεραπείας για τη θλευνογονία και τη διαφορά. Δεν αναφέρθηκε κανένα σημαντικό εμπύρεξη ουδετεροπενία μετά από τη διακοπή της δοσομνηστικής. **Διάρροια:** Το Phesgo μπορεί να προκαλέσει σοβαρή διάρροια. Η δι-διάρροια που αναφέρεται κατά τη διάρκεια της μελέτης χρονική χορήγησης με θεραπεία με ταξινόμηση. Ο ηλικιωμένος ασθενείς (> 65 ετών) έχουν υψηλότερο κίνδυνο διάρροιας σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς (< 65 ετών). Η διάρροια πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τις συνήθεις πρακτικές και οδηγίες. Πρέπει να εξεταστεί η πρόωγη παύση λόγω ή/και υπερβολής και αποδοτική ηλεκτρολύτων, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε περίπτωση σοβαρής ή παρατεταμένης διάρροιας. Πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας με Phesgo εάν δεν επιτευχθεί βελτίωση της κατάστασης του ασθενούς. Όταν η διάρροια τελεί υπό έλεγχο, η αγωγή με

Phesgo μπορεί να αποκαταστήσει. **Πνευμονική συμπαγή:** Έχουν αναφερθεί σοβαρά πνευμονικά συμβάντα με τη χρήση της τραστοζουμινάτης μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Από τα συμβάντα υπήρξαν περιστασιακά θανατηφόρα. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις δύσπνοιας πνευμονικής νόσου, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων: θνησιμότητα, που συνδυάζονται αξιολογώντας διακρίσεις, της πνευμονικής της πνευμονικής, της υπεζωκοτικής συλλογής, της αναπνευστικής ανεπάρκειας, του αξός πνευμονικού οδήματος και της αναπνευστικής ανεπάρκειας. Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη δόση πνευμονική νόσο περιλαμβάνουν προηγούμενη ή ταυτόχρονη θεραπεία με άλλες αντι-αυτοκινικές θεραπείες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αυτή όπως οι τοξίνες, η χημειοθεραπεία, η βρονοδιαστολή και η ακτινοθεραπεία. Από τα συμβάντα μπορεί να προκύψουν ως μέρος μιας αντίδρασης που σχετίζεται με την έγχυση ή με καθυστερημένη έναρξη. Οι ασθενείς που έχουν βουνοπία σε πρώια λόγω επιπολικών προηγούμενης καθήκοντος και συννοσηρότητων μπορεί να διατηρούν αυξημένο κίνδυνο πνευμονικών συμβάντων. Επομένως, αυτή η ασθένεια δεν πρέπει να λαμβάνουν Phesgo. Πρέπει να δίδεται προσοχή στην πνευμονική, ιδίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα τοξίνες. **Εκδοχή:** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου». **4.8 Αντενδείξεις ενεργειών:** **Εκδοχή του πρώτου ασφαλείας:** Οι πιο συχνές ADRs (> 30%) που αναφέρθηκαν στο σημείο της έναρξης της θεραπείας με Phesgo ή ενδοκαρδιακή πετροζουμινάτη με μια τραστοζουμινάτη σε ασθενείς υπό θεραπεία με Phesgo ή ενδοκαρδιακή πετροζουμινάτη σε συνδυασμό με τραστοζουμινάτη και χημειοθεραπεία ήταν η αλωπεκία, η διάρροια, η ναυτία, η αναμία, η εξάνθημα και η αρθραλγία. Τα πιο συχνά σοβαρά ανεπιθύματα συμβάντα (SAE) (> 1%) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με Phesgo ή ενδοκαρδιακή πετροζουμινάτη σε συνδυασμό με ταξινόμηση ζυμωτική ήταν η εμπύρεξη ουδετεροπενία, η καρδιακή ανεπάρκεια, η πυρετός, η ουδετεροπενία, η ουδετεροπενική σήψη, ο μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων και η πνευμονία. Το προφίλ ασφαλείας του Phesgo ήταν συνολικά ανώτερες με το γνωστό προφίλ ασφαλείας της ενδοκαρδιακής πετροζουμινάτης σε συνδυασμό με τραστοζουμινάτη με μια τραστοζουμινάτη σε ασθενείς με ταξινόμηση ADRs που έχουν αναφερθεί σχετικά με τη χρήση της ενδοκαρδιακής πετροζουμινάτης σε συνδυασμό με τραστοζουμινάτη και χημειοθεραπεία ήταν η αλωπεκία, η διάρροια, η ναυτία, η αναμία, η εξάνθημα και η αρθραλγία. Τα πιο συχνά σοβαρά ανεπιθύματα συμβάντα (SAE) (> 1%) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με Phesgo ή ενδοκαρδιακή πετροζουμινάτη σε συνδυασμό με ταξινόμηση ζυμωτική ήταν η εμπύρεξη ουδετεροπενία, η καρδιακή ανεπάρκεια, η πυρετός, η ουδετεροπενία, η ουδετεροπενική σήψη, ο μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων και η πνευμονία. Το προφίλ ασφαλείας του Phesgo ήταν συνολικά ανώτερες με το γνωστό προφίλ ασφαλείας της ενδοκαρδιακής πετροζουμινάτης σε συνδυασμό με τραστοζουμινάτη με μια τραστοζουμινάτη σε ασθενείς με ταξινόμηση ADRs που έχουν αναφερθεί σχετικά με τη χρήση της ενδοκαρδιακής πετροζουμινάτης σε συνδυασμό με τραστοζουμινάτη και χημειοθεραπεία στις παρακάτω βασικές κλινικές δοκιμές (n = 3344) και μετά την κυκλοφορία τους. Επιπρόσθετα, με ADR οδήγη για την από χορήγησης του Phesgo η οποία έχει αναφερθεί στην παρακάτω λίστα: **• CLEOPATRA,** στην οποία η πετροζουμινάτη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με τραστοζουμινάτη και δοσομνηστική σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού (n = 453) **• NIOSPHERE** (n = 309) και TRIPHENA (n = 218), στις οποίες η πετροζουμινάτη χορηγήθηκε ως εναλλακτική θεραπεία σε συνδυασμό με τραστοζουμινάτη και χημειοθεραπεία σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη, φλεγμονώδη ή πρώιμο καρκίνο του μαστού **• ARHNTY,** στην οποία η πετροζουμινάτη χορηγήθηκε ως επικουρική θεραπεία σε συνδυασμό με τραστοζουμινάτη και χημειοθεραπεία βασισμένη ή μ με ανθρακινική, η οποία περιλαμβάνει ταξινόμηση σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού (n = 2384) **• FEDERICA,** στην οποία το Phesgo (n=248) ή ενδοκαρδιακή πετροζουμινάτη και τραστοζουμινάτη (n=252), δόθηκαν σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού

Επειδή η πετροζουμινάτη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τραστοζουμινάτη και χημειοθεραπεία, είναι δύσκολο να επιβεβαιωθεί η αποδοτική σχέση μιας αντιπηκτικής αντίδρασης με ένα συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν. Οι ADRs παρατίθενται παρακάτω σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση του συστήματος (system organ class, SOC) του MedDRA και με κατηγορίες συχνότητας. Πόσο συχνός (< 1/10) - Συχνός (> 1/10 έως < 1/10) - Όχι συχνός (< 1 / 1.000 έως < 1 / 10.000 έως < 1 / 1.000) - Πολύ σπάνιος (< 1 / 10.000) - Μη γνωστός (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας και κατηγοριοποίησης συστήματος (SOC), οι ADRs παρατίθενται με σειρά κινδύνου, από σοβαρότερες σε λιγότερο σοβαρές. **Πίνακας 2 Σύννοση των ADRs σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πετροζουμινάτη, τραστοζουμινάτη σε βασικές κλινικές δοκιμές*, και μετά την κυκλοφορία †**

Κατηγοριοποιημένο σύστημα	Πόσο συχνός	Συχνός	Όχι συχνός	Σπάνιος
Λοιμώξεις και παρα-συστάσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα	Παρούνια	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού και της ανοσοποιητικής συστήματος	Εμπύρεξη ουδετεροπενία*, Ουδετεροπενία, Λευκοπενία	Ανιμωπενία	Υπερευαισθησία*, * Υπερευαισθησία στο φάρμακο*, *	Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών**
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θέρσης	Μειωμένη όρεξη			Σύνδρομο λυσης οστών
Ψυχιατρικές διαταραχές	Ανία			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περικερική νευροπάθεια, Κεφαλαλγία, Δυσταξία, Περιφερική αίσθηση νευροπάθια, Ζάλη, Παρασυστολή			
Οφθαλμικές διαταραχές	Καρδιακές διαταραχές	Δυσλειτουργία φαρμακικής οπτικής*, *	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια**	
Αγγειακές διαταραχές	Εξάνθημα			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βήχας, Επιοξία, Δυσπνοία			Δύσπνοια πνευμονοπάθια, Υπεζωκοτική συλλογή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, Εμετός, Σπασμωδία, Ναυτία, Δυσπεψία, Ακαταξία, Κολικός άσπας			
Διαταραχές του αίματος και του υποδόριου ιστού	Αιμοφιλία, Εξάνθημα			
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία, Αρθραλγία			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Φλεγμονή θλευνογονίας, Περιφερική αλωπεκία, Πυρετός, Κόπωση, Εξάνθημα	Ρίγη, Άλγος Οδού		

* Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τα αναγνωρισμένα δεδομένα από τη συνολική περίοδο θεραπείας στη μελέτη CLEOPATRA (ισοτιμική) που πραγματοποιήθηκε τον Δεκέμβριο του 2014. Ο δείκτης αριθμός κλινικών της πετροζουμινάτης ήταν 24% από την περίοδο εισαγωγικής θεραπείας στην NIOSPHERE

(ο δόμος) αρθμός κύλιων της περιτονίτιδας ήταν 4, σε όλα τα σκέλη θεραπείας) και στην TRYPHAENA (ο δόμος) αρθρός κύλιων της περιτονίτιδας ήταν 6, σε όλα τα σκέλη θεραπείας) και στην CLEOPATRA (ο δόμος) αρθρός κύλιων της περιτονίτιδας ήταν 18). Επιπλέον, ο Πίνακας 2 παρουσιάζει μια ADR ειδική για την από χορήγηση της Phesgo που έχει αναφερθεί στη μελέτη FEDERICA (ο δόμος) αρθρός κύλιων του Phesgo (πιν 7).

* Περιλαμβανόμενα ADRs ως τις σελίδες 49 και 50 της μελέτης. ** Για τη συνολική περίοδο θεραπείας επί 4 μελέτες (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, ARPHINITY). Η συχνότητα εμφάνισης της διακυτταρίδας αρτηρίδων κοιλίας και της συμφωρητικής καρδιακής ανεπάρκειας αντανάκλασε τους προπαισμούς όρους κατά MedDRA που αναφέρονται στις επιμέρους μελέτες.

[†] Η υπερτασαιοσπαστική/αναφυλακτική αντίδραση βασίζεται σε μια ομάδα όρων.
[‡] Η αντίδραση στην έγχυση περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα όρων σε ένα χρονικό πλαίσιο, που ορίζεται ως οποιαδήποτε συμπτωμάτωση συμβαίνει που αναφέρονται ως υπερτασική, αναφυλακτική αντίδραση, οξεία αντίδραση στην έγχυση ή ανεπιθύμητη ενέργεια/κυκλοφορική κατάσταση που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός 24 ωρών από την έγχυση.

[§] Παρατηρήθηκε μόνο με το Phesgo
^{||} ADRs που έχουν αναφερθεί μόνο με τη κυκλοφορία στην αγορά

Παράγραφοι επιλεγμένων συμπτωμάτων αντιδράσεων
Διακυτταρίδα αρτηρίδων κοιλίας

Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Στην βασική δοκιμή FEDERICA¹, η συχνότητα εμφάνισης συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορίας III ή IV κατά NYHA) με μείωση του LVEF >= 20% αυξήθηκε κατά 10% από την τιμή εναρμόνισης μελέτης και σε τιμή < 50% ήταν 1,2% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo έναντι 0,8% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση περιουζουμινίου και τραστοζουμινίου. Από τους ασθενείς που εμφάνισαν συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, κανένας από τους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με Phesgo δεν είχε ανακαλύψει ότι η καταληκτική πνευμονία συλλογής των δεδομένων και ένας ασθενής αποσυρόθηκε από τη θεραπεία με Phesgo λόγω ενός συμβάντος συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας. Ασυμπτωτικές ή ήπια συμπτωματικές μειώσεις (κατηγορίας II ή III κατά NYHA) του LVEF κατά τουλάχιστον 10% από την τιμή εναρμόνισης μελέτης και σε τιμή < 50% (επιβεβαιωμένη) παρατηρήθηκαν στην έγχυση μελέτης σε 0,8% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo και στο 4% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια περιουζουμινίου και τραστοζουμινίου, από τους οποίους ένας από τους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με Phesgo είχε ανακαλύψει την καταληκτική πνευμονία συλλογής των δεδομένων και δύο ασθενείς είχαν αποσυρθεί από τη θεραπεία με Phesgo (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

Ενδοφλέβια περιουζουμινίου σε συνδυασμό με τραστοζουμινίου και χημειοθεραπεία

Στην βασική δοκιμή CLEOPATRA², η συχνότητα εμφάνισης της διακυτταρίδας αρτηρίδων κοιλίας (LVD) κατά τη διάρκεια της μελέτης που υπεβλήθη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εκονικό φάρμακο σε σχέση με την ομάδα που έλαβε θεραπεία με περιουζουμινίου (8,6% και 6,6%, αντίστοιχα). Η συχνότητα εμφάνισης της συμπτωματικής LVD ήταν επίσης μικρότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περιουζουμινίου (1,8% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εκονικό φάρμακο έναντι 1,5% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περιουζουμινίου) (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη μελέτη εισαγωγικής θεραπείας NEOSPHERE³, στην οποία οι ασθενείς έλαβαν τεσσάρους κύκλους περιουζουμινίου ως εισαγωγική θεραπεία, η συχνότητα εμφάνισης της LVD (κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου θεραπείας) ήταν 9,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περιουζουμινίου και τραστοζουμινίου και 7,5% αυχάστηκε με την ομάδα που έλαβε θεραπεία με τραστοζουμινίου και δοσταζελίνη (1,8%). Υπήρχε ένα περικατό συμπτωματικό LVD στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περιουζουμινίου και τραστοζουμινίου.

Στη μελέτη εισαγωγικής θεραπείας TRYPHAENA⁴, η συχνότητα εμφάνισης της LVD (κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου θεραπείας) ήταν 8,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περιουζουμινίου συν τραστοζουμινίου και FEC (5-φθοροουρίνη, επιρουμινική, κυκλοφωσφamide) ακολουθούμενη από περιουζουμινίου συν τραστοζουμινίου και δοσταζελίνη, 9,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περιουζουμινίου και δοσταζελίνη, 11,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περιουζουμινίου σε συνδυασμό με TCH (δοσταζελίνη, καρβοπλατίνη και τραστοζουμινίου). Η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής LVD (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια) ήταν 1,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περιουζουμινίου συν τραστοζουμινίου και δοσταζελίνη μετά από FEC (αυτό αποτελεί έναν ασθενή, ο οποίος αποσύρθηκε) και 0,8% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περιουζουμινίου συν τραστοζουμινίου και δοσταζελίνη και επίσης 1,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περιουζουμινίου σε συνδυασμό με TCH. Κανένας ασθενής στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περιουζουμινίου συν τραστοζουμινίου και FEC ακολουθούμενη από περιουζουμινίου συν τραστοζουμινίου και δοσταζελίνη δεν εμφάνισε συμπτωματική LVD.

Στη περίοδο εισαγωγικής θεραπείας της μελέτης BERENCE⁵, η συχνότητα εμφάνισης συμπτωμάτων LVD της κατηγορίας III ή IV κατά NYHA (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σύμφωνα με το NCI-CTCAE, έκδοση 4) ήταν 1,5% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με δοσε δένσε AC, ακολουθούμενη από περιουζουμινίου και πακλιταξέλη και κανένας από τους ασθενείς (0%) δεν εμφάνισε συμπτωματική LVD στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με FEC, ακολουθούμενη από περιουζουμινίου σε συνδυασμό με δοσε δένσε AC, ακολουθούμενη από περιουζουμινίου και πακλιταξέλη και 3,5% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με FEC, ακολουθούμενη από περιουζουμινίου συν τραστοζουμινίου και δοσταζελίνη.

Η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής LVD (μείωση τουλάχιστον 20% της τιμής εναρμόνισης μελέτης) ήταν 1,5% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με δοσε δένσε AC, ακολουθούμενη από περιουζουμινίου και πακλιταξέλη και 3,5% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με FEC, ακολουθούμενη από περιουζουμινίου συν τραστοζουμινίου και δοσταζελίνη.

Στη μελέτη ARPHINITY⁶, η συχνότητα εμφάνισης συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορίας III ή IV κατά NYHA) με μείωση του LVEF >= 20% αυξήθηκε κατά 10% από την τιμή εναρμόνισης μελέτης και σε τιμή < 50% ήταν < 1% (0,6% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εκονικό φάρμακο με περιουζουμινίου έναντι 0,3% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εκονικό φάρμακο). Από τους ασθενείς που παρουσίασαν συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, στο 46,7% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περιουζουμινίου και στο 57,1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εκονικό φάρμακο παρατηρήθηκε ανακαμψή (η οποία ορίστηκε ως 2 διαδοχικές μετρήσεις του LVEF πάνω από το 50%) κατά την καταληκτική πνευμονία συλλογής των δεδομένων. Τα περισσότερα συμβάντα αναφέρονταν σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση περιουζουμινίου και η ήπια συμπτωματική (κατηγορία II κατά NYHA) μείωση του LVEF κατά τουλάχιστον 10% της τιμής εναρμόνισης μελέτης και σε τιμή < 50% στο 2,7% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περιουζουμινίου και στο 2,8% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εκονικό φάρμακο, εκ των οποίων 79,7% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περιουζουμινίου και 80,6% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εκονικό φάρμακο είχαν ανακαμψή κατά την καταληκτική πνευμονία συλλογής των δεδομένων.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ενεργοποίηση Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Στην βασική δοκιμή FEDERICA¹, μια αντίδραση σχετιζόμενη με την ενεργοποίηση ορίστηκε ως οποιαδήποτε συμπτωματική αντίδραση που αναφέρεται εντός 24 ωρών από τη χορήγηση του Phesgo ή της ενδοφλέβιας περιουζουμινίου σε συνδυασμό με τραστοζουμινίου (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4). Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις αναφέρονταν στο 10,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια περιουζουμινίου και τραστοζουμινίου. Οι περισσότερές από τις συμπτωματικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ενεργοποίηση που παρατηρήθηκαν με το Phesgo ή την ενδοφλέβια περιουζουμινίου και τραστοζουμινίου και έμμεσες αντιδράσεις που σχετίζονταν στο σημείο της έγχυσης ορίστηκαν ως οποιαδήποτε τοπική αντίδραση που αναφέρεται εντός 24 ωρών από τη χορήγηση του Phesgo και αναφέρονταν στο 14,9% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo και πριν από το 2ου βαθμίου. Οι περισσότερες από τις τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης παρατηρήθηκαν με το Phesgo ήταν είτε αλγός στο σημείο της έγχυσης ή ερυθρότητα στο σημείο της έγχυσης.

Ενδοφλέβια περιουζουμινίου σε συνδυασμό με τραστοζουμινίου και χημειοθεραπεία

Η συχνότητα της ήπιας χορηγούμενης αντίδρασης σε ασθενείς που αποσυντάχθηκαν από τη μελέτη ανεπάρκειας ως υπερτασική, αναφυλακτική αντίδραση, οξεία αντίδραση στην έγχυση ή συμβάντα απειλευδερμίας κυκλοφορικών που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή την ίδια ημέρα με την έγχυση. Στην βασική δοκιμή CLEOPATRA², η αρχική δοσική της περιουζουμινίου χορηγήθηκε την ημέρα πριν από την χορήγηση της τραστοζουμινίου και της εισαγωγικής χημειοθεραπείας. Η συχνότητα των σχετιζόμενων με την περιουζουμινίου αντιδράσεων. Κατά την πρώτη ημέρα που χορηγήθηκε μόνο η περιουζουμινίου, η συνολική συχνότητα των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση ήταν 9,8% στην ομάδα υποβλήθηκε με εκονικό φάρμακο και 13,2% στην ομάδα υποβλήθηκε με περιουζουμινίου. Με την πλειοψηφία των αντιδράσεων να είναι ήπιες ή μέτριες, η συχνότητα των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση (>10%) στην ομάδα υποβλήθηκε με περιουζουμινίου ήταν πυρετός, ριγή, κόπωση, κεφαλαλγία, εξάνθημα, υπερτασική κρίση και έμετος.

Κατά τη διάρκεια του δεύτερου κύκλου, όταν όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγήθηκαν την ίδια

ημέρα, οι πιο συχνές αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (>10%) στην ομάδα υποβλήθηκε με περιουζουμινίου ήταν δύσπνοια, υπερτασική κρίση, δύσπνοια, υπερτασική κρίση, ναυτία και έμετος (βλ. παράγραφο 4.4). Στις μελέτες εισαγωγικής και επανοζωικής θεραπείας, η περιουζουμινίου χορηγήθηκε την ίδια ημέρα με τις άλλες θεραπείες της μελέτης. Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις παρουσιάσε το 16,8% - 25,0% των ασθενών κατά την πρώτη ημέρα χορήγησης της περιουζουμινίου σε συνδυασμό με τραστοζουμινίου και χημειοθεραπείας. Ο τύπος και η σοβαρότητα των συμβάντων ήταν ανώτερη με αυτό που παρατηρήθηκαν στην μελέτη CLEOPATRA² με την πλειοψηφία των αντιδράσεων να είναι ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα.

Αντιδράσεις υπερτασικής/αναφυλακτικής Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Στην βασική δοκιμή FEDERICA¹, η συνολική συχνότητα των αναφερθέντων συμβάντων υπερτασικής/ασυνήθιστης που σχετίζονται με τη στοχευμένη στο HER2 θεραπεία ήταν 1,6% στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo έναντι 1,2% στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια περιουζουμινίου και τραστοζουμινίου, με των οποίων κανένας δεν ήταν 3ου βαθμίου κατά NCI-CTCAE (έκδοση 4.0) (βλ. παράγραφο 4.4). Ένας ασθενής εμφάνισε ένα συμβάν υπερτασικής/αναφυλακτικής κατά τη διάρκεια η έγχυσης μετά τη χορήγηση του Phesgo στον πρώτο κύκλο το οποίο οδήγησε σε απόσυρση από τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

Ενδοφλέβια περιουζουμινίου σε συνδυασμό με τραστοζουμινίου και χημειοθεραπεία

Στην βασική δοκιμή CLEOPATRA² στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, η συνολική συχνότητα των αναφερθέντων από την ενεργή συμμόρφωση υπερτασικής/αναφυλακτικής κατά τη διάρκεια ολοκλήρωσης της περιόδου θεραπείας ήταν 9,3% στην ομάδα υποβλήθηκε με εκονικό φάρμακο και 11,3% στην ομάδα υποβλήθηκε με περιουζουμινίου και τραστοζουμινίου, με του οποίων το 2,9% και το 2,0% ήταν 3ου βαθμίου κατά NCI-CTCAE, αντίστοιχα. Συνολικά, 2 ασθενείς στην ομάδα υποβλήθηκε με εκονικό φάρμακο και 4 ασθενείς στην ομάδα υποβλήθηκε με περιουζουμινίου εμφάνισαν συμβάντα, τα οποία περιγράφηκαν από τον ενεργή ως αναφυλακία (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνολικά, η πλειοψηφία των αντιδράσεων υπερτασικής/αναφυλακτικής ήταν ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα και υποχωρήθηκαν κατά τη θεραπεία. Βάσει των τροποποιήσεων που έγιναν στη θεραπεία της μελέτης, οι περισσότερες αντιδράσεις εκτιμήθηκαν ως δευτερευουσές στις εντάσεις δοσταζελίνης.

Στις μελέτες εισαγωγικής και επανοζωικής θεραπείας, τα συμβάντα υπερτασικής/αναφυλακτικής ήταν ανώτερη με αυτό που παρατηρήθηκαν στην μελέτη CLEOPATRA². Στη μελέτη NEOSPHERE³, δύο ασθενείς στην ομάδα της περιουζουμινίου και στην ομάδα της έλαβε θεραπεία με δοσταζελίνη εμφάνισαν αναφυλακία. Τόσο στη μελέτη TRYPHAENA όσο και στην ARPHINITY, η συνολική συχνότητα υπερτασικής/αναφυλακτικής ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περιουζουμινίου και TCH (13,2% και 7,6%, αντίστοιχα) σε σχέση με το 2,8% και το 1,3%, αντίστοιχα, σε ασθενείς συμβάντα 3ου-4ου βαθμίου κατά NCI-CTCAE.

Επιμέρους υπερτασική Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Στην βασική δοκιμή FEDERICA¹, επιμέρους υπερτασική παρατηρήθηκε στο 6,5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo και στο 5,6% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια περιουζουμινίου και τραστοζουμινίου. Όπως και στην βασικές δοσικές ενδοφλέβιας περιουζουμινίου και τραστοζουμινίου, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης επιμέρους υπερτασικής με τον ασθενή που έλαβε ενδοφλέβια θεραπεία με περιουζουμινίου και τραστοζουμινίου (13,0%), ο οποίος, η συχνότητα εμφάνισης επιμέρους υπερτασικής στην υψηλότερη στους Ασιατικούς ασθενείς που έλαβαν υποδορία θεραπεία με Phesgo (13,7%).

Ενδοφλέβια περιουζουμινίου σε συνδυασμό με τραστοζουμινίου και χημειοθεραπεία

Στην βασική δοκιμή CLEOPATRA², η πλειοψηφία των ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείας εμφάνισαν να υποβλήθηκαν ένα συμβάν λευκοπενίας (63,0% των ασθενών στην ομάδα υποβλήθηκε με περιουζουμινίου και 58,3% των ασθενών στην ομάδα υποβλήθηκε με εκονικό φάρμακο), εκ των οποίων η πλειοψηφία ήταν συμβάντα υπερτασικής (βλ. παράγραφο 4.4). Παρατηρήθηκε επιμέρους υπερτασική στο 13,7% των ασθενών υποβλήθηκε με περιουζουμινίου και στο 7,6% των ασθενών υποβλήθηκε με εκονικό φάρμακο. Και στις δύο ομάδες θεραπείας, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν επιμέρους υπερτασική ήταν το υψηλότερο στον πρώτο κύκλο της θεραπείας και μειώθηκε σταδιακά στη συνέχεια.

Αυτή η επιμέρους υπερτασική παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν υποδορία θεραπεία με Phesgo και στους ασθενείς και στις δύο ομάδες θεραπείας συγκρίματα με τους ασθενείς από άλλες φάσεις και άλλες γεωγραφικές περιοχές. Μετά από Ασιατικούς ασθενείς, η συχνότητα εμφάνισης της επιμέρους υπερτασικής στην υψηλότερη στην ομάδα υποβλήθηκε με περιουζουμινίου (25,8%) συγκρίματα με την ομάδα υποβλήθηκε με εκονικό φάρμακο (11,3%). Στη μελέτη NEOSPHERE³, η συχνότητα εμφάνισης υπερτασικής σε ασθενείς που έλαβαν υποδορία θεραπεία με περιουζουμινίου, τραστοζουμινίου και δοσταζελίνη εμφάνισαν επιμέρους υπερτασική συγκρίματα με το 7,5% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με περιουζουμινίου και δοσταζελίνη. Στη μελέτη TRYPHAENA⁴, η επιμέρους υπερτασική σημειώθηκε στο 17,1% των ασθενών που έλαβαν υποδορία θεραπεία με περιουζουμινίου + TCH και στο 9,3% των ασθενών που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περιουζουμινίου, τραστοζουμινίου και δοσταζελίνη μετά από FEC. Στη μελέτη TRYPHAENA⁴, η επίπτωση της επιμέρους υπερτασικής στην υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν έξι κύκλους περιουζουμινίου συγκρίματα με τους ασθενείς που έλαβαν τρεις κύκλους περιουζουμινίου, ανεξάρτητα από τη χορήγηση της εισαγωγικής θεραπείας. Όπως και με την CLEOPATRA², μια υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπερτασικής και επιμέρους υπερτασικής παρατηρήθηκε μεταξύ Ασιατών ασθενών συγκρίματα με άλλους ασθενείς σε αμερικανικές μελέτες εισαγωγικής θεραπείας. Στη μελέτη NEOSPHERE³ το 8,3% των Ασιατικών ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περιουζουμινίου και δοσταζελίνη εμφάνισαν επιμέρους υπερτασική συγκρίματα με το 4,0% των Ασιατών ασθενών που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περιουζουμινίου και δοσταζελίνη. Στη μελέτη ARPHINITY⁶, επιμέρους υπερτασική παρουσιάσε το 12,1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περιουζουμινίου και το 11,1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εκονικό φάρμακο. Στην μελέτη CLEOPATRA², TRYPHAENA και NEOSPHERE³, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης επιμέρους υπερτασικής στους Ασιατικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περιουζουμινίου σε σχέση με τους ασθενείς άλλων φυλών της μελέτης ARPHINITY (15,0% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε περιουζουμινίου και 9,9% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εκονικό φάρμακο).

Διάρροια Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Στην βασική δοκιμή FEDERICA¹, διάρροια σημειώθηκε στο 61,7% των ασθενών που υποβλήθηκε με Phesgo και στο 59,1% των ασθενών που υποβλήθηκαν με ενδοφλέβια περιουζουμινίου και τραστοζουμινίου. Διάρροια > 3ου βαθμίου στο 7,3% των ασθενών του σκέλους του Phesgo έναντι 5,2% στο σκέλος της ενδοφλέβιας περιουζουμινίου και τραστοζουμινίου. Η πλειοψηφία των αναφερθέντων συμβάντων ήταν 1ου ή 2ου βαθμίου ως προς την βαρύτητα τους. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διάρροιας (> 3ου βαθμίου) παρατηρήθηκε στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Phesgo έναντι 5,3% των ασθενών του σκέλους που έλαβε θεραπεία με ενδοφλέβια περιουζουμινίου και τραστοζουμινίου (βλ. παράγραφο 4.4).

Ενδοφλέβια περιουζουμινίου σε συνδυασμό με τραστοζουμινίου και χημειοθεραπεία: Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA

στην βασική δοκιμή CLEOPATRA² στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, διάρροια σημειώθηκε στο 68,4% των ασθενών υποβλήθηκε με περιουζουμινίου και στο 48,7% των ασθενών υποβλήθηκε με εκονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4). Τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπια έως μέτρια σε βαρύτητα και 3,7% των ασθενών εμφάνισαν διάρροια > 3ου βαθμίου κατά NCI-CTCAE έναντι 9,3% στους ασθενείς υποβλήθηκε με περιουζουμινίου έναντι 5,1% στους ασθενείς υποβλήθηκε με εκονικό φάρμακο. Η μέση διάρκεια του μεγαλύτερου επεισοδίου ήταν 18 ημέρες στους ασθενείς υποβλήθηκε με περιουζουμινίου και 8 ημέρες στους ασθενείς υποβλήθηκε με εκονικό φάρμακο. Τα περισσότερα από τα επεισόδια διάρροιας > 3ου βαθμίου στο χίρισμα με αντιδιαρροϊκά παραγοντες. Στη δοκιμή NEOSPHERE³, διάρροια σημειώθηκε στο 45,8% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περιουζουμινίου, τραστοζουμινίου και δοσταζελίνη. Η συχνότητα εμφάνισης διάρροιας (> 3ου βαθμίου) παρατηρήθηκε στην ομάδα που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περιουζουμινίου και TCH και στο 61,4% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περιουζουμινίου, τραστοζουμινίου και δοσταζελίνη μετά από FEC. Σε αμερικανικές μελέτες τα περισσότερα συμβάντα διάρροιας ήταν ήπια έως μέτρια σε βαρύτητα. Στην δοκιμή ARPHINITY⁶, αναφέρθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διάρροιας στο σκέλος των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περιουζουμινίου (71,2%) σε σύγκριση με το σκέλος στο οποίο χορηγήθηκε εκονικό φάρμακο (45,2%). Αναφέρθηκε διάρροια > 3ου βαθμίου στα 9,8% των ασθενών του σκέλους της περιουζουμινίου έναντι 3,7% των ασθενών του σκέλους του εκονικού φάρμακου. Τα περισσότερα από τα επεισόδια διάρροιας > 3ου βαθμίου ως προς τη βαρύτητα. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διάρροιας (> 3ου βαθμίου) αναφέρθηκε κατά την περίοδο της στοχευμένης θεραπείας + χημειοθεραπείας με βάση (61,4% των ασθενών του σκέλους της περιουζουμινίου έναντι 33,8% των ασθενών του σκέλους του εκονικού φάρμακου). Η συχνότητα εμφάνισης της διάρροιας ήταν 1,1% και 0,8% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία, επιβεβαιώθηκε το 18,1% των ασθενών του σκέλους της περιουζουμινίου έναντι 9,2% των ασθενών του σκέλους του εκονικού φάρμακου κατά την περίοδο της στοχευμένης θεραπείας μετά το τέλος της χημειοθεραπείας.

Εξάνθημα

Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

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

Ενδοφλέβια περτουζουμίνη σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη και χημειοθεραπεία

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

Στη δοκιμή NEOSPHERE, εξάνθημα σημειώθηκε στο 40,2% των ασθενών που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμίνη, τραστοζουμίνη και δοξατέξλη συγκριτικά με το 29,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τραστοζουμίνη και δοξατέξλη. Στη δοκιμή TIVYHAEVA, εξάνθημα σημειώθηκε στο 38,8% των ασθενών που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμίνη + TCH και στο 20,0% των ασθενών που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμίνη, τραστοζουμίνη και δοξατέξλη μετά από FEC. Η συχνότητα εμφάνισης του εξανθήματος ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν 15 κύκλους περτουζουμίνης, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν τρεις κύκλους περτουζουμίνης, ανεξάρτητα από τη χορήγηση χημειοθεραπείας.

Στη δοκιμή APHINITY, το ανεπιθύμητο συμβάν εξανθήματος εμφανίστηκε στο 25,8% των ασθενών του σκέλους της περτουζουμίνης, έναντι 23,3% των ασθενών του σκέλους του εικονικού φαρμάκου. Τα περισσότερα συμβάντα εξανθήματος ήταν 1ου ή 2ου βαθμού.

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις

Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

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

Ενδοφλέβια περτουζουμίνη σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη και χημειοθεραπεία

Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA στο μαστατικό καρκίνο του μαστού, η συχνότητα εμφάνισης της ουδετεροπενίας 3ου-4ου βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 3, ήταν ισορροπημένη στις δύο ομάδες θεραπείας (88,3% των ασθενών υπό θεραπεία με περτουζουμίνη και 86,8% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο, συμπεριλαμβανομένων του 60,7% και 64,9% με ουδετεροπενία 4ου βαθμού, αντίστοιχα). Στη δοκιμή NEOSPHERE, η συχνότητα εμφάνισης της ουδετεροπενίας 3ου-4ου βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 3, ήταν 74,5% στους ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμίνη, τραστοζουμίνη και δοξατέξλη συγκριτικά με το 84,5% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τραστοζουμίνη και δοξατέξλη, συμπεριλαμβανομένων του 50,9% και 60,2% ουδετεροπενίας 4ου βαθμού, αντίστοιχα. Στη δοκιμή TIVYHAEVA, η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας 3ου-4ου βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 3, ήταν 85,3% στους ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμίνη + TCH συγκριτικά με το 77,0% στους ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμίνη, τραστοζουμίνη και δοξατέξλη μετά από FEC, συμπεριλαμβανομένων του 66,7% και 66,5% ουδετεροπενίας 4ου βαθμού, αντίστοιχα. Στη δοκιμή APHINITY, η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας 3ου-4ου βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 4, ήταν 40,8% στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε περτουζουμίνη, τραστοζουμίνη και χημειοθεραπεία έναντι 39,1% στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, τραστοζουμίνη και χημειοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας 4ου βαθμού σε ποσοστό 28,3% και 26,5%, αντίστοιχα. **Ανισογονιότητα:** Όπως σε όλες τις θεραπευτικές πρωτίειες, υπάρχει η πιθανότητα αναλογικής απόκρισης στην περτουζουμίνη και στην τραστοζουμίνη στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Phesgo. Στη μελέτη FEDERICA, η συχνότητα εμφάνισης των εκλυόμενων από τη θεραπεία αντισωμάτων κατά της περτουζουμίνης και κατά της τραστοζουμίνης ήταν 3% (7/237) και 0,4% (1/237), αντίστοιχα, στους ασθενείς υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμίνη και τραστοζουμίνη. Η συχνότητα εμφάνισης των εκλυόμενων από τη θεραπεία αντισωμάτων κατά της περτουζουμίνης, κατά της τραστοζουμίνης και κατά της βορκαουμονόδσης άλλα ήταν 4,8% (11/231), 0,9% (2/232), και 0,9% (2/225), αντίστοιχα, στους ασθενείς υπό θεραπεία με Phesgo. Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι διαγνώστηκαν θετικοί στα αντισώματα κατά της περτουζουμίνης, εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της περτουζουμίνης ανιχνεύθηκαν σε έναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμίνη και τραστοζουμίνη και σε έναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με Phesgo. Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι διαγνώστηκαν θετικοί στα αντισώματα κατά της τραστοζουμίνης, εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της τραστοζουμίνης ανιχνεύθηκαν σε έναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με Phesgo. Η συχνότητα εμφάνισης των αντισωμάτων κατά της περτουζουμίνης και κατά της τραστοζουμίνης που ανιχνεύθηκαν σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή (συμπεριλαμβανομένης της έναρξης της θεραπείας) ήταν 7,1% (18/252) και 1,2% (3/252), αντίστοιχα, στους ασθενείς υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμίνη και τραστοζουμίνη. Η συχνότητα εμφάνισης των αντισωμάτων κατά της περτουζουμίνης, κατά της τραστοζουμίνης και κατά της βορκαουμονόδσης άλλα που ανιχνεύθηκαν σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή (συμπεριλαμβανομένης της έναρξης της θεραπείας) ήταν 8,5% (21/248), 2,4% (6/248), και 6,7% (16/240), αντίστοιχα, στους ασθενείς υπό θεραπεία με Phesgo. Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι διαγνώστηκαν θετικοί στα αντισώματα κατά της περτουζουμίνης, εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της περτουζουμίνης ανιχνεύθηκαν σε δύο ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμίνη και τραστοζουμίνη και σε δύο ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Phesgo. Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι διαγνώστηκαν θετικοί στα αντισώματα κατά της τραστοζουμίνης, εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της τραστοζουμίνης ανιχνεύθηκαν σε έναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με Phesgo. Η κλινική σημασία της ανάπτυξης των αντισωμάτων κατά της περτουζουμίνης, κατά της τραστοζουμίνης και κατά της βορκαουμονόδσης άλλα μετά τη θεραπεία με Phesgo είναι άγνωστη. **Αλλαγή της θεραπείας από την ενδοφλέβια περτουζουμίνη και τραστοζουμίνη στο Phesgo (ή αντίστροφα):** Η μελέτη M040628 διερευνά την ασφάλεια της αλλαγής αντισωμάτων στην ενδοφλέβια περτουζουμίνη και τραστοζουμίνη και στο υποδόριο Phesgo (Σχέδιο Α) και αντίστροφα (Σχέδιο Β) με πρωταρχικό στόχο να αξιολογήσει την πρόληψη των ασθενών για το Phesgo (βλ. παράγραφο 5.1 για τις λεπτομέρειες σχεδιασμού της μελέτης). Μεταξύ των ασθενών στο Σχέδιο Α, η συχνότητα εμφάνισης των ΑΕς κατά τη διάρκεια των Κύκλων 1-3 (ενδοφλέβια θεραπεία) ήταν 77,5% (62/80 ασθενείς) συγκριτικά με τους Κύκλους 4-6 (υποδόρια θεραπεία) που ήταν 72,5% (58/80 ασθενείς). Μεταξύ των ασθενών στο Σχέδιο Β, η συχνότητα εμφάνισης των ΑΕς κατά τη διάρκεια των Κύκλων 1-3 (υποδόρια θεραπεία) ήταν 77,5% (62/80 ασθενείς) συγκριτικά με τους Κύκλους 4-6 (ενδοφλέβια θεραπεία) που ήταν 63,8% (51/80 ασθενείς), κυρίως λόγω της υψηλότερης συχνότητας εμφάνισης των τοπικών ανδρόπαδων στο σημείο της ένεσης (όλες βαθμολογίας 1 ή 2) κατά τη διάρκεια της χορήγησης του Phesgo. Τα ποσοστά πρό της αλλαγής (Κύκλοι 1-3) για τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα, τα ανεπιθύμητα συμβάντα βαθμού 3 και των διακοπών της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν χαμηλά (<6%) και παρόμοια με τα ποσοστά μετά την αλλαγή (Κύκλοι 4-6). Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητα συμβάντα βαθμού 4 ή 5.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Στη FEDERICA, δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια του Phesgo σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών και < 65 ετών. Ωστόσο, στις βασικές κλινικές δοκιμές της περτουζουμίνης με ενδοφλέβια περτουζουμίνη σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη, σημειώθηκαν μειωμένη όρεξη, ναυτία, μείωση βάρους, εξοσθεσία, διαταραχές πεπτικής περικοπής, ναυροπάθεια, υπεργλυκαιμία και διάρροια, με τη συχνότητα εμφάνισης να είναι < 5% υψηλότερη σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (n=418) σε σύγκριση με ασθενείς < 65 ετών (n=2926). Περιορισμένα δεδομένα κλινικών δοκιμών είναι διαθέσιμα για ασθενείς ηλικίας >75 ετών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Phesgo ή ενδοφλέβια περτουζουμίνη και τραστοζουμίνη. Τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά δείχνουν ότι δεν υπάρχουν διαφορές στην ασφάλεια της περτουζουμίνης σε συνδυασμό με τραστοζουμίνη σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών και < 65 ετών. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Σημεία από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. λεπτομέρειες παρακάτω). **Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: +357 22606607, Φαξ: +357 22606689, Ιστοσελίδα: www.moh.gov.cy/ypa

Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεταξάςου 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/3307, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοσελίδα: <http://www.eof.gr>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΒΕΒΛΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 24 Ιουνίου 2021

Λεπτομέρη πληροφορίες σχετικά για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>, υακό τότε του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. 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: 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 ενέσιμου διαλύματος. Η συγκέντρωση, βάσει μόνο της πρωτεΐνης, είναι 10 mg/ml**. * Παράγεται σε κύτταρα *Escherichia coli*, με εφαρμογή τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA, ακολουθούμενη από σύζευξη με πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG). ** Η συγκέντρωση είναι 20 mg/ml εάν συμπεριληφθεί το τμήμα PEG. Η δραστικότητα του προϊόντος νόσου δεν θα πρέπει να συγκρίνεται με τη δραστικότητα άλλων πεγκυλιωμένων ή μη πεγκυλιωμένων πρωτεϊνών της ίδιας θεραπευτικής κατηγορίας. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 5.1. Έκδοχα με γνωστή δράση:

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Ιγνύλασμοι: Προκειμένου να βελτισθεί η ιγνύλασμη 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 ανήλψης από σοβαρή ουδερεπτερίνη 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 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 δίνεται προκειμένου να γίνει διάκριση της διάγνωσης του μετασχηματισμού 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 pegfilgrastim σε ασθενείς που υποβάλλονται σε υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας δεν έχουν διερευνηθεί. Αυτό το φαρμακολογικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για αύξηση της δόσης κατατοξικής 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 ουδετερόφιλων ενδέχεται να αποτελούν πρώιμες ενδείξεις οξέος συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Σε τέτοιες συνθήκες, θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση της pegfilgrastim κατά την κρίση του ιατρού και να δίνεται κατάλληλη αγωγή (βλ. παράγραφο 4.8). Σπειραματονεφρίτιδα: Έχει αναφερθεί σπειραματονεφρίτιδα σε ασθενείς που λάβαναν filgrastim και pegfilgrastim. Γενικά, τα συμβάντα σπειραματονεφρίτιδας επιλύθηκαν μετά την μείωση της δόσης ή τη διακοπή χορήγησης filgrastim και pegfilgrastim. Συνιστάται η παρακολούθηση με ανάλυση ούρων. Συμμόρφωση διαφυγής τριχοειδών: Έχει αναφερθεί σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών έπειτα από χορήγηση παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων και το οποίο χαρακτηρίζεται από υπόταση, υπολευκοκυτταίμια, 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 σπλήνους:

Γενικά ασυμπτωματικά περιστατικά σπληνομεγαλίας και περιπτώσεις ρήξης σπλήνους, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων περιστατικών με θανατηφόρο κατάληξη, έχουν αναφερθεί μετά από χορήγηση pegfilgrastim (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως, το μέγεθος του σπλήνους θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά (π.χ. κλινική εξέταση, υπέρηχος). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ρήξης σπλήνους σε ασθενείς που αναφέρουν πόνο στο πάνω αριστερό μέρος της κοιλιακής χώρας ή στο όκρο του ώμου. Θρομβοπενία και αναιμία: Η θεραπεία μόνο με pegfilgrastim δεν αποκλείει τη θρομβοπενία και την αναιμία διότι πλήρης δόση μυελοκατασταλτικής χημειοθεραπείας διατηρεί στο καθορισμένο πρόγραμμα. Συνιστάται τακτική παρακολούθηση του αριθμού αιμοπεταλίων και του αιματοκρίτη. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται κατά την χορήγηση εφάπαξ ή συνδυασμού χημειοθεραπευτικών παραγόντων οι οποίοι είναι γνωστό ότι προκαλούν σοβαρή θρομβοπενία. Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και οξεία μυελογενή λευχαιμία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα: Στο πλαίσιο μελέτης παρατήρησης μετά την κυκλοφορία, η pegfilgrastim σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία έχει συσχετιστεί με ανάπτυξη μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (MDS) και οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (AML) σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα (βλ. παράγραφο 4.8). Να παρακολουθείτε τους ασθενείς με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του πνεύμονα για σημεία και συμπτώματα MDS/AML. Δρεπανοκυτταρική αναιμία: Δρεπανοκυτταρικές κρίσεις έχουν σχετιστεί με τη χρήση pegfilgrastim σε ασθενείς με στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας ή δρεπανοκυτταρική νόσο (βλ. παράγραφο 4.8). Για τον λόγο αυτό, οι ιατροί θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί κατά τη συνταγογράφηση της pegfilgrastim σε ασθενείς με στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας 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 αγγειοοσφορακτικές κρίσεις. Λευκοκυττάρωση: Έχουν παρατηρηθεί αριθμικοί λευκοκυττάρων (WBC) 100 10⁹/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 επιδόσεις 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 50 10⁹/l μετά από το αναμενόμενο ναό, το φάρμακο αυτό θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα. Υπερευαισθησία: Σε ασθενείς υπό θεραπεία με pegfilgrastim έχει αναφερθεί υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων, που παρουσιάζεται κατά την αρχική ή την επεκλούθη θεραπεία. Η pegfilgrastim πρέπει να διακοπεί μόλις σε ασθενείς με κλινικά σημαντική υπερευαισθησία. Μη χορηγείτε pegfilgrastim σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στην pegfilgrastim ή στη filgrastim. Στην περίπτωση εμφάνισης σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης, θα πρέπει να χορηγείται κατάλληλη θεραπεία και ο ασθενής να παρακολουθείται στενά για αρκετές ημέρες. Σύνδρομο Stevens-Johnson/ Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), το οποίο μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή ή θανατηφόρο, έχει σπάνια αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με pegfilgrastim. Αν ο ασθενής έχει αναπτύξει SJS με τη χρήση της pegfilgrastim, η θεραπεία με pegfilgrastim δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να ξεκινά εκ νέου στον συγκεκριμένο ασθενή. Ανοσογονικότητα: Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας. Οι ρυθμοί παραγωγής αντισωμάτων έναντι της pegfilgrastim είναι γενικά χαμηλοί. Εμφανίζεται δευτεμιακή αντίσπαση όπως αναμένεται με όλα τα βιοφαρμακευτικά προϊόντα. Ωστόσο, δεν έχουν συσχετιστεί επί του παρόντος με εξουδερευτική δραστηριότητα. Αορτίτιδα: Έχει αναφερθεί αορτίτιδα μετά τη χορήγηση του παράγοντα G-CSF σε υγιή άτομα και σε καρκινοπαθείς ασθενείς. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό, κοιλιακό άλγος, κακουχία, σφύραξη και αυξημένους δείκτες φλεγμονής (π.χ. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα). Στις περισσότερες περιπτώσεις η αορτίτιδα διαγνώστηκε με αζονική 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. Αιχμηρή αιμοπεταλική 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 από του ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας: Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν πόνος στα οστά (πολύ συχνές [$\geq 1/10$]) και μυοσκελετικές πόνος (συχνές [$\geq 1/100$ έως < 1/10]). Ο πόνος στα οστά είχε κατά κανόνα ήπιη έως μέτρια ένταση, ήταν παροδικός και μπορούσε να αντιμετωπιστεί με κοινά αναλγητικά όπως περισσότερους ασθενείς. Αντιδράσεις τύπου υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων δερματικού εξανθήματος, κνίδωσης, αγγειοοίδηματος, δύσπνοιας, ερυθρήματος, εξάνθης και υπόταση προέκυψαν κατά την αρχική ή τις επεκλούθες χορηγήσεις με 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 σπλήνους, συμπεριλαμβανομένων μερικών θανατηφόρων περιπτώσεων αναφέρθηκε όχι συχνά μετά από τη χορήγηση pegfilgrastim (βλ. παράγραφο 4.4). Έχουν αναφερθεί όχι συχνές πνευμονικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονίας, του πνευμονικού οίδηματος, των πνευμονικών διηθήσεων και της πνευμονικής ίνωσης. Όχι συχνά, κάποιες περιπτώσεις είχαν ως αποτέλεσμα αναπνευστική ανεπάρκεια ή ARDS, τα οποία μπορεί να έχουν θανατηφόρα κατάληξη (βλ. παράγραφο 4.4). Μεμονωμένες περιπτώσεις δρεπανοκυτταρικών κρίσεων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας ή δρεπανοκυτταρική νόσο (όχι συχνές σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία) (βλ. παράγραφο 4.4). Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα:

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

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες			
	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)	Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)
Νεοπλασμάτα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)			Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο Οξεία μυελογενής λευχαιμία	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Θρομβοπενία ¹ Λευκοκυττάρωση ¹	Δρεπανοκυτταρική αναιμία ² Σπληνομεγαλία ² Ρήξη σπληνός ²	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αντιδράσεις υπερευαισθησίας 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	Αορτιτίδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου			Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ² Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες (διάμεση πνευμονία, πνευμονικό οίδημα, πνευμονικές διηθήσεις και πνευμονική ίνωση) Αμύγδαλη	Πνευμονική αιμορραγία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία ¹			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Σύνδρομο Sweet (οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση) ^{1,2} Δερματική αγγειίτιδα ^{1,2}	Σύνδρομο Stevens-Johnson
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όστικός πόνος	Μυοσκελετικός πόνος (μυαλγία, αρθραλγία, πόνος στα άκρα, οσφυαλγία, μυοσκελετικός πόνος, αυχενάλγία)		
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 εκδηλώσεις 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 (συνχές) έχουν παρουσιαστεί στην αρχική ή σε επακόλουθες θεραπείες με pegfilgrastim. Έχουν αναφερθεί συχνά περιστατικά λευκοκυττάρωσης (αριθμός λευκοκυττάρων > 100 10⁹/l) (βλ. παράγραφο 4.4). Αναστροφές, ήπιες έως μέτριες αυξήσεις του επιπέδου του ουρικού οξέος και της αλκαλικής φωσφατάσης, χωρίς σχετιζόμενες κλινικές επιδράσεις ήταν όχι συχνές. Αναστροφές, ήπιες έως μέτριες αυξήσεις του επιπέδου της γαλακτικής αφυδρογονάσης, χωρίς σχετιζόμενες κλινικές επιδράσεις ήταν όχι συχνές σε ασθενείς που έλαβαν pegfilgrastim μετά από κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Σε ασθενείς που λάμβαναν χημειοθεραπεία, παρατηρήθηκε πολύ συχνά ναυτία και κεφαλαλγία. Όχι συχνές αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) σε δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς μετά τη λήψη pegfilgrastim ύστερα από κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Οι αυξήσεις αυτές ήταν παροδικές και επείστωσαν στις αρχικές τιμές. Έχουν αναφερθεί συχνά περιστατικά θρομβοπενίας. Αυξημένος κίνδυνος MDS/AML έπειτα από θεραπεία με το Zixtenzo 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 διεγερσης 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 αφαίρεση (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 πιθανολογούμενος ανεπιθύμητος ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων: Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <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

Λεπτομέρειες 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

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

Υπό τις Αιγίδες των:



ΕΕΑΟ
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ
ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ



Ελληνική
Χειρουργική
Εταιρεία
Μαστού
Ε.Χ.Ε.Μ.



Οργάνωση:



W4O Hellas

Γυναίκες στην Ογκολογία στην Εηδόδα

Επικοινωνία με τις "Γυναίκες στην Ογκολογία"

Διεύθυνση: Βασ. Σοφίας 54, 11528 Αθήνα

e-mail: w4ohellas@gmail.com

Website: www.w4ohellas.org

www.facebook.com/womeninoncology

