



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΕΦΑΛΗΣ & ΤΡΑΧΗΛΟΥ

ΔΙΗΜΕΡΙΔΑ

# Σύγχρονες Μοριακές Εξελίξεις

## Νέα Φάρμακα - Νέες Θεραπείες

29-30 Απριλίου 2022 • Crowne Plaza • Αθήνα

Χορηγούνται 13 Μόρια Συνεχιζόμενης  
Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME – CPD)



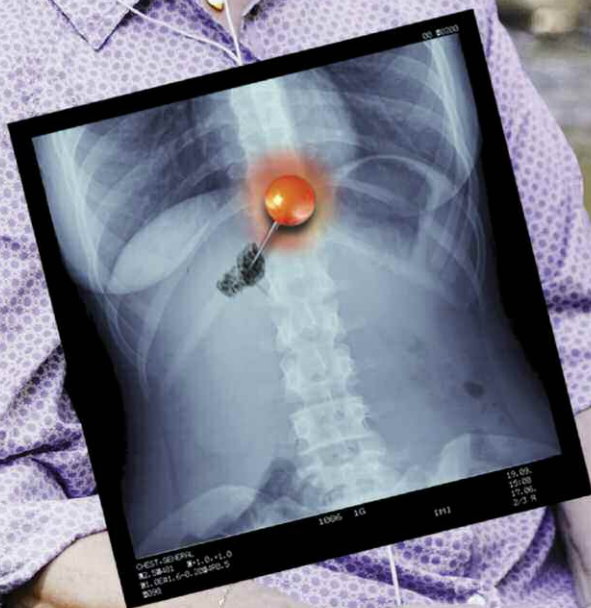
Joan Miro / Peacock Feathers

Επιστημονικό  
Πρόγραμμα

# XGEVA<sup>®</sup>

(denosumab)

GR-XGT-0521-00001



**Τρόπος Διάθεσης:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή.

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

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

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

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

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε  
την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

## AMGEN<sup>®</sup>

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



**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 Βρυλλήσια, Αττική  
ΤΘ 63883 - Βρυλλήσια, 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»

# BINOCRIT<sup>®</sup>

epoetin alfa

# ZARZIO<sup>®</sup>

filgrastim

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

Πριν τη συνταγογράφηση  
συμβουλευθείτε την πλήρη Περίληψη των  
Χαρακτηριστικών του κάθε Προϊόντος.

**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 7B, 151 25 Μαρούσι, Αθήνα, Τηλ.: 210 2811712, Φαξ: 210 6857655



Πρωτεύεται από την εταιρεία:

**DEMO ABEE**  
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

21<sup>ο</sup> χλμ Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας,  
145 68 Κρουσέρι, Αττικής, Ελλάδα  
Τ: +30 210 8161802, F: +30 210 8161587



## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ

29 ΑΠΡΙΛΙΟΥ

2022

11:00-11:30 Προσέλευση - Εγγραφές

11:30-13:00 **Lung Cancer.***Προεδρείο: Γ. Στρατάκος, Ι. Μούντζιος*

11:30-12:00 Νεοεπιχειρητική θεραπεία στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο.

Π. Οικονομοπούλου

12:00-12:30 Adjuvant στον ΜΜΚΠ.

Ο. Τσαβαρή

12:30-13:00 Πώς διαμορφώνεται ο θεραπευτικός αλγόριθμος στο στάδιο III μετά τις νέες εγκρίσεις στην πρώιμη νόσο.

Ι. Μούντζιος

13:00-13:30 **Δορυφορική Διάλεξη***Προεδρείο: Α. Ψυρρή*Sponsored by **Merck**

Η εξέλιξη στη βελτιστοποίηση της θεραπείας των ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου.

Ζ. Σαριδάκη

13:30-14:30 **Immunotherapy for non-melanoma skin cancer.***Προεδρείο: Γ. Κουμάκης, Α. Στρατηγός*

13:30-14:00 Απαντώντας στις νέες προκλήσεις στον μη μελανοκυτταρικό καρκίνο δέρματος.

Π. Οικονομοπούλου

Sponsored by **sanofi**

14:00-14:30 A multifaceted herpes simplex virus oncolytic immunotherapy platform (Replimmune).

Κ. Harrington

14:30-15:00 **Διάλεξη***Προεδρείο: Χ. Παπαδημητρίου*

Τι νεότερο στον γυναικολογικό καρκίνο.

Ρ. Ζακοπούλου

15:00-16:00 **Μεσημβρινή Διακοπή**16:00-17:00 **Μελάνωμα.***Προεδρείο: Ε. Γκόγκα, Δ. Μπαφαλούκος*

State of the art treatment of melanoma.

Ε. Γκόγκα

17:00-18:00 **Opening Ceremony.****Keynote Lecture***Chair: P. Foukas, A. Psyrri*

The Tumor Microenvironment.

H. W. Fridman



# Ogivri<sup>®</sup>

## (trastuzumab)

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

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε  
την πλήρη Περίληψη των  
Χαρακτηριστικών του προϊόντος.



### VIATRIS

New KAK: Viatris Limited, Ιρλανδία  
Generics Pharma Hellas  
Αγ. Δημητρίου 63, 17456 Αλιμος



Πρωτεύεται από την εταιρεία:

**DEMO ABEE**  
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

21<sup>ο</sup> χλμ Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας,  
145 68 Κρυονέρι, Αττικής, Ελλάδα  
Τ: +30 210 8161802, F: +30 210 8161587



ΣΑΒΒΑΤΟ

30 ΑΠΡΙΛΙΟΥ

2022

**09:30-10:30 W4O Hellas.****Chair: Pilar Garrido, A. Psyrri**

09:30-10:00 The Lancet Commission on Gender and Global Health.

J. Clark

10:00-10:30 **Discussion: S. Aggelaki, H. Linardou, Z. Saridaki, V. Lampadiari****10:30-11:00 Διάλειμμα καφέ****11:00-14:00 Καρκίνος Μαστού.****Προεδρείο: Δ. Μαυρουδής, Α. Κούτρας**

11:00-11:30 Νεότερες εξελίξεις στην αντιμετώπιση του ορμονοθετικού μεταστατικού καρκίνου μαστού.

Ε. Βάγια

11:30-12:00 Εξελίξεις στην επικουρική χημειοθεραπεία.

Α. Πανταζόπουλος

12:00-12:30 Νέας γενιάς TKIs στην αντιμετώπιση του HER2+ καρκίνου του μαστού. Νέος θεραπευτικός αλγόριθμος.

Ι. Κωτσαντής

Sponsored by GENESIS pharma

12:30-13:00 Νεότερα Antibody Drug Conjugates.

Ε. Γαλάνη

Sponsored by AstraZeneca

13:00-13:30 Η αξία της υποδόριας χορήγησης στη θεραπευτική προσέγγιση του HER2-θετικού καρκίνου του μαστού.

Α. Χριστοπούλου

Sponsored by Roche

13:30-14:00 Συζήτηση

**14:00-15:00 Μεσημβρινή Διακοπή****15:00-17:00 Lung Cancer Metastatic.****Προεδρείο: Σ. Αγγελάκη Ε. Λινάρδου**15:00-15:30 Ο ρόλος του διπλού ανοσοαποκλεισμού στην 1<sup>η</sup> γραμμή του ΜΜΚΠ.

Μ. Νικολάου

Sponsored by Bristol Myers Squibb

15:30-16:00 Novel Targets.

Γ. Καβουράκης

16:00-16:30 Μετά τη χημειοανοσοθεραπεία τι;

Σ. Αγγελάκη

16:30-17:00 Συζήτηση



# 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 adults<sup>1</sup>**



**IPSEN MON. ΕΠΕ**

ΑΓΙΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ 63, 174 56 ΑΛΙΜΟΣ, ΑΘΗΝΑ  
ΤΗΛ.: 210 9843324, 210 9858930, FAX: 210 9887911

E-mail: [ipsenepe@ipsen.com](mailto:ipsenepe@ipsen.com)

<http://www.ipsen.gr>

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

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

**NOW EMA APPROVED**

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



ΣΑΒΒΑΤΟ

30 ΑΠΡΙΛΙΟΥ

2022

- 17:00-19:00 Καρκίνος Γαστρεντερικού.**  
**Προεδρείο: Ζ. Σαριδάκη, Γ. Πενθερουδάκης**
- 17:00-17:30 Νεότερες επιλογές στη συνδυασμένη θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου του ορθού. **Θ. Μακατσώρης**
- 17:30-18:00 Νεότεροι προγνωστικοί και προβλεπτικοί βιοδείκτες στον πρώιμο καρκίνο παχέος εντέρου. **Γ. Παπαξοΐνης**
- 18:00-18:30 Χημειο – ανοσοθεραπεία στον γαστρικό καρκίνο: υποσχόμενες προσεγγίσεις σε ένα δύσκολο στην αντιμετώπιση νεόπλασμα. **Ν. Χαραλαμπίδης**
- 18:30-19:00 Συζήτηση
- 
- 19:00-19:30 Καρκίνος Κεφαλής Τραχήλου.**  
**Προεδρείο: Α. Ψυρρή, Η. Αθανασιάδης**
- Εξελίξεις στη θεραπευτική του Καρκίνου Κεφαλής & Τραχήλου.
- Μ. Καραμούζης**  
 Sponsored by  **MSD**  
 INVENTING FOR LIFE
- 
- 19:30-20:00 Διάλεξη**  
**Προεδρείο: Α. Μπάμιας**
- Τι νεότερο στον καρκίνο του Ουροποιητικού. **Α. Κυριαζόγλου**
- 
- 20:00-20:30 Σάρκωμα**  
**Προεδρείο: Ι. Μπουκοβίνας, Α. Κυριαζόγλου**
- Τι νεότερο στα σαρκώματα. **Σ. Κόκκαλη**
- 
- 20:30-21:30 Κλείσιμο Συνεδρίου - Συμπεράσματα**



## ΠΑΡΑΤΕΙΝΕΤΕ ΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΣΤΟΝ ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ mHSPC<sup>1,2\*</sup>

**65,1%** ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΗΤΑΝ ΕΝ ΖΩΗ  
ΕΠΕΙΤΑ ΑΠΟ 4 ΕΤΗ<sup>2\*</sup>



Μάθετε περισσότερα  
στο Janssen Medical Cloud



ADT=θεραπεία στήρησης ανδρογόνων, mHSPC=μεταστατικός ορμονοευαίσθητος καρκίνος του προστάτη, OS=συνολική επιβίωση.

\*Διάμεση OS δεν επετεύχθη στο σκέλος του ERLEADA® έναντι 52,2 μηνών (41,9 to NR) στο σκέλος εικονικού φαρμάκου + ADT (HR=0,65, 95% CI: 0,53-0,79, p<0,0001).<sup>2</sup>

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

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

### Βιβλιογραφία:

1. ERLEADA® Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.
2. Chi KN, et al. J Clin Oncol 2021;39:2294–2303.

Η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος βρίσκεται σε επόμενη σελίδα.

JANSSEN-CILAG ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.Β.Ε.

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

janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Janssen



## » ΟΜΙΛΗΤΕΣ - ΠΡΟΕΔΡΟΙ

|                               |                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Clark Jocalyn</b>          | MSc, PhD, FRCPE, FCAHS, Executive Editor, The Lancet , London, UK                                                                                                                  |
| <b>Fridman Wolf Herman</b>    | Professor of Immunology, Universite Paris Descartes, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, France                                                                             |
| <b>Garrido Pillar</b>         | MD, PhD, Associate Professor Medicine, Universidad de Alcalá, Head of Thoracic Tumor Unit, Medical Oncology Department IRYCIS, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain |
| <b>Harrington Kevin</b>       | Professor, Head of the Division of Radiotherapy and Imaging Fellow of the Royal College of Physicians and the Royal College of Radiologists                                        |
| <b>Αγγελάκη Σοφία</b>         | Καθηγήτρια Παθολογικής Ογκολογίας, Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Πα.Γ.Ν. Ηρακλείου, Εργαστήριο Μεταφραστικής Ογκολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης                                      |
| <b>Αθανασιάδης Ηλίας</b>      | Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής, Ογκολογική Κλινική, «Μητέρα», Επίκουρος Καθηγητής Ογκολογίας, Northwestern University, Η.Π.Α.                                                     |
| <b>Βάγια Ελένη</b>            | Παθολόγος - Ογκολόγος, Πανεπιστημιακός Υπότροφος, Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»                                                                                                               |
| <b>Γαλάνη Ελένη</b>           | Παθολόγος - Ογκολόγος, Αναπληρώτρια Διευθύντρια, Β' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Metropolitan»                                                                                  |
| <b>Γκόγκα Ελένη</b>           | Παθολόγος-Ογκολόγος, Καθηγήτρια Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Α' Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»                                                 |
| <b>Ζακοπούλου Ρουμπίνη</b>    | Παθολόγος - Ογκολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Β' ΠΠΚ, Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»                                                                                                           |
| <b>Καβουράκης Γεώργιος</b>    | Παθολόγος-Ογκολόγος, Ογκολογική Μονάδα Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ , Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»                                                                               |
| <b>Καραμούζης Μιχαήλ</b>      | Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, PhD, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.                                                                                                                 |
| <b>Κόκκαλη Στεφανία</b>       | MD, MSc, Επικουρική Επιμελήτρια, Α' Παθολογική Ογκολογική Κλινική, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»                                                                                     |
| <b>Κουμάκης Γεώργιος</b>      | Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης, Β' Παθολογική Ογκολογική Κλινική, Δ.Κ.Θ.Α «Υγεία»                                                                                 |
| <b>Κούτρας Άγγελος</b>        | Παθολόγος - Ογκολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Πατρών                                                                             |
| <b>Κυριαζόγλου Αναστάσιος</b> | Παθολόγος - Ογκολόγος, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»                                                                                                       |
| <b>Κωτσαντής Ιωάννης</b>      | Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Β', Β' Π.Π.Κ., Π.Γ.Ν. «Αττικόν»                                                                                                                    |
| <b>Λαμπαδιάρη Βαία</b>        | Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας-Σακχαρώδη Διαβήτη, Ενδοκρινολόγος, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Μονάδα Έρευνας και Διαβητολογικό Κέντρο, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»      |
| <b>Λινάρδου Ελένη</b>         | MD, PhD, Διδάκτωρ Imperial College London, Διευθύντρια, Δ' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Metropolitan»                                                                           |
| <b>Μακατσώρης Θωμάς</b>       | Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Ογκολογικό Τμήμα, Π.Γ.Ν. Πατρών                                                                  |
| <b>Μαυρουδής Δημήτριος</b>    | Παθολόγος - Ογκολόγος, Καθηγητής Παθολογικής Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης                                                                                        |

**NUTRISENS\***



Επειδή η αποτελεσματική  
διατροφική υποστήριξη  
εξαρτάται και  
**από την γεύση**



για κάθε διατροφική ιδιαιτερότητα

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



|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Μούντζιος Ιωάννης</b>        | Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, MSc, PhD, Διευθυντής, Δ' Ογκολογική Κλινική και Μονάδα Κλινικών Μελετών, «Ερρίκος Ντυνάν» Hospital Center                                                                                                                                |
| <b>Μπάμιας Αριστοτέλης</b>      | Καθηγητής Θεραπευτικής Παθολογίας-Ογκολογίας Ε.Κ.Π.Α., Διευθυντής 2ης Πανεπιστημιακής Προπαιδευτικής Κλινικής, Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»                                                                                                                                   |
| <b>Μπαφαλούκος Δημήτριος</b>    | Ομότιμος Καθηγητής Πανεπιστημίου Δ.Α., Διευθυντής, Α' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Metropolitan»                                                                                                                                                                 |
| <b>Μπουκοβίνας Ιωάννης</b>      | Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, PhD, Επιστημονικός Υπεύθυνος, Ογκολογική Μονάδα, «Βιοκλινική» Θεσσαλονίκης                                                                                                                                                               |
| <b>Νικολάου Μιχάηλ</b>          | MD, MSc, PhD, Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιμελητής Α', Α' Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»                                                                                                                                                   |
| <b>Οικονομοπούλου Παναγιώτα</b> | Παθολόγος-Ογκολόγος, Β' Παθολογική Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»                                                                                                                                                                                             |
| <b>Πανταζόπουλος Αναστάσιος</b> | Παθολόγος-Ογκολόγος, Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Παπαδημητρίου Χρήστος</b>    | Παθολόγος-Ογκολόγος, Καθηγητής Ιατρικής Ε.Κ.Π.Α., Υπεύθυνος, Ογκολογική Μονάδα, Γ.Ν.Α. «Αρεταίειο»                                                                                                                                                                  |
| <b>Παπαζοΐνης Γεώργιος</b>      | Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Β', Β' Παθολογική Κλινική, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»                                                                                                                                                                              |
| <b>Πενθερουδάκης Γεώργιος</b>   | Καθηγητής Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Διευθυντής, Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων                                                                                                                                                      |
| <b>Σαριδάκη Ζένια</b>           | MD PhD, Παθολόγος-Ογκολόγος, Πρόεδρος Εταιρείας Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδας (ΕΟΠΕ), Διευθύντρια, Α' Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Metropolitan», Αθήνα, Επιστημονικός Υπεύθυνος Ογκολογικού Τμήματος «Ασκληπιός ΔΙΑΓΝΩΣΙΣ»/Κλινική «Ασκληπιείον Κρήτης», Ηράκλειο |
| <b>Στρατάκος Γρηγόριος</b>      | MD, PhD, Av. Καθηγητής Πνευμονολογίας, Υπεύθυνος, Μονάδα Επεμβατικής Πνευμονολογίας, Α' Πνευμονολογική Κλινική, Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»                                                                                                                    |
| <b>Στρατηγός Αλέξανδρος</b>     | Καθηγητής Δερματολογίας -Αφροδισιολογίας, Διευθυντής Α' Πανεπιστημιακής Κλινικής Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, Υπεύθυνος Κέντρου Μελανώματος & Καρκίνου Δέρματος, Ν.Α.Δ.Ν. «Ανδρέας Συγγρός»                                                                     |
| <b>Τσαβαρής Ονούφριος</b>       | Παθολογος Ογκολογος Γ.Ν. Λεμεσού                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Φούκας Περικλής</b>          | Av. Καθηγητής, Β' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν. «Αττικόν»                                                                                                                                                                      |
| <b>Χαραλαμπίκης Νικόλαος</b>    | Παθολόγος - Ογκολόγος, MD, PhD, Επιμελητής Β', Παθολογικό - Ογκολογικό Τμήμα, Ε.Α.Ν.Π. «Μεταξά»                                                                                                                                                                     |
| <b>Χριστοπούλου Αθηνά</b>       | Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθύντρια Παθολογίας - Ογκολογίας, Υπεύθυνη, Ογκολογική Μονάδα, Γ.Ν. Πατρών «Άγιος Ανδρέας», Διδάκτωρ, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.                                                                                                             |
| <b>Ψυρρή Αμάντα</b>             | Καθηγήτρια Παθολογίας - Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Υπεύθυνη Ογκολογικού Τμήματος, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»                                                                                                                  |



**IBRANCE®**  
palbociclib

# Η ΔΥΝΑΜΗ ΤΗΣ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ

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

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

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

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

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

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

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

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

- σε συνδυασμό με αναστολέα της αρωματάσης

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

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

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

#### ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Το IBRANCE αντενδείκνυται σε περιπτώσεις υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα, καθώς και σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν σκευάσματα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (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, άλγος, 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).<sup>1</sup>

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

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

1. IBRANCE, 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: JGO1800239. 7. Taylor-Stokes G, et al. Breast. 2019 Feb; 43:22-7. 8. 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 συντηρημένη 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»



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



## »» ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΕΙΕΣ

### Διοργάνωση:

Ελληνική Εταιρεία Καρκίνου Κεφαλής και Τραχήλου

### Ημερομηνία Διεξαγωγής:

29-30 Απριλίου 2022

### Τόπος Διεξαγωγής:

Ξενοδοχείο Crowne Plaza

### Εγγραφές:

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

### Συμμετοχή:

Η συμμετοχή στη Διημερίδα είναι δωρεάν.

### Οδηγίες Διαδικτυακής Παρακολούθησης:

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

Εάν είστε **νέος χρήστης** παρακαλούμε ακολουθήστε τη διαδικασία δημιουργίας λογαριασμού συμπληρώνοντας τα απαραίτητα πεδία στο Livemed (πατήστε στο πεδίο **Register / Εγγραφή**). Η δημιουργία λογαριασμού είναι δωρεάν και υποχρεωτική για την παρακολούθηση των ομιλιών.

Εάν έχετε ήδη λογαριασμό στο Livemed χρησιμοποιήστε τους κωδικούς σας για να συνδεθείτε, επιλέξτε από το μενού την κατηγορία **Live**, το συνέδριο που θέλετε να παρακολουθήσετε και στη συνέχεια το εικονίδιο **Go Live** ή **Go Virtual**.



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



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



### Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης:

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



### Παραλαβή Πιστοποιητικού:

Βάσει της τελευταίας εγκυκλίου του ΕΟΦ, θα υπάρχει σύστημα καταμέτρησης του χρόνου παρακολούθησης. Το πιστοποιητικό παρακολούθησης θα δοθεί ηλεκτρονικά μετά το πέρας των εργασιών της Επιστημονικής Εκδήλωσης σε όσους συνέδρους παρακολούθησαν το **60% των συνολικών ωρών** του επιστημονικού προγράμματος.

- Ο αριθμός Μορίων Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME-CPD), θα υπολογιστεί βάσει του χρόνου παρακολούθησης που θα καταγραφεί στο σύστημα καταμέτρησης στην είσοδο της αίθουσας (καθώς και στο Livemed για όσους το παρακολουθήσουν διαδικτυακά).
- Στους συμμετέχοντες με φυσική παρουσία, το πιστοποιητικό θα αποσταλεί στο e-mail που έχουν δηλώσει κατά την εγγραφή τους.



Οι συμμετέχοντες που θα παρακολουθήσουν διαδικτυακά μπορούν να παραλάβουν το πιστοποιητικό τους απευθείας από την πλατφόρμα Livemed μέσω του πεδίου «Πιστοποιητικό», πατώντας το αντίστοιχο εικονίδιο που βρίσκεται στην εικονική «Γραμματεία Συνεδρίου» και το οποίο ενεργοποιείται μετά τη λήξη της εκδήλωσης και θα παραμείνει ενεργό για 6 μήνες.



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

### Γραμματεία:



Events & Travel Solutions

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

Ελ. Βενιζέλου 154, 17122 Ν. Σμύρνη, Τηλ.: 210- 98 80 032

Φαξ: 210-98 81 303 • E-mail: ets@otenet.gr, ets@events.gr

Website: www.events.gr

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



# LIBTAYO®

(cemiplimab)

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την ΠΧΠ που διατίθεται στην ιστοσελίδα της Ε.Ε.: [www.ec.europa.eu](http://www.ec.europa.eu) ή απευθυνθείτε στην εταιρεία

**Τρόπος διάθεσης του φαρμάκου:** Με περιορισμένη ιατρική συνταγή:  
Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικότητα και εμπειρία.  
Τιμή πώλησης ανά συσκευασία: Ν.Τ.: 4.626,24€

**sanofi REGENERON**

Sanofi-Aventis A.E.B.E. Λεωφ. Συγγρού 348, Κίριο Α, 176 74, Καλλιθέα,  
Τηλ.: 210 90 01 600, Fax: 210 92 49 129, [www.sanofi.gr](http://www.sanofi.gr)

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

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

ΔΙΗΜΕΡΙΔΑ

# Σύγχρονες Μοριακές Εξελίξεις

Νέα Φάρμακα - Νέες Θεραπείες

ΧΟΡΗΓΟΙ



## ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**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. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη με 20 mg καβοζαντινίβη. Έκδοχα με γλυιστή δράση. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15,54 mg λακτόζης. CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη με 40 mg καβοζαντινίβη. Έκδοχα με γλυιστή δράση. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 31,07 mg λακτόζης. CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει καβοζαντινίβη (S)-μηλική ισοδύναμη με 60 mg καβοζαντινίβη. Έκδοχα με γλυιστή 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.** Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τα δισκία είναι κίτρινα στρογγυλά χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «20» στην άλλη πλευρά του δισκίου. CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τα δισκία είναι κίτρινα τριγωνικά χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «40» στην άλλη πλευρά του δισκίου. CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Τα δισκία είναι κίτρινα οβάλ χωρίς εγχάραξη και φέρουν την ένδειξη «XL» στη μία πλευρά και την ένδειξη «60» στην άλλη πλευρά του δισκίου.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις. Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC).** Το CABOMETYX ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για το προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα - ως θεραπεπεία πρώτης-γραμμής σε ενήλικες ασθενείς, με ενδίδμεση ή πτωχή πρόγνωση (βλέπε παράγραφο 5.1), - σε ενήλικες μετά από προηγούμενη στοχευόμενα θεραπεπεία αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα vascular endothelial growth factor (VEGF) (βλέπε παράγραφο 5.1). Το CABOMETYX, σε συνδυασμό με βιολογική, ενδείκνυται για την θεραπεπεία πρώτης-γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (βλ. παράγραφο 5.1). **Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC).** Το CABOMETYX ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεπεία του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC) σε ενήλικες που έχουν λάβει προηγούμενες θεραπεπείες με σοραφενίμπη.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης.** Η θεραπεπεία με CABOMETYX θα πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρό έμπειρο στη χορήγηση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων. **Δοσολογία.** Τα δισκία CABOMETYX και οι κάψουλες 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 θεραπεπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι ο ασθενής να μην επιτυφείται πλέον κλινικά από τη θεραπεπεία ή μέχρι να εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα. Το CABOMETYX σε συνδυασμό με βιολογική στην πρώτη-γραμμή προχωρημένου RCC. Η συνιστώμενη δόση του CABOMETYX είναι 40 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με βιολογική που χορηγείται ενδοφλεβίως είτε ως 240 mg κάθε 2 εβδομάδες είτε ως 480 mg κάθε 4 εβδομάδες. Η θεραπεπεία με CABOMETYX θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Η βιολογική 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 βιολογικής). **Τροποποίηση της θεραπεπείας.** Για τη διαχείριση των υποτιμών ανεπιθύμητων ενεργειών που φάρμακο μπορεί να απαιτείται προσωρινή διακοπή θεραπεπείας ή/και μείωση της δόσης της θεραπεπείας 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 βιολογική, 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 βιολογικής για τη συνιστώμενη τροποποίηση της θεραπεπείας για τη βιολογική). Για τη διαχείριση της τοξικότητας βαθμού 3 ή μεγαλύτερου σύμφωνα με τα κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητες ενέργειες (CTCAE) ή μη ανεκτή τοξικότητας βαθμού 2, συνιστάται η διακοπή της δόσης. Συνιστάται η μείωση της δόσης για συμβάντα, τα οποία, εάν εμφανιστούν, μπορούν να καταστούν σοβαρά ή μη ανεκτά. Εάν ένας ασθενής παραλείψει μια δόση, η δόση που παραλείφθηκε δεν θα πρέπει να ληφθεί εάν απομένουν λιγότερες από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση. **Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης του CABOMETYX για ανεπιθύμητες ενέργειες.**

**Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξείτητα.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις βαθμού 1 και βαθμού 2 που είναι ανεκτές και εύκολα αντιμετωπίσιμες. **Τροποποίηση θεραπεπείας.** Δεν απαιτείται συνήθως προσαρμογή δόσης. Προσθέστε παροχή υποστηρικτικής φροντίδας σύμφωνα με τις ενδείξεις. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξείτητα.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις βαθμού 2 που είναι μη ανεκτές και δεν είναι δυνατόν να αντιμετωπιστούν με μείωση δόσης ή υποστηρικτική φροντίδα. **Τροποποίηση θεραπεπείας.** Διακόψτε τη θεραπεπεία έως ότου η ανεπιθύμητη αντίδραση αποκατασταθεί σε βαθμό ≤1. Προσθέστε υποστηρικτική φροντίδα σύμφωνα με τις ενδείξεις. Εξετάστε το ενδεχόμενο επανένταξης σε μειωμένη δόση. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξείτητα.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις βαθμού 3 (εκτός από κλινικά μη σχετικές εργαστηριακές ανωμαλίες). **Τροποποίηση θεραπεπείας.** Διακόψτε τη θεραπεπεία έως ότου η ανεπιθύμητη αντίδραση αποκατασταθεί σε βαθμό ≤1. Προσθέστε υποστηρικτική φροντίδα σύμφωνα με τις ενδείξεις. Επανεκκινήστε σε μειωμένη δόση. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξείτητα.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις βαθμού 4 (εκτός από κλινικά μη σχετικές εργαστηριακές ανωμαλίες). **Τροποποίηση θεραπεπείας.** Διακόψτε τη θεραπεπεία. Χορηγήστε κατάλληλη ιατρική φροντίδα. Εάν η ανεπιθύμητη αντίδραση αποκατασταθεί μέχρι το βαθμό ≤1, επανεκκινήστε σε μειωμένη δόση. Εάν η ανεπιθύμητη αντίδραση δεν επιλυθεί, διακόψτε μόνιμα το CABOMETYX. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξείτητα.** Αυξήσεις ηπατικών ενζύμων για ασθενείς με RCC που έλαβαν CABOMETYX σε συνδυασμό με βιολογική. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξείτητα.** ALT ή AST > 3 φορές ULN αλλά ≤ 10 φορές ULN χωρίς ταυτόχρονη ολική χοληρυθρίνη ≥ 2 φορές ULN. **Τροποποίηση θεραπεπείας.** Διακόψτε το CABOMETYX για τη βιολογική έως ότου αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες υποχωρήσουν σε βαθμό ≤1. Η θεραπεπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να εξεταστεί εάν υπάρχει υποψία αντίδρασης σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό σύστημα (ανατρέξτε στην ΠΧΠ της βιολογικής). Μπορεί να επανεξεταστεί επανεκκίνηση με ένα μόνο φάρμακο ή διαδοχική επανεκκίνηση και με τα δύο φάρμακα μετά την ανάρρωση. Εάν ξεκινήσει εκ νέου με τη βιολογική, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της βιολογικής. **Ανεπιθύμητη Ενέργεια και Οξείτητα.** ALT ή AST > 10 φορές ULN ή > 3 φορές ULN με ταυτόχρονη ολική χοληρυθρίνη ≥ 2 φορές ULN. **Τροποποίηση θεραπεπείας.** Διακόψτε οριστικά το CABOMETYX και τη βιολογική. Η θεραπεπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να εξεταστεί εάν υπάρχει υποψία αντίδρασης σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό σύστημα (ανατρέξτε στην ΠΧΠ της βιολογικής). Σημείωση: Οι βαθμοί τοξικότητας συμφωνούν με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου για Ανεπιθύμητες Ενέργειες έκδοση 4.0 (NCI-CTCAE v4). **Συγχρηγομένη φαρμακευτικά προϊόντα.** Τα συγχρηγομένα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και η χρόνια χρήση συγχρηγομένων 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 συγχρηγομένου φαρμακευτικού προϊόντος με καθόλου ή ελάχιστο δυναμικό να επάγει ή να αναστέλλει το CYP3A4. **Ειδικά πληθυσμοί. Ηλικιωμένοι.** Δεν συνιστάται ειδική προσαρμογή της δόσης για τη χρήση της καβοζαντινίβη σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών). **Φύλο.** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την εθνικότητα (βλ. Παράγραφο 5.2). **Νεφρική δυσλειτουργία.** Η καβοζαντινίβη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η καβοζαντινίβη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά της δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό. **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). **Καρδιακή δυσλειτουργία.** Τα στοιχεία για ασθενείς με καρδιακή δυσλειτουργία είναι περιορισμένα. Δεν υπάρχουν πραγματοποιηθείσες 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 οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες προκύπτουν νωρίς στην πορεία της θεραπεπείας, ο ιατρός πρέπει να αξιολογεί σχολαστικά τον ασθενή στις πρώτες οκτώ εβδομάδες της θεραπεπείας για να προσδιορίσει εάν απαιτούνται τροποποιήσεις της δόσης. Ανεπιθύμητες ενέργειες που γενικώς έχουν πρόωμη εκδήλωση περιλαμβάνουν υπέρταση, υποκαλιαιμία, θρομβοπενία, υπέρταση, σύνδρομο ευρυθμοασταθίας 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 θεραπεπείας με καβοζαντινίβη (βλ. Παράγραφο 4.2). Σε νεφροκυτταρικό καρκίνωμα μετά από προηγούμενη στοχευόμενη θεραπεπεία με αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), μειώσεις και διακοπές της δόσης λόγω μιας ανεπιθύμητης ενέργειας (ΑΕ) συνέβησαν στο 59,8% και 70%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη στη βασική κλινική δοκιμή (METEOR). Δύο μειώσεις της δοσολογίας χρειάστηκαν στο 19,3% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη μείωση της δοσολογίας ήταν 55 ημέρες, και έως την πρώτη διακοπή δοσολογίας ήταν 38 ημέρες. Σε νεφροκυτταρικό καρκίνωμα χωρίς προηγούμενη θεραπεπεία, 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 βιολογική σε πρώτης-γραμμής προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, μείωση της δόσης ή διακοπή της δόσης της καβοζαντινίβη 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 θεραπεπεία, οι μειώσεις της δόσης και οι διακοπές δόσης συνέβησαν στο 62% και 84%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη στην κλινική δοκιμή (CELESTIAL). Δύο μειώσεις δόσεων απαιτήθηκαν στο 33% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι τη μείωση της πρώτης δόσης ήταν 38 ημέρες και μέχρι την διακοπή της πρώτης δόσης ήταν 28 ημέρες. Συνιστάται στενότερη

παρακολούθηση σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Ηπατοτοξικότητα Μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας (αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης [ALT], της ασπартικής αμινοτρανσφεράσης [AST] και της χολερυθρίνης) παρατηρήθηκαν συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καρβοζαντινίβη. Συνιστάται η διεξαγωγή εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST και χολερυθρίνης) πριν από την έναρξη της θεραπείας με καρβοζαντινίβη και η προσεκτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Για ασθενείς με επιδείνωση των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας που θεωρούνται σχετιζόμενες με τη θεραπεία με καρβοζαντινίβη (δηλ. όπου δεν είναι εμφανής καμία εναλλακτική αιτία), θα πρέπει να ακολουθούνται οι συστάσεις τροποποίησης της δόσης στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2). Όταν η καρβοζαντινίβη χορηγείται σε συνδυασμό με νιβολομάμπη, έχουν αναφερθεί συχνότερα Βαθμύς 3 και 4 αυξήσεις ALT και AST σε σχέση με τη μονοθεραπεία με καρβοζαντινίβη σε ασθενείς με προχωρημένο RCC (βλ. Παράγραφο 4.8). Τα ηπατικά ένζυμα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες ιατρικής διαχείρισης και για τα δύο φάρμακα (βλ. Παράγραφο 4.2 και ανατρέξτε στην ΠΧΠ για τη νιβολομάμπη). Η καρβοζαντινίβη αποβάλλεται κυρίως μέσω της ηπατικής οδού. Συνιστάται στενότερη παρακολούθηση της συνολικής ασφάλειας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε επίσης παράγραφο 4.2 και 5.2). Μια υψηλότερη σχετική αναλογία ασθενών με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) εμφάνισε ηπατική γκεφαλοπάθεια με τη θεραπεία με καρβοζαντινίβη. Το CABOMETYX δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C, βλ. Παράγραφο 4.2). Ηπατική γκεφαλοπάθεια Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική γκεφαλοπάθεια αναφέρθηκε συχνότερα στην ομάδα καρβοζαντινίβη από αυτή του εικονικού φαρμάκου. Η καρβοζαντινίβη έχει συσχετιστεί με διάρροια, έμετο, μειωμένη όρεξη και διαταραχές ηλεκτρολυτών. Σε ασθενείς με HCC με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία, αυτές οι μη ηπατικές επιδράσεις μπορεί να είναι παράγοντες επίπτωσης για την εξέλιξη της ηπατικής γκεφαλοπάθειας. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ηπατικής γκεφαλοπάθειας. Διαταραχές και συρίγγια Σοβάρες ΓΕ διατήρησαν και συρίγγια, μερικές φορές με μοίρα έκβαση, έχουν παρατηρηθεί με την καρβοζαντινίβη. Οι ασθενείς που έχουν φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (π.χ. νόσο του Crohn, εκλκώδη κολίτιδα, περιτονίτιδα, εκκολπωματίτιδα ή σκωληκοειδίτιδα), έχουν διήθηση του όγκου στη ΓΕ οδό ή παρουσιάζουν επιπλοκές από προηγούμενη χειρουργική επέμβαση του γαστρεντερικού συστήματος (ιδίαιτερα όταν σχετίζεται με καθυστερημένη ή ατελή επουλώση) θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν αρχίσουν τη θεραπεία με καρβοζαντινίβη και, στη συνέχεια, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα διατήρησης 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 καρβοζαντινίβη πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν διατήρηση του γαστρεντερικού συστήματος ή συρίγγιο που δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί επαρκώς. Γαστρεντερικές (ΓΕ) διαταραχές. Η διάρροια, η ναυτία/έμετος, η μειωμένη όρεξη και η στοματίτιδα/στοματικό άλγος ήταν μερικές από τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα του γαστρεντερικού (βλ. παράγραφο 4.8). Άμεση ιατρική διαχείριση, συμπεριλαμβανομένης της υποστηρικτικής φροντίδας με αντιεμετικά, αντιδιαρροικά 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 καρβοζαντινίβη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περίπτωσης επίμονης ή επαναλαμβανόμενων σημαντικών γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. Πίνακα 1). Θρομβοεμβολικά συμβάντα. Με την καρβοζαντινίβη, έχουν παρατηρηθεί συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολίας, συμπεριλαμβανομένων συμβάντων πνευμονικής εμβολής και αρτηριακής θρομβοεμβολίας μερικές φορές θανατηφόρα. Η καρβοζαντινίβη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που παρουσιάζουν κίνδυνο ή που έχουν ιστορικό αυτών των ενεργειών. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), παρατηρήθηκε πύλα φλεβική θρόμβωση με καρβοζαντινίβη, συμπεριλαμβανομένης ενός θανατηφόρου συμβάντος. Ασθενείς με ιστορικό πύλας φλεβικής διήθησης φάνηκε να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης πύλας φλεβικής θρόμβωσης. Η καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή οποιαδήποτε άλλη κλινικά σημαντική θρομβοεμβολική επιπλοκή. Αιμορραγία. Με την καρβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί σοβαρή αιμορραγία μερικές φορές θανατηφόρα. Οι ασθενείς που έχουν ιστορικό σοβαρής αιμορραγίας πριν από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν από την έναρξη της θεραπείας με καρβοζαντινίβη. Η καρβοζαντινίβη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έχουν ή διατρέχουν κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκαν θανατηφόρα αιμορραγικά συμβάντα σε υψηλότερη συχνότητα με καρβοζαντινίβη από το εικονικό φάρμακο. Οι παράγοντες κινδύνου προδιάθεσης για σοβαρή αιμορραγία στον πληθυσμό με προχωρημένο HCC μπορεί να περιλαμβάνουν την διήθηση από τον όγκο των κύριων αιμοφόρων αγγείων και την παρουσία υποκείμενης κίρρωσης του ήπατος που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία οισοφαγικών κιρσών, πύλας υπέρτασης και θρομβοπενίας. Η μελέτη CELESTIAL απέκλεισε ασθενείς με ταυτόχρονη αντιπηκτική αγωγή ή αντιαπαιματοστατικούς παράγοντες. Ασθενείς που δεν λάμβαναν θεραπεία ή με ελλιπή θεραπεία, για κιρσούς με αιμορραγία ή με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας εξαιρέθηκαν επίσης από τη μελέτη αυτή. Η μελέτη της καρβοζαντινίβης σε συνδυασμό με τη νιβολομάμπη σε προχωρημένο RCC πρώτης γραμμής (CA2099ER) απέκλεισε ασθενείς με αντιπηκτική σε θεραπευτικές δόσεις. Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί. Η χρήση αναστολέων της VEGF οδήγησε σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να προάγει τον σχηματισμό ανευρυσμάτων ή / και αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με καρβοζαντινίβη σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος. Θρομβοπενία. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκε θρομβοπενία και μειωμένα αιμοπετάλια. Τα επίπεδα αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοζαντινίβη και η δόση να τροποποιείται ανάλογα με τη σοβαρότητα της θρομβοπενίας (βλ. Πίνακα 1). Επιπλοκές τραυματισμών. Με την καρβοζαντινίβη έχουν παρατηρηθεί επιπλοκές τραυματισμών. Η θεραπεία με καρβοζαντινίβη 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 καρβοζαντινίβη μετά τη χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να βασιστεί στην κλινική κρίση για την επαρκή επουλώση του τραύματος. Η καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με επιπλοκές επουλώσεως τραυματισμών που απαιτούν ιατρική παρέμβαση. Υπέρταση. Με την καρβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί υπέρταση. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται καλά πριν από την έναρξη της καρβοζαντινίβης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοζαντινίβη όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για υπέρταση και να αντιμετωπίζονται, όπως απαιτείται, με τυπική αντιυπέρτασική θεραπεία. Στην περίπτωση έμμεσης υπέρτασης παρότι γίνεται χρήση αντιυπέρτασικών, η δόση καρβοζαντινίβης θα πρέπει να μειωθεί. Η καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί εάν η υπέρταση είναι σοβαρή και επίμονη παρά την αντιυπέρτασική θεραπεία και τη μείωση δόσης της καρβοζαντινίβης. Σε περίπτωση υπέρτασης κρίσης, η καρβοζαντινίβη πρέπει να διακοπεί. Οστεονέκρωση. Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά οστεονέκρωσης της γνάθου (ONΓ) με την καρβοζαντινίβη. Θα πρέπει να διεξαχθεί στοματική εξέταση πριν από την έναρξη της καρβοζαντινίβης και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοζαντινίβη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν όσον αφορά τις πρακτικές στοματικής υγιεινής. Η θεραπεία με καρβοζαντινίβη θα πρέπει να ανασταλεί τουλάχιστον 28 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση ή τις επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις, εάν είναι δυνατό. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που σχετίζονται με την ONΓ, όπως διφωσφονικά. Η καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν ONΓ. Σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας πτερυγίων-πτερυγίων. Με την καρβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας πτερυγίων-πτερυγίων (PPES). Όταν το PPES είναι σοβαρό, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπείας με καρβοζαντινίβη. Πρέπει να γίνει έναρξη εξετάσεις της καρβοζαντινίβης με χαμηλότερη δόση από το PPES επιλύει σε βαθμό 1. Πρωτεϊνουρία. Με την καρβοζαντινίβη έχει παρατηρηθεί πρωτεϊνουρία. Η πρωτεΐνη ούρων θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη θεραπεία με καρβοζαντινίβη. Η καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρωσικό σύνδρομο. Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης γκεφαλοπάθειας. Έχει παρατηρηθεί σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης γκεφαλοπάθειας (PRES) με την καρβοζαντινίβη. Αυτό το σύνδρομο θα πρέπει να εξετάζεται σε κάθε ασθενή που εμφανίζει πολλαπλά συμπτώματα, όπως σπασμούς, πονοκεφάλους, οπτικές διαταραχές, σύγχυση ή αλοιωμένη νοητική λειτουργία. Η θεραπεία με καρβοζαντινίβη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με PRES. Επιμήκυνση του διαστήματος QT. Η καρβοζαντινίβη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT, σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά, ή σε ασθενείς με σχετική προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο, βροδικαρίδια, ή διαταραχές ηλεκτρολυτών. Όταν χρησιμοποιείται η καρβοζαντινίβη, θα πρέπει να εξετάζεται η περιοδική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας του ΗΚΓ και των ηλεκτρολυτών (ασβέστιο, κάλιο και μαγνήσιο ορού). Δυσλειτουργία του θυρεοειδούς. Συνιστάται βασική εργαστηριακή μέτρηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς σε όλους τους ασθενείς. Ασθενείς με προϋπάρχον υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική πριν από την έναρξη της θεραπείας με καρβοζαντινίβη. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοζαντινίβη. Η λειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοζαντινίβη. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν δυσλειτουργία του θυρεοειδούς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική. Μη φυσιολογικές τιμές βιοχημικών εργαστηριακών εξετάσεων. Η καρβοζαντινίβη έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη φυσιολογικών τιμών ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένης της υπο- και της υπερκαλιαιμίας, της υπομαγνησιαιμίας, της υποασβεστιαίας, της υπονατρίαιμίας). Συνιστάται η παρακολούθηση των βιοχημικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καρβοζαντινίβη και η εισαγωγή κατάλληλης θεραπείας αντικατάστασης σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική, εάν απαιτείται. Περιπτώσεις ηπατικής γκεφαλοπάθειας σε ασθενείς 9 με HCC μπορεί να αποδοθούν στην ανάπτυξη ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Η διακοπή ή η μείωση της δόσης ή η οριστική διακοπή της χορήγησης καρβοζαντινίβης θα πρέπει να εξετάζεται σε περίπτωσης επίμονης ή επαναλαμβανόμενων σημαντικών διαταραχών (βλ. Πίνακα 1). Επαιγνυείς και αναστολές CYP3A4. Η καρβοζαντινίβη είναι υποστρώμα CYP3A4. Η συγχρόνηση καρβοζαντινίβης με τον ισχυρό αναστολέα CYP3A4, την κετοконаζόλη, είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση της έκθεσης καρβοζαντινίβης στο πλάσμα. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση καρβοζαντινίβης με φάρμακα που είναι ισχυροί αναστολείς CYP3A4. Η συγχρόνηση καρβοζαντινίβης με τον ισχυρό επαγωγέα CYP3A4, τη ριφαμπικίνη, είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση της έκθεσης καρβοζαντινίβης στο πλάσμα. Συνεπώς, πρέπει να αποφευχθεί η χρόνια χορήγηση των φαρμάκων που είναι ισχυροί επαγωγείς CYP3A4 με την καρβοζαντινίβη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5). Υποστρώματα P-γλυκοπρωτεΐνης. Η καρβοζαντινίβη ήταν ένας αναστολέας (IC<sub>50</sub> = 7.0 μΜ), αλλά όχι υποστρώμα, των δραστηριοτήτων μεταφοράς P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) σε δικατευθυντικό σύστημα προσδιορισμού χρησιμοποίησης κύτταρα MDCK-MDR1. Συνεπώς η καρβοζαντινίβη μπορεί να έχει την ικανότητα να αυξάνει τη συγκεντρώσεις συγχρησιμοποιούμενων υποστρωμάτων P-gp στο πλάσμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιηθούν όσον αφορά τη λήψη υποστρώματος P-gp (π.χ. φεδοφενιδίνη, αλυσκρίνη, αμπισεντάνη, ετεζιλική δαβιγατράνη, διγοξίνη, κολχικίνη, μαραβιρόκη, ποσακοναζόλη, ρανολαζίνη, σαζαγλιπτίνη, σιταγλιπτίνη, ταλινολόλη, τολβαπτάνη) ενώ λαμβάνουν καρβοζαντινίβη (βλ. παράγραφο 4.5).

**Αναστολείς MRP2.** Η χορήγηση αναστολέων MRP2 μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις των συγκεντρώσεων της καρβοζαντινίβης στο πλάσμα. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MRP2 (π.χ. κυκλοσπορίνη, εφειράνινη, εμτρίσταβίνη) θα πρέπει να προσεγγίζεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5). **Εκδοχα Λακτόζη.** Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή με δυσασπορίσιμη γλυκόζη-γαλακτόζη δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. **Νάτριο.** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου». **4.8 Αντιπυθμικές ενέργειες Καρβοζαντινίβης ως μονοθεραπεία.** **Περιλήψη του προφίλ ασφαλείας.** Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον πληθυσμό RCC (≥1% συχνότητα) είναι το κοιλιακό άλγος, η διάρροια, η ναυτία, η υπέρταση, η εμβολία, η υπονατρίαια, η πνευμονική εμβολία, ο έμετος, η αφυδάτωση, η κόπωση, η εξασθένιση, η μειωμένη όρεξη, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η ζάλη, η υπομπαρνηξαιμία και το σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων (PPES). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιασδήποτε συχνότητας (που εμφανίζονται σε τουλάχιστον 25% των ασθενών) στον πληθυσμό RCC περιλάμβαναν διάρροια, κόπωση, ναυτία, μειωμένη όρεξη, PPES, υπέρταση, μειωμένο βάρος, έμετο, δυσανεξία, δυσκοιλιότητα και αυξημένη AST. Υπέρταση παρατηρήθηκε πιο συχνά στον πληθυσμό με RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (67%) σε σύγκριση με ασθενείς με RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (37%). Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον πληθυσμό με HCC (≥1% συχνότητα) είναι η ηπατική γκεφαλοπάθεια, η εξασθένιση, η κόπωση, το PPES, η διάρροια, η υπονατρίαια, ο έμετος, το κοιλιακό άλγος και η θρομβοπενία. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις οποιοδήποτε βαθμού (που παρουσιάζονται σε τουλάχιστον 25% των ασθενών) στον πληθυσμό HCC περιλάμβαναν διάρροια, μειωμένη όρεξη, PPES, κόπωση, ναυτία υπέρταση και έμετο. **Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μορφή πίνακα.** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν σε κλινικές δοκιμές με καρβοζαντινίβη ως μονοθεραπεία ή αναφέρθηκαν με τη χρήση καρβοζαντινίβης μετά την κυκλοφορία της αναφέρονται στον Πίνακα 2, σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος και τη συχνότητα κατά MedDRA. Οι συχνότητες βασίζονται σε όλους τους βαθμούς και ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10) όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ή σε χρήση μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με καρβοζαντινίβη ως μονοθεραπεία. Λοιμώξεις και παρασιτώσεις.** Συχνές: απόστημα. Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος. Πολύ συχνές: αναιμία, θρομβοπενία, Συχνές: ουδετεροπενία, λεμφοπενία. Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος. Πολύ συχνές: υποθυρεοειδισμός. Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης. Πολύ συχνές: μειωμένη όρεξη, υπομπαρνηξαιμία, υποκαλιαιμία, υποπλάσμιαια, υποπρωτεϊναιμία, Συχνές: αφυδάτωση, υποφωσφαταιμία, υπονατρίαια, υποαεσοβιαία, υπερκαλιαιμία, υπερχοληρυθριναιμία, υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία. Διαταραχές του νευρικού συστήματος. Πολύ συχνές: δυσανεξία, κεφαλαλγία, ζάλη, Συχνές: περιφερική νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της αισθητικής). Όχι συχνές: σπασμοί, Μη γνωστές: αγγειακό 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 αρτηριακή διαχωρισμό. Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου. Πολύ συχνές: δυσπνοία, δύσπνοια, βήχας, Συχνές: πνευμονική εμβολία. Διαταραχές του γαστρεντερικού. Πολύ συχνές: διάρροια\*, ναυτία, έμετος, στοματίτιδα, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, άλγος άνω κοιλίας, Συχνές: γαστρεντερική διάτρηση\*, σπρίγγιο\*, γαστροστομαφυγική παλινδρόμηση, αιμορροΐδες, στοματικό άλγος, ξηροστομία, δυσφαγία, γλωσσοδυνία. Όχι συχνές: παγκρεατίτιδα. Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων. Συχνές: ηπατική γκεφαλοπάθεια\*, Όχι συχνές: χολοστατική ηπατίτιδα. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού. Πολύ συχνές: σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων (PPES), εξάνθημα, Συχνές: κνησμός, αλωπεκία, ξηροδερμία, δερματίτιδα υπό μορφή ακμής, αλλαγή χρώματος, μαλινία, υπερκεράτωση, ερύθημα. 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, Φενικές 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 αμυλάση, αυξημένη λιπάζα, αυξημένη χοληστερόλη αίματος, αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος. Κακήνωση, δηλητηρίασεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών. Όχι συχνές: επιπλοκές τραύματος β. \*Βλέπε ενότητα 4.8 Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών για περαιτέρω χαρακτηρισμό. α Με βάση τις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, β Διαταραγμένη επώλωση και επιπλοκή στο σημείο τομής. Η καρβοζαντινίβη σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε πρώτης-γραμμής προχωρημένη RCC. Περιλήψη του προφίλ ασφαλείας. Όταν η καρβοζαντινίβη 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 καρβοζαντινίβης 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 εμβολία, πνευμονία, υπονατρίαια, πυρεξία, ανεπάρκεια των επινεφριδίων, έμετος, αφυδάτωση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 25%) ήταν διάρροια, κόπωση, σύνδρομο ερυθροδυσαισθησίας παλαμών-πελμάτων, στοματίτιδα, μυοσκελετικός πόνος, υπέρταση, εξάνθημα, υποθυρεοειδισμός, μείωση όρεξης, ναυτία, κοιλιακό άλγος. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιες έως μέτριες (Βαθμός 1 ή 2). **Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών.** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν στην κλινική μελέτη της καρβοζαντινίβης 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 καρβοζαντινίβη σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη. Λοιμώξεις και παρασιτώσεις. Πολύ συχνές: λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, Συχνές: πνευμονία. Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος. Συχνές: ηωσινοφιλία. Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος. Συχνές: υπερευαίσθησία (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης). Όχι συχνές: σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση υπερευαίσθησίας. Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος. Πολύ συχνές: υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός, Συχνές: επινεφριδιακή ανεπάρκεια, Όχι συχνές: υποφωσφιτάδα, 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: αντανόηση εγκεφαλίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, μυοσκελετικό σύνδρομο. Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου. Όχι συχνές: εμβόες. Οφθαλμικές διαταραχές. Συχνές: ξηροφθαλμία, θαμπίθραση, Όχι συχνές: ραγοειδίτιδα. Καρδιακές διαταραχές. Συχνές: κοιλτική μαρμαρυγή, ταχυκαρδία, Όχι συχνές: μυοκαρδίτιδα. Αγγειακές διαταραχές. Πολύ συχνές: υπέρταση, Συχνές: θρόμβωση\*. Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου. Πολύ συχνές: δυσπνοία, δύσπνοια, βήχας, Συχνές: πνευμονίτιδα, πνευμονική εμβολία, επίσπαση, υπεζωκοτική συλλογή. Διαταραχές του γαστρεντερικού. Πολύ συχνές: διάρροια, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, Συχνές: κολίτιδα, γαστρίτιδα, άλγος του στόματος, ξηροστομία, αιμορροΐδες, Όχι συχνές: παγκρεατίτιδα, διάτρηση λεπτού εντέρου, γλωσσοδυνία. Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων. Συχνές: ηπατίτιδα. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού. Πολύ συχνές: σύνδρομο παλαμο-πτερυγίας ερυθροδυσαισθησίας, εξάνθημα\*, κνησμός, Συχνές: αλωπεκία, ξηροδερμία, ερύθημα, αλλαγή χρώματος τριχών, Όχι συχνές: ψωρίαση, κνίδωση. Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού. Πολύ συχνές: μυοσκελετικός πόνος\*, αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, Συχνές: αρθρίτιδα, Όχι συχνές: μυοπάθεια, οστεονέκρωση της γνάθου, σπρίγιο. Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών. Πολύ συχνές: πρωτεϊνουρία, Συχνές: νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική βλάβη, Όχι συχνές: νεφρίτιδα. Φενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης. Πολύ συχνές: κόπωση, πυρεξία, οίδημα, Συχνές: άλγος, θωρακικό άλγος. Παρακλινικές εξετάσεις\*. Πολύ συχνές: αυξημένη ALT, αυξημένη AST, υποφωσφαταιμία, υποαεσοβιαία, υπομπαρνηξαιμία, υπονατρίαια, υπεργλυκαιμία, λεμφοπενία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αυξημένη αμυλάση, θρομβοπενία, αυξημένη κρεατινίνη, αναιμία, λευκοπενία, υπερκαλιαιμία, ουδετεροπενία, υποαεσοβιαία, υπογλυκαιμία, υποκαλιαιμία, αυξημένη ολική χοληστερόλη, υπερμπαρνηξαιμία, υπερνατρίαια, μειωμένο σωματικό βάρος, Συχνές: αυξημένη χοληστερόλη αίματος, υπερτριγλυκερίδια. Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 μπορεί να μην αποδίδονται πλήρως μόνο στην καρβοζαντινίβη, αλλά ενδέχεται να εμπερικλείουν τη συνεισφορά της υποκείμενης νόσου ή από τη νιβολουμάμπη που χορηγείται σε συνδυασμό. α. Η θρόμβωση είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει θρόμβωση της πύλης φλέβας, θρόμβωση της πνευμονικής φλέβας, πνευμονική θρόμβωση, αρτηριακή θρόμβωση, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, θρόμβωση της πτελικής φλέβας, θρόμβωση της κοιλής φλέβας, φλεβική θρόμβωση, φλεβική θρόμβωση ακρού. β. Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες περιπτώσεις. γ. Το εξάνθημα είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει τη δερματίτιδα, την ομοιάζουσα με ακμή δερματίτιδα, την πομφολυγώδη δερματίτιδα, το αποβολικό εξάνθημα, το ερυθματώδες εξάνθημα, το θυλακώδες εξάνθημα, το κηλιδώδες εξάνθημα, το κηλιδωβατιδώδες εξάνθημα, το βατιδώδες εξάνθημα, το κνησιώδες εξάνθημα και το φαρμακευτικό εξάνθημα. δ. Ο μυοσκελετικός πόνος είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει την οσφυαλγία, τον οστικό πόνο, το μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, τη μυοσκελετική δυσφορία, τη μυαλγία, την αυγαλγία, το άλγος στα άκρα, το άλγος σπονδυλικής στήλης. ε. Οι συχνότητες των εργαστηριακών όρων αντιπροσωπεύουν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν επίδειξη στις εργαστηριακές μετρήσεις σε σχέση με την έναρξη της μελέτης με εξαίρεση το μειωμένο σωματικό βάρος, την αυξημένη χοληστερόλη αίματος και την υπερτριγλυκερίδια. Περιγραφή των επιλεγμένων 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 προχωρημένη RCC (παράγραφος 5.1). **Γαστρεντερική (ΓΕ) διάτρηση (βλ. παράγραφο 4.4).** Διατήρησε στο 0,9% (3/331) των ασθενών με RCC που έλαβαν καρβοζαντινίβη. Τα συμβάντα ήταν Βαθμού 2 ή 3. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 10,0 εβδομάδες. Μοιραίες διατήρησε εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα για την καρβοζαντινίβη. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), αναφέρθηκαν ΓΕ διατήρησε στο 2,6% (2/78) των ασθενών με RCC που λάμβαναν καρβοζαντινίβη. Τα συμβάντα ήταν Βαθμού 4 και 5. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), αναφέρθηκαν διατήρησε

ΓΕ στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (4/467). Όλα τα συμβάντα ήταν Βαθμού 3 ή 4. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 5,9 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης γραμμής θεραπεία (CA2099ER) η συχνότητα εμφάνισης διατρήσεων του γαστρεντερικού σωλήνα ήταν 1,3% (4/320) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία. Ένα συμβάν ήταν ο Βαθμού 3, δύο συμβάντα ήταν βαθμού 4 και ένα συμβάν ήταν βαθμού 5 (θανατηφόρο). Στο κλινικό πρόγραμμα της καβοζαντινίβης εκδηλώθηκαν θανατηφόρες διατρήσεις. Ηπατική εγκεφαλοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4). Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η ηπατική εγκεφαλοπάθεια (ηπατική εγκεφαλοπάθεια, υπερταμνωσιακή εγκεφαλοπάθεια) αναφέρθηκε στο 5,6% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (26/467). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν σε ποσοστό 2,8% και ένα συμβάν (0,2%) Βαθμού 5. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 5,9 εβδομάδες. Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις ηπατικής εγκεφαλοπάθειας στις μελέτες RCC (METEOR, CABOSUN και CA2099ER). Διάρροια (βλ. παράγραφο 4.4). Στη μελέτη RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), η διάρροια αναφέρθηκε στο 74% των ασθενών με RCC που έλαβαν καβοζαντινίβη (245/331). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 11%. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 4,9 εβδομάδες. Στη μελέτη RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), η διάρροια αναφέρθηκε στο 73% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (57/78). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 10%. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η διάρροια αναφέρθηκε στο 54% των ασθενών που έλαβαν καβοζαντινίβη (251/467). Τα συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν στο 9,9%. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης όλων των συμβάντων ήταν 4,1 εβδομάδες. Η διάρροια οδήγησε σε τροποποιήσεις δόσης, διακοπές και οριστική διακοπή σε 84/467 (18%), 69/467 (15%) και 5/467 (1%) των ασθενών, αντίστοιχα. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης γραμμής θεραπεία (CA2099ER), η επίπτωση διάρροιας αναφέρθηκε στο 64,7% (207/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία, συμβάντα Βαθμού 3-4 σε 8,4% (27/320). Ο μέσος χρόνος για την έναρξη όλων των συμβάντων ήταν 12,9 εβδομάδες. 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 έλαβαν καβοζαντινίβη και περιλάμβαναν πρωκτικά συρίγγια στο 0,6% (2/331) των ασθενών που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Ένα συμβάν ήταν Βαθμού 3 και τα υπόλοιπα ήταν Βαθμού 2. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 30,3 εβδομάδες. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις με συρίγγια. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), τα συρίγγια αναφέρθηκαν σε 1,5% (7/467) των ασθενών με HCC. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 14 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης γραμμής θεραπεία (CA2099ER) η συχνότητα εμφάνισης συρίγγιου αναφέρθηκε στο 0,9% (3/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία και η σοβαρότητα ήταν Βαθμού 1. Θανατηφόρα συρίγγια εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα της καβοζαντινίβης. Αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4). Στη μελέτη του RCC μετά από προηγούμενη στοχευμένη θεραπεία με VEGF (METEOR), το ποσοστό εμφάνισης συμβάντων σοβαρής αιμορραγίας (Βαθμού  $\geq 3$ ) ήταν 2,1% (7/331) σε ασθενείς με RCC που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 20,9 εβδομάδες. Στη μελέτη του RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), το ποσοστό εμφάνισης συμβάντων σοβαρής αιμορραγίας (Βαθμού  $\geq 3$ ) ήταν 5,1% (4/78) σε ασθενείς με RCC που λάμβαναν καβοζαντινίβη. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων (Βαθμού  $\geq 3$ ) ήταν 7,3% στους ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη (34/467). Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 9,1 εβδομάδες. Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC σε πρώτης γραμμής θεραπεία (CA2099ER) η συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας  $\geq$  Βαθμού 3 ήταν στο 1,9% (6/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία. Θανατηφόρες αιμορραγίες εκδηλώθηκαν στο κλινικό πρόγραμμα για την καβοζαντινίβη. Σύνδρομο 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 με ασθενείς με RCC οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενες θεραπείες με καβοζαντινίβη και έλαβαν καβοζαντινίβη σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη, παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση Βαθμού 3 και 4 αυξημένης ALT (10,1%) και αυξημένης AST (8,2%) σε σχέση με τη μονοθεραπεία με καβοζαντινίβη στους ασθενείς με προχωρημένο RCC (η ALT αυξήθηκε κατά 3,6% και η AST αυξήθηκε κατά 3,3% στη μελέτη METEOR). Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση της βαθμού  $> 2$  αύξησης της ALT ή της AST ήταν 10,1 μήνες (εύρος: 2 έως 106,6 εβδομάδες,  $n = 85$ ). Στους ασθενείς με Βαθμού  $\geq 2$  αύξηση της ALT ή της AST, οι αυξήσεις υποχώρησαν στους Βαθμούς 0-1 σε 91% με διάμεσο χρόνο έως την αποκατάσταση 2,29 εβδομάδες (εύρος: 0,4 έως 108,1 εβδομάδες). Μεταξύ των 45 ασθενών με βαθμού  $\geq 2$  αύξηση της ALT ή της AST στους οποίους έγινε επαναπρόκληση με καβοζαντινίβη ( $n = 10$ ) ή με νιβολουμάμπη ( $n = 10$ ) μεμονωμένα ή και με τα δύο ( $n = 25$ ), επανεμφάνιση αυξημένης ALT ή AST Βαθμού  $\geq 2$  σημειώθηκε σε 4 ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη, σε 3 ασθενείς που έλαβαν νιβολουμάμπη και 8 ασθενείς που έλαβαν καβοζαντινίβη και νιβολουμάμπη μαζί. Υποθυρεοειδισμός. Στη μελέτη στο RCC μετά από προηγούμενη στοχευόμενη θεραπεία με VEGF (METEOR), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 21% (68/331). Στη μελέτη RCC χωρίς προηγούμενη θεραπεία (CABOSUN), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 23% (18/78) σε ασθενείς με RCC που έλαβαν θεραπεία με καβοζαντινίβη. Στη μελέτη HCC (CELESTIAL), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 8,1% (38/467) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καβοζαντινίβη και τα συμβάντα Βαθμού 3 σε 0,4% (2/467). Σε συνδυασμό με νιβολουμάμπη σε προχωρημένο RCC στη θεραπεία πρώτης γραμμής (CA2099ER), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 35,6% (114/320) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που περιγράφεται στο Παράρτημα V. **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Ipsen Pharma 65 quai Georges Gorse 92100 Boulogne-Billancourt Γαλλία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** CABOMETYX 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία EU/1/16/1136/002 CABOMETYX 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία EU/1/16/1136/004 CABOMETYX 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία EU/1/16/1136/006. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΘΕΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Σεπτεμβρίου 2016. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Απριλίου 2021 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΙΝΗΜΑΤΟΣ** Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

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

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

Δ.Τ.Φ.: 23/12/2021

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

 **IPSEN**  
Innovation for patient care

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

ERLEADA® Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

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

**ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** Erleada 60mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 60 mg αραλπιτάμει. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο). Διαφάνεια κτριπλάσια προς γκρι/σπράσινα, σφήλη, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (16,7 mm μήκος x 8,7 mm πλάτος), με χαραγμένη την ένδειξη «AR 60» στη μία πλευρά. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Erleada ενδείκνυται: • για τη θεραπεία του μη μεταστατικού, ανθεκτικού στον ενυοιογόμο καρκίνο του προστάτη (m-CRPC) σε ενήλικους άνδρες, οι οποίοι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν μεταστατική νόσο. • σε ενήλικους άνδρες για τη θεραπεία του μεταστατικού, ορμονοαίσθητου καρκίνου του προστάτη (mHSPC) σε συνδυασμό με θεραπεία στήριξης ανδρικών (ADT). **Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Γυναίκες που είναι ή ενδέχεται να μείνουν έγκυες. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** **Επληπτικές κρίσεις:** Το Erleada δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό επληπτικών κρίσεων ή άλλων προδεδειγμένων παραγόντων συμπεριλαμβανομένων μεταξύ άλλων υποκείμενου εγκεφαλικού τραυματισμού, πρόσφατου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (εντός ενός έτους), πρωτοπαθών όγκων εγκεφάλου ή εγκεφαλικών αγγείων. Εάν παρουσιαστεί επληπτική κρίση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Erleada, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί οριστικά. Ο κίνδυνος για επληπτικές κρίσεις ενδέχεται να είναι αυξημένος σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μείνουν στον οδό του επληπτικού κλάσματος. Σε δύο ταχυστοπονημένες μελέτες (SPARTAN και TITAN), επληπτικές κρίσεις εμφανίστηκαν στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν αραλπιτάμει και στο 0,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Σε αυτές τις κλινικές μελέτες, αποκρίσεις ή συμμετρήσιμες ασθένειες με ιστορικό επληπτικών κρίσεων ή προδεδειγμένων παραγόντων για επληπτικές κρίσεις, δεν υπήρξε κλινική εμπειρία στην επίτευξη Erleada σε ασθενείς που αφορούν επληπτική κρίση. **Πτώσεις και κατάγματα:** Πτώσεις και κατάγματα σημειώθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν αραλπιτάμει (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται σχετικά με τον κίνδυνο για πτώσεις και κατάγματα πριν την έναρξη της Erleada και η παρακολούθηση και η διαχείρισή τους θα πρέπει να συνεχίζεται σύμφωνα με τις καθιερωμένες συστάσεις θεραπείας και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μεταβολών στην σύσταση των οστών. **Ισχυμική καρδιοπάθεια και ισχυμικές διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου:** Ισχυμική καρδιοπάθεια και ισχυμικές διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένων των αυφάντων που οδηγούν σε θάνατο, εμφανίστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αραλπιτάμει (βλ. παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν προηγούμενο κίνδυνο καρδιακής / ισχυμικής αγγειακής εγκεφαλικής νόσου. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ισχυμικής καρδιοπάθειας και ισχυμικών διαταραχών των αγγείων του εγκεφάλου. Η διαχείριση παραγόντων κινδύνου, όπως η υπέρταση, η κρίση ή η διακυμάνση θα πρέπει να βελτιστοποιείται, σύμφωνα με την καθιερωμένη φροντίδα. **Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:** Το αραλπιτάμει είναι ένας ισχυρός αγωγός ενζύμων και μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητας πολλών φαρμακευτικών προϊόντων ερείς χηρίους. Συνεπώς, θα πρέπει να γίνεται επανεξέταση των συμμετρήσιμων φαρμακευτικών προϊόντων κατά την έναρξη της θεραπείας με αραλπιτάμει. Η ταυτόχρονη χρήση του αραλπιτάμει με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ενισχυτικά υποστηρίγματα πολλών μεταβολικών ή γενομερικών θα πρέπει γενικά να αποφεύγεται εάν η θεραπευτική τους δράση είναι μεγάλη σημασίας για τον ασθενή και δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν εύκολα προσαρμογές της δόσης, βάσει της παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας ή της ασυμμετρίας στον πλάσμα. Η συγχρηρήση του αραλπιτάμει με βαρφαρίνη και κομμοκινολίνη αντιστατικά θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το Erleada συγχρηρήσει με ένα αντιπηκτικό που μεταβολίζεται από το CYP2C9 (όπως η βαρφαρίνη ή η ασεκνοκουμαρίλη), θα πρέπει επιπροσθέτως να παρακολουθείται ο δείκτης Κοινωνικοποιημένος Λόγος (INR). **Πρόσφατη καρδιαγγειακή νόσος:** Ασθενείς με κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή νόσο κατά τους τελευταίους 6 μήνες, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής/θανατώδους στήριξης, που εφαρμόστηκαν του μοκαρδίου, της συμμετρήσιμης συμμετρήσιμης καρδιακής ανεπάρκειας, των αρτηριακών ή φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (π.χ., πνευμονική εμβολή), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συμπεριλαμβανομένων των παροδικών αγγειακών επεισοδίων (π.χ. την κλινικά σημαντικών κοιλιακών αρρυθμιών αποκρίσιμων από τις κλινικές μελέτες, Ως εκ τούτου, δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφαλέα του αραλπιτάμει σε αυτούς τους ασθενείς. Εάν το Erleada ανταγογραφεί, οι ασθενείς με κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή νόσο θα πρέπει να παρακολουθούνται για παραγόμενες κινδύνου όπως υπερηχοηλεκτροκαρδία, υπερηχοηλεκτροκαρδία ή άλλες καρδιομετρικές διαταραχές (βλ. παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για αυτές τις καταστάσεις, εφόσον απαιτείται, μετά την έναρξη της Erleada, σύμφωνα με τις καθιερωμένες συστάσεις θεραπείας. **Η διαρκής στήριξης ανδρικών υποφάντων για παρατεταμένο διάστημα QT:** Σε ασθενείς με ιστορικό ή παραγόμενες κινδύνου για παρατεταμένο διάστημα QT, καθώς και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία ενδέχεται να παρατείνουν το διάστημα QT, οι απειρίες θα πρέπει να αξιολογούνται την αναλογία σφελούς-κινδύνου συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας εμφάνισης κοιλιακής ταχυκαρδίας, διηγή οπιδίου (Torsade de pointes) πριν την έναρξη της Erleada. **Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS)/τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN):** Ασθενείς SJS/TEN μετά την κυκλοφορία, τα οποία μπορεί να είναι απεικονισμένα από την ζωή ή θανατηφόρα, έχουν παρατηρηθεί σε συσχέτιση με τη θεραπεία με Erleada και η συσχέτιση εμφάνισης είναι «μη γνωστή» (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν SJS/TEN. Εάν παρατηρηθούν αυτά τα συμπτώματα, το Erleada θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και οι ασθενείς θα πρέπει να αναζητήσουν άμεση ιατρική συμβουλή. Το Erleada δεν πρέπει να ξεκινά εν νέου σε ασθενείς που παρουσιάζουν SJS/TEN οποιαδήποτε στιγμή ενόσω λαμβάνουν Erleada και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναλυστικής θεραπείας. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** **Περίληψη των προφύλαξης:** Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κόπωση (26%), δερματικό εξάνθημα (26%) οποιοδήποτε βαθμού και 6% βαθμού 3 ή 4), υπέρταση (22%), έμετος (18%), αρθραλγία (17%), διάρροια (16%), πτώση (13%) και μέση σωματικό βάρος (13%). Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κατάγματα (11%) και υποθυρεοειδισμό (8%). **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών με μορφή πίνακα:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών παρουσιάζονται παρακάτω ανά κατηγορία συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10000$  έως  $< 1/1000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10000$ ) και μη γνωστές (η συχνότητα εμφάνισης δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας, συχνότητες εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

| Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώθηκαν σε κλινικές μελέτες |                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα                                              | Ανεπιθύμητη ενέργεια και συχνότητα εμφάνισης*                                                                                                                          |
| Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος                                  | συχνές: υποθυρεοειδισμός*                                                                                                                                              |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης                              | πολύ συχνές: μειωμένη όρεξη<br>συχνές: υπερηχοηλεκτροκαρδία, υπερηχοηλεκτροκαρδία                                                                                      |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                                      | συχνές: διαταραχές, ισχυμικές διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου/ όχι συχνές: επληπτική κρίση† (βλ. παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση) |
| Καρδιακές διαταραχές                                                    | συχνές: ισχυμική καρδιοπάθεια*                                                                                                                                         |
| Αγγειακές διαταραχές                                                    | μη γνωστές: παρατεταμένο διάστημα QT (βλ. παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση)                                                             |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού                                           | πολύ συχνές: έμετος, υπέρταση                                                                                                                                          |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                         | πολύ συχνές: δερματικό εξάνθημα†<br>συχνές: κνησμός, αλωπεκία<br>μη γνωστές: σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση*                                     |

|                                                                  |                                                             |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | πολύ συχνές: κάταγμα†, αρθραλγία<br>συχνές: μυϊκές σπασμίες |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης            | πολύ συχνές: κόπωση                                         |
| Παρακλινικές εξετάσεις                                           | πολύ συχνές: μειωμένο σωματικό βάρος                        |
| Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών     | πολύ συχνές: πτώση                                          |

\* Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται βασίζονται στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο των κλινικών μελετών.  
† Περιλαμβάνεται υποθυρεοειδισμός, αυξημένα επίπεδα θυρεοειδοτρόπου ορμόνης στο αίμα, μειωμένη θερμοκρασία, αυταύση θυρεοειδία, μειωμένη ελεύθερη θυροξίνη, μειωμένη τριιωθυρονίνη.  
‡ Περιλαμβάνεται παροδικό ισχυμικό επεισόδιο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, ισχυμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αρτηριοσκληρωτική καρδιοπάθεια, στένωση καρπιδίου, ημιάρσηση, βορβοειδές έμφρακτο, βορβοειδές αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θρομβωτικό αγγειακό έμφρακτο, αγγειακή εγκεφαλοπάθεια, έμφρακτο παρεγκεφαλικού, εγκεφαλικό έμφρακτο και εγκεφαλική ισχαιμία.  
§ Περιλαμβάνει δόγκωμα της γλώσσας.  
¶ Περιλαμβάνει στήριξη, απώληση στήριξης, έμφραγμα του μοκαρδίου, όξι έμφραγμα του μοκαρδίου, απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας, στένωση στεφανιαίας αρτηρίας, από στεφανιαίο ανόρθωμα, αρτηριοσκληρωτική στεφανιαία αρτηρία, δοκιμασία κοπώσεως μη φυσιολογική, αυξημένη τροποποίηση, ισχαιμία του μοκαρδίου.  
‡ Βλέπε «Δερματικό εξάνθημα» στην ενότητα «Περιγραφή επιπλοκών ανεπιθύμητων ενεργειών».  
§ Ανεπιθύμητη ενέργεια μετά την κυκλοφορία.  
¶ Βλέπε παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.  
‡ Περιλαμβάνεται κατάγμα πλευράς, κατάγμα σπονδυλικού σπονδίου, αμμετικό κατάγμα σπονδυλικής στήλης, κατάγμα σπονδυλικής στήλης, κατάγμα άκρου ποδός, κατάγμα χεριού, κατάγμα βραχιόνιου οστού, κατάγμα θωρακικού σπονδίου, κατάγμα άνω άκρου, κατάγμα έρπον οστού, κατάγμα άκρου χεριού, κατάγμα γόνατο οστού, κατάγμα κοτύλης, κατάγμα σπονδυλικής στήλης, αμμετικό κατάγμα, κατάγμα πλευρικού χόνδρου, κατάγμα οστών του προσώπου, κατάγμα κάτω άκρου, οστεοπορωτικό κατάγμα, κάταγμα καρπού, αποσπαστικό κατάγμα, κατάγμα περόνης, κατάγμα κόκκυγος, κατάγμα πυέλου, κατάγμα κεράκιδου, κατάγμα στέρνου, κατάγμα από υπερβολική επιδερμική, μετατραυματικό κατάγμα, κατάγμα σκελετικού σπονδίου, κατάγμα του αγγείου του μηριαίου οστού, κατάγμα κνήμης. Βλέπε παρακάτω.

**Περιγραφή επιπλοκών ανεπιθύμητων ενεργειών. Δερματικό εξάνθημα:** Το δερματικό εξάνθημα που σχετίζεται με το αραλπιτάμει περιγράφεται συνήθως ως κηλιδώδες ή κηλιδωδοβλαβές. Στο δερματικό εξάνθημα περιλαμβάνεται εξάνθημα, κηλιδωδοβλαβές εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, επιπεφυκίτιδα, πολυμορφο ερύθημα, βλατιδωδές εξάνθημα, σπορφυλώδους εξάνθημα, εξάνθημα γεννητικών οργάνων, ερυθματώδες εξάνθημα, σπορφυλώδους, φαρμακευτικό εξάνθημα, σπορφυλώδους έλκος, φλυκταίνον εξάνθημα, φλυκταίνον, βλατιδές, περιμερικές, διάβρωση του δέρματος, δερματικό και κυστικό εξάνθημα. **Ανεπιθύμητες ενέργειες δερματικού εξανθήματος:** αναφέρθηκαν στο 26% των ασθενών που έλαβαν αραλπιτάμει. Βαθμολογία 3 δερματικό εξάνθημα (ορισμένοι ως σκέλια που καλύπτονται > 30% της επιφάνειας σώματος [BSA]) αναφέρθηκαν με τη θεραπεία με αραλπιτάμει στο 6% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση δερματικού εξανθήματος ήταν 83 ημέρες. Στο 78% των ασθενών το εξάνθημα απείχε, με διάμεσο χρόνο έως την αποδότηση 78 ημέρες. Στα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν περιλαμβανόμενα τοπικά κορτικοστεροειδή, από στόματος αντιισταμινικά και το 19% των ασθενών έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή. Στους ασθενείς με δερματικό εξάνθημα, η δόση διακόπηκε στο 28% των ασθενών και ελαττώθηκε στο 14% των ασθενών. Το δερματικό εξάνθημα επανεμφανίστηκε στο 59% των ασθενών στους οποίους πραγματοποιήθηκε προαγωγή διακοπής της δόσης. Το δερματικό εξάνθημα οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας με αραλπιτάμει στο 7% των ασθενών που εμφάνισαν δερματικό εξάνθημα. **Πτώσεις και κατάγματα:** Στη μελέτη ARN-509-003, κατάγμα αναφέρθηκε στο 11,7% των ασθενών που έλαβαν αραλπιτάμει και στο 6,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι πτώσεις ασθενείς είχαν πτώση μέσα σε διάστημα 7 ημερών πριν από το κάταγμα και στις δύο ομάδες θεραπείας. Πτώσεις αναφέρθηκαν στο 15,6% των ασθενών που έλαβαν αραλπιτάμει, έναντι 9,0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. (βλ. παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **Ισχυμική καρδιοπάθεια και ισχυμικές διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου:** Σε ταχυστοπονημένη μελέτη (SPARTAN) σε ασθενείς με mCRPC, ισχυμική καρδιοπάθεια εμφανίστηκε στο 4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αραλπιτάμει και στο 3% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε μία ταχυστοπονημένη μελέτη (TITAN) σε ασθενείς με mHSPC, ισχυμική καρδιοπάθεια εμφανίστηκε στο 4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αραλπιτάμει και στο 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Συνολικά, στις μελέτες SPARTAN και TITAN, 6 ασθενείς (0,56%) που έλαβαν αραλπιτάμει και 2 ασθενείς (0,24%) που έλαβαν εικονικό φάρμακο απεικονίστηκαν λόγω ισχυμικής καρδιοπάθειας (βλ. παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Στη μελέτη SPARTAN, με μία διάμεση έκθεση 32,9 μηνών για το αραλπιτάμει και 11,5 μηνών για το εικονικό φάρμακο, ισχυμικές διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου εμφανίστηκαν στο 4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αραλπιτάμει και στο 1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παρακάτω). Στη μελέτη TITAN, ισχυμικές διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου εμφανίστηκαν σε παρόμοια αναλογία στους ασθενείς στις ομάδες του αραλπιτάμει (1,5%) και του εικονικού φαρμάκου (1,5%). Συνολικά, στις μελέτες SPARTAN και TITAN, 2 ασθενείς (0,24%) που έλαβαν αραλπιτάμει και κανένας από τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο απεικονίστηκαν λόγω ισχυμικής διαταραχής των αγγείων του εγκεφάλου (βλ. παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **Υποθυρεοειδισμός:** Υποθυρεοειδισμός αναφέρθηκε στο 8% των ασθενών που έλαβαν αραλπιτάμει και στο 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με βάση τις αξιολογήσεις της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) ανά 4 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4. Υποθυρεοειδισμός εμφανίστηκε στο 30% των ασθενών που λαμβάνουν ήδη θεραπεία υποκατάστασης του θυρεοειδούς στο σκέλος του αραλπιτάμει και στο 3% των ασθενών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Στους ασθενείς που δεν λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης του θυρεοειδούς, υποθυρεοειδισμός εμφανίστηκε στο 7% των ασθενών που έλαβαν αραλπιτάμει και στο 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Όταν ενδοκρινολογικά, πρέπει να ξεκινά θεραπεία υποκατάστασης του θυρεοειδούς ή να προσαρμόζεται η δόση της. **Διαταραχή πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδενος κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Εμπείρη τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφελούς-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενέργειες μέσα του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χαλκίδας, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 2106549585, Ιστοτόπος: <http://www.emea.europa.eu>. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Βέλγιο. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/18/1342/001. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 18 Νοεμβρίου 2021. **Απαιτήσεις πληροφοριών για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων του <http://www.ema.europa.eu>.**

**ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής.

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ / ΤΙΜΕΣ**

| Περιεκτικότητα  | Συσκευασία                             | Νοσοκομειακή Τιμή | Λιανική Τιμή |
|-----------------|----------------------------------------|-------------------|--------------|
| EC TAB 60MG/TAB | 8x112 δισκία σε blisters PVC/PCTFE/alu | 2.415,28 €        | 2.918,66 €   |

Για περισσότερες πληροφορίες, παρακαλούμε επικοινωνήστε με την εταιρεία Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Ε., Α. Ειρήνης 56, 151 21 Πειραιά, τηλ. 210 8090000.

## ΣΥΝΤΕΤΜΗΜΕΝΗ 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 οποιεδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο «Ανεπιθύμητες Ενέργειες» για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

### IBRANCE (palbociclib) ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 75 mg, 100 mg και 125 mg

**ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Χρήση σκευασμάτων που περιέχουν υπερικό/βαλοσαμόχορτο (St. John's Wort). **ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ:** Προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Όταν το IBRANCE χορηγείται σε προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε συνδυασμό με αναστολέα αρωματάσης, είναι υποχρεωτική η ωθηκτομή ή η καταστολή της λειτουργίας των ωθηκών με χορήγηση αγωνιστή LHRH, λόγω του μηχανισμού δράσης των αναστολέων της αρωματάσης. Ο συνδυασμός του palbociclib με τη φουλβεστράντη σε προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει μελετηθεί μόνο σε συνδυασμό με ένα αγωνιστή LHRH. Κρίσιμη σπλαγχνική νόσος. Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του palbociclib δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με κρίσιμη σπλαγχνική νόσο. Αιματολογικές διαταραχές. Για ασθενείς που εμφανίζουν ουδετεροπενία βαθμού 3 ή 4 συνιστάται διακοπή της δόσης, μείωση της δόσης ή καθυστέρηση στην έναρξη των κύκλων της θεραπείας. Θα πρέπει να διεξάγονται κατάλληλη παρακολούθηση (βλ. παράγραφο «Ανεπιθύμητες Ενέργειες»). Διάμεση πνευμονοβλαστίτιδα/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. οπώρα, βήχας, δύσπνοια). Σε ασθενείς που παρουσιάζουν νέα ή επιδεινωμένα αναπνευστικά συμπτώματα και υπάρχει η υποψία ανάπτυξης ILD/πνευμονίτιδας, το IBRANCE θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και ο ασθενής θα πρέπει να αξιολογείται. Το IBRANCE θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς με βαριάς μορφής ILD ή πνευμονίτιδα. **Λοιμώξεις.** Καθώς το IBRANCE έχει μυελοκατασταλτικές ιδιότητες, μπορεί να προδιαθέσει 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 λοιμώξεων 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 επεισοδία 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 αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το palbociclib. Το ενδοχόμενο συγχωρήση θα πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των δυνητικών οφελών και κινδύνων. Εάν η συγχωρήση με ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 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 αυξανέται (μετά από 3 – 5 ημεριόδοους ζωής του αναστολέα) έως τη δόση που χρησιμοποιείτο πριν την έναρξη του ισχυρού αναστολέα του CYP3A4. Η συγχωρήση επαγωγών του CYP3A4 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 αποφεύγεται. Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης για τη συγχωρήση του palbociclib με μέτριους επαγωγείς του CYP3A4. **Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία ή οι σύντροφοί τους.** Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία ή οι άνδρες σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν μία μέθοδο αντιλήψεως υψηλής αποτελεσματικότητας ενώ παίρνουν το IBRANCE. **Λακτόζη.** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γαλακτοζης-γαλακτόζη δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. **Νάτριο.** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι από του ναομάζου «ελεύθερο νατρίου». **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Περίληψη των πιο κρίσιμων ανεπιθύμητων ενεργειών. 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 φουλβεστράντη) σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σε HR-θετικό, HER2-αρνητικό προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 20%) οποιουδήποτε βαθμού που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν palbociclib σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ήταν ουδετεροπενία, λοιμώξεις, λευκοπενία, κόπωση, ναυτία, στοματίτιδα, αναιμία, διάρροια, αλμπουκία και θρομβοπενία. Οι πιο συχνές (≥ 2%) ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥ 3 του palbociclib ήταν ουδετεροπενία, λευκοπενία, λοιμώξεις, αναιμία, αυξημένη σπαστική αμνοτρανσφεράση (AST), κόπωση και αυξημένη αμνοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT). Μειώσεις της δόσης ή της τροποποιήσεως 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. Παρακάτω 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 επιβίωσης (OS) ήταν 14,8 μήνες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/10 έως < 1/10) και όχι συχνές (≥ 1/1000 έως < 1/100). **Προτιμώμενος όρος\* (PT)** Πολύ συχνές: Λοιμώξεις<sup>1</sup>, ουδετεροπενία<sup>2</sup>, λευκοπενία<sup>3</sup>, αναιμία<sup>4</sup>, θρομβοπενία<sup>5</sup>, μειωμένη όρεξη, στοματίτιδα<sup>6</sup>, ναυτία, διάρροια, έμετος, εξάνθημα<sup>7</sup>, αλμπουκία, ηθροδερμία, κόπωση, εξασθένιση, πυρετός, ALT αυξημένη, AST αυξημένη. Συχνές: Εμπύρετη ουδετεροπενία, δυσανεξία, όραση θάμνη, δακρύρροια αυξημένη, ηθροφθαλμία, επίταση, ILD/πνευμονίτιδα<sup>8</sup>. Όχι συχνές: Δερματικές ερυθριματώδεις κηλίδες<sup>9</sup>, ALT=αμνοτρανσφεράση της αλανίνης, AST=αμνοτρανσφεράση της αλανίνης, ILD=διάμεση πνευμονοβλαστίτιδα, N/A=δεν εφαρμόζεται. \*Ανεπιθύμητη αντίδραση στο φάρμακο που εντοπίζεται μετά την κυκλοφορία στην αγορά. <sup>1</sup>Οι PT αναγράφονται σύμφωνα με το MedDRA 17.1. <sup>2</sup>Οι λοιμώξεις περιλαμβάνουν όλους τους PT που αποτελούν μέρος της Κατηγορίας Οργανικού Συστήματος «Λοιμώξεις και παρασιτώσεις». <sup>3</sup>Η ουδετεροπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Ουδετεροπενία. Αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος. <sup>4</sup>Η λευκοπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Λευκοπενία. Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος. <sup>5</sup>Η αναιμία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Αναιμία. Αμφοσφαιρίνη μειωμένη, Αμμοσφαιρίνη μειωμένη. <sup>6</sup>Η θρομβοπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Θρομβοπενία, Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος. <sup>7</sup>Η στοματίτιδα περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Αφθώδης στοματίτιδα, Χειλιδίτιδα, Γλωσσίτιδα, Γλωσσίτιδα, Εξέλιξη του στόματος, Φλεγμονή βλεννογόνου, Άλγος του στόματος, Στοματοφαρυγγική δυσφορία, Στοματοφαρυγγικό άλγος, Στοματίτιδα. <sup>8</sup>Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Εξάνθημα, Κηλιδωλατιώδες εξάνθημα, Κνημώδης εξάνθημα, Ερυθριματώδες εξάνθημα, Βλατιδώδες εξάνθημα, Δερματίτιδα, Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, Τοξικό εξάνθημα δέρματος. <sup>9</sup>Η ILD/πνευμονίτιδα περιλαμβάνει κάθε αναφερόμενο PT που αποτελεί μέρος του Τυποποιημένου Ερωτητήριου MedDRA για τη διάμεση πνευμονοπάθεια (με τη στενή έννοια). Στον παρακάτω Πίνακα αναφέρονται οι εργαστηριακές παθολογικές τιμές που παρατηρήθηκαν σε συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων 3 τυχαιοποιημένων μελετών (N = 872).

|                                 | Ibrance συν λετροζόλη ή φουλβεστράντη |           |           | Σκέλη συγκριτικού παράγοντα* |           |           |
|---------------------------------|---------------------------------------|-----------|-----------|------------------------------|-----------|-----------|
| Εργαστηριακές παθολογικές τιμές | Κάθε Βαθμύ %                          | Βαθμύ 3 % | Βαθμύ 4 % | Κάθε Βαθμύ %                 | Βαθμύ 3 % | Βαθμύ 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       |
| Αναιμία                         | 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       |

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 Αναιμία 80,1 5,6 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 WBC=λευκά αιμοσφαίρια, AST=ασπαστική αμνοτρανσφεράση, ALT=αμνοτρανσφεράση της αλανίνης, N=αριθμός ασθενών, Δ/Ι=δεν ισχύει. Σημειώσεις: Τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων βαθμολογούνται ανάλογα με τον βαθμό βαρύτητας της έκδοσης 4.0 των NCI CTCAE. \* Λετροζόλη ή φουλβεστράντη.

**Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.** Συνολικά, ουδετεροπενία οποιουδήποτε βαθμού αναφέρθηκε σε 716 (82,1%) ασθενείς που έλαβαν IBRANCE ανεξαρτήτως συνδυασμού, με ουδετεροπενία βαθμού 3 να έχει αναφερθεί σε 500 (57,3%) ασθενείς και ουδετεροπενία βαθμού 4 να έχει αναφερθεί σε 97 (11,1%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι το πρώτο επεισόδιο ουδετεροπενίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 15 ημέρες (12-700 ημέρες) και η διάμεση διάρκεια ουδετεροπενίας βαθμού ≥ 3 στις 3 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ήταν 7 ημέρες. Εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν IBRANCE σε συνδυασμό με φουλβεστράντη και στο 1,7% των ασθενών που έλαβαν palbociclib σε συνδυασμό με λετροζόλη. Εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε σε περίπου 2% των ασθενών που εκτέθηκαν στο IBRANCE κατά τη διάρκεια του συνολικού κλινικού προγράμματος. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος από τους επαγγελματίες υγείας είναι σημαντική. Επιπλέον η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω: **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>. **Κύπρος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: +357 22608607, Φαξ: +357 22608669, Ιστοτόπος: <http://www.moh.gov.cy/phs>. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Pfizer Europe MA EEIG, 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 Αθαλάσσιας 26, Κτήριον Στεφανίδη, 2001 Ορόφος, 2018 Λευκωσία, Κύπρος, Τηλ: +357 22 817690. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/16/1147/001, 003, 005. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 07/02/21. **75 MG BT X 21 CAPS, 100 MG BT X 21 CAPS, 125 MG BT X 21 CAPS, ΙΑΝΙΚΗ ΚΑΙ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΤΙΜΗ - ΕΛΛΑΔΑ:** Α.Τ.: 2.818,72 €, Ν.Τ.: 2.332,58 €. **ΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ - ΚΥΠΡΟΣ:** Α.Τ.: 2.764,36 €, ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ: Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής.

**ΓΙΑ ΠΛΗΡΕΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΑΡΑΚΑΛΕΙΣΤΕ ΝΑ ΑΠΕΥΘΥΝΟΝΤΕ ΣΤΟΝ ΤΟΠΙΚΟ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟ.**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** KEYTRUDA 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Ένα φιαλίδιο των 4 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 100 mg pembrolizumab. Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg pembrolizumab. Το pembrolizumab είναι ένα εξανθρωποιημένο μονοκλωνικό αντισώμα κατά την προγραμματισμένη κυτταρική θανάτωση (PD-1) (IgG4) σύνθεσης κάπια με σταθεροποιητική αλυσίδα της αλληλογλυκός στην περιοχή Fc) το οποίο παράγει σε κύτταρα ωοθήκης Κινέζικου κρητό (Chinese hamster) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Για την πλήρη κατάλυση των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Διαλύει έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, με pH 5,2 – 5,8. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθησια στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Καταστάσεις Προκειμένου να βελτιωθεί η χρησιμοποίηση των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας που χορηγούμενο φάρμακο πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. Αξιολόγηση της έκθεσης του PD-1 1 Κατά την αξιολόγηση της έκθεσης του PD-1 το όγκο, είναι σημαντικό να επιλεγεί μία καλώς επικυρωμένη και ισχυρή μεθοδολογία ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι ψευδώς αρνητικοί ή οι ψευδώς θετικοί προσδιορισμοί. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιβιωματικές ενέργειες Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιβιωματικές ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών και θανατηφόρων περιστατικών, έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το pembrolizumab. Οι περισσότερες, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιβιωματικές ενέργειες που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με pembrolizumab ήταν αναστρέψιμες και αντιμετωπίστηκαν με διακοπές του pembrolizumab, χορήγηση κορτικοστεροειδών καλής υποστηρικτικής φροντίδας. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιβιωματικές ενέργειες έχουν επίσης εμφανιστεί κατά την τελευταία δόση του pembrolizumab. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιβιωματικές ενέργειες που επηρεάζουν περισσότερο από ένα ένα οργανικό σύστημα, μπορούν να εμφανιστούν ταυτόχρονα. Για πιθανολογούμενες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιβιωματικές ενέργειες, θα πρέπει να διασφαλιστεί η επαρκής αξιολόγηση ώστε να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία ή να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Με βάση τη σοβαρότητα της αντιβιωματικής ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab και χορήγηση κορτικοστεροειδών. Με τη βελτίωση σε Βαθμό  $\leq 1$ , θα πρέπει να γίνει η έναρξη της βαθμιαίας μείωσης του κορτικοστεροειδούς και να συνεχιστεί για διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα. Με βάση τα περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς, στους οποίους οι σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιβιωματικές ενέργειες, δεν μπορούσαν να ελεγχθούν με τη χρήση κορτικοστεροειδών, μπορεί να εξασταθεί το ενδεχόμενο χορήγησης άλλων συστηματικών ανοσοκατασταλτικών. Επανεκκίνηση του pembrolizumab μπορεί να γίνει εντός 12 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση του KEYTRUDA, εφόσον η αντιβιωματική ενέργεια υποχωρήσει σε Βαθμό  $\leq 1$  και η δόση του κορτικοστεροειδούς έχει μειωθεί σε  $\leq 10$  mg prednizone/ημέρα ή ισοδύναμο ανά ημέρα. Το pembrolizumab θα πρέπει να διακοπεί οριστικά σε οποιοδήποτε Βαθμό 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό αντιβιωματική ενέργεια που επανεμφανιστεί καθώς και σε οποιοδήποτε Βαθμό 4 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό τοξικότητα από αντιβιωματική ενέργεια, εξαιρουμένων των ενδοκρινολογικών, οι οποίες ελεγχθούν με ορμονικές υποκατάστασης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα Έχει αναφερθεί πνευμονίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελεγχθούν για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας. Πιθανολογούμενη πνευμονίτιδα θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με ακτινολογική απεικόνιση και να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Χορήγηση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να γίνεται σε συμβατά Βαθμό  $\geq 2$ , (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως prednizone) ή ισοδύναμο ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση), θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε Βαθμό 2 πνευμονίτιδα και οριστική διακοπή του σε Βαθμό 3. Βαθμό 4 ή σε υποτροπιάζουσα Βαθμό 2 πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2). Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό κοιλίτιδα Έχει αναφερθεί κοιλίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελεγχθούν για σημεία και συμπτώματα κοιλίτιδας και να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Χορήγηση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να γίνεται σε συμβατά Βαθμό  $\geq 2$  (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως prednizone) ή ισοδύναμο ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση), θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε Βαθμό 2 ή Βαθμό 3 κοιλίτιδα και οριστική διακοπή του σε Βαθμό 4 ή σε υποτροπιάζουσα Βαθμό 3 κοιλίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2). Ο πιθανός κίνδυνος διάρρηξης του γαστρεντερικού σωλήνα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα Έχει αναφερθεί ηπατίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελεγχθούν για μεταβολές στην ηπατική λειτουργία (κάτι την έναρξη της θεραπείας, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδεικνύεται με βάση την κλινική αξιολόγηση) καθώς και για συμπτώματα ηπατίτιδας και να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Θα πρέπει να γίνει χορήγηση κορτικοστεροειδών (αρχική δόση των 0,5-1 mg/kg/ημερησίως (σε Βαθμό 2 συμβατά) και 1-2 mg/kg/ημερησίως (σε Βαθμό  $\geq 3$  συμβατά) prednizone) ή ισοδύναμο ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση) και με βάση τη σοβαρότητα της αύξησης των τιμών των ηπατικών ενζύμων, θα πρέπει να γίνει παύση ή διακοπή του pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.2). Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό νεφροπάθεια Έχει αναφερθεί νεφροπάθεια σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελεγχθούν για μεταβολές στη νεφρική λειτουργία και να αποκλειστούν άλλες αιτίες νεφρικής δυσλειτουργίας. Χορήγηση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να γίνεται σε συμβατά Βαθμό  $\geq 2$  (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως prednizone) ή ισοδύναμο ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση) και με βάση τη σοβαρότητα της αύξησης των τιμών της κρεατινίνης, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε Βαθμό 2 και οριστική διακοπή του σε Βαθμό 3 ή σε Βαθμό 4 νεφροπάθεια (βλ. παράγραφο 4.2). Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές ενδοκρινολογικές με την αγωγή με pembrolizumab, συμπεριλαμβανομένης της επινεφριδιακής ανεπάρκειας, της υποθυροειδούς, της σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1, της διαβητικής ketoacidosis, του υποβουρρεϊσμού, του υπερβουρρεϊσμού. Μακροχρόνια θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μπορεί να είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές. Έχει αναφερθεί επινεφριδιακή ανεπάρκεια (πρωτοπαθής και δευτεροπαθής) σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab. Έχει αναφερθεί επίσης υποθυροειδής σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελεγχθούν για σημεία και συμπτώματα επινεφριδιακής ανεπάρκειας και υποθυροειδούς (συμπεριλαμβανομένου του υποσιτισμού) και να αποκλειστούν άλλες αιτίες, θα πρέπει να γίνεται χορήγηση κορτικοστεροειδών για τη θεραπεία της επινεφριδιακής ανεπάρκειας καθώς και άλλες ορμονικές υποκατάστασης όπως ενδεικνύεται κλινικά. Παύση του pembrolizumab θα πρέπει να γίνει σε Βαθμό 2 επινεφριδιακή ανεπάρκεια ή σε υποθυροειδή μέχρι να επιτευχθεί έλεγχος του συμβατού με ορμονική υποκατάσταση. Παύση ή διακοπή του pembrolizumab θα πρέπει να γίνει σε Βαθμό 3 ή 4 επινεφριδιακή ανεπάρκεια ή συμπτωματική υποθυροειδή. Συνέχεια του pembrolizumab μπορεί να εξασταθεί, μετά τη βαθμιαία μείωση του κορτικοστεροειδούς, εάν χρειαστεί (βλ. παράγραφο 4.8). Η λειτουργία της υπόφυσης και τα επίπεδα των ορμονών θα πρέπει να ελεγχθούν ώστε να εξασφαλιστεί η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής ketoacidosis, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελεγχθούν για υπεργλυκαιμία ή άλλα σημεία και συμπτώματα διαβήτη. Θα πρέπει να γίνει χορήγηση ινσουλίνης σε διαβήτη τύπου 1 και να γίνει παύση του pembrolizumab σε περιπτώσεις διαβήτη τύπου 1 που σχετίζονται με Βαθμό  $\geq 3$  υπεργλυκαιμία ή ketoacidosis μέχρι να επιτευχθεί μεταβολικός έλεγχος (βλ. παράγραφο 4.2). Έχουν αναφερθεί διαταραχές του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένων του υποβουρρεϊσμού, του υπερβουρρεϊσμού και της θυρεοειδίτιδας, σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab και μπορούν να εμφανιστούν οποιοδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της αγωγής. Ο υποβουρρεϊσμός 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 ελεγχθούν για μεταβολές στη λειτουργία του θυρεοειδούς (κατά την έναρξη της θεραπείας, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδεικνύεται με βάση την κλινική αξιολόγηση) καθώς και για κλινικά σημεία και συμπτώματα διαταραχών του θυρεοειδούς. Ο υποβουρρεϊσμός μπορεί να αντιμετωπιστεί με θεραπεία υποκατάστασης χωρίς την διακοπή της αγωγής και χωρίς τη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Ο υπερβουρρεϊσμός μπορεί να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά. Θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε υπερβουρρεϊσμού Βαθμό  $\geq 3$  μέχρι τη βελτίωση του σε Βαθμό  $\leq 1$ . Η λειτουργία του θυρεοειδούς και τα επίπεδα των ορμονών θα πρέπει να ελεγχθούν ώστε να εξασφαλιστεί η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση. Σε ασθενείς με Βαθμό 3 ή Βαθμό 4 ενδοκρινολογικές που βελτιώνονται σε Βαθμό 2 ή υψηλότερο και ελεγχθούν με ορμονική υποκατάσταση, δεν ενδεικνύεται, μπορεί να εξασταθεί η συνέχιση του pembrolizumab, μετά τη βαθμιαία μείωση του κορτικοστεροειδούς, εάν χρειαστεί. Άλλως 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 pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανολογούμενες σοβαρές δερματικές αντιδράσεις και θα πρέπει να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Με βάση τη σοβαρότητα της αντιβιωματικής ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε Βαθμό 3 δερματικές αντιδράσεις μέχρι την υποχώρησή τους σε Βαθμό  $\leq 1$  ή οριστική διακοπή σε Βαθμό 4 δερματικές αντιδράσεις και θα πρέπει να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.2). Περιστατικά συνδρόμου Stevens Johnson (SJS) και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση πιθανολογούμενου SJS ή TEN, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab και ο ασθενής θα πρέπει να παραμεριστεί σε εξειδικευμένο μονάδα για αξιολόγηση και θεραπεία. Εάν επιβεβαιωθεί το SJS ή η TEN, τότε θα πρέπει να γίνει οριστική διακοπή του pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.2). Θα πρέπει να επεκτείνεται προοχρή όταν εξετάζεται η χρήση του pembrolizumab σε έναν ασθενή, ο οποίος έχει εμφανιστεί στο παρελθόν μία σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή αντιβιωματική δερματική αντίδραση κατά τη λήψη προηγούμενης θεραπείας με άλλους ανοσοεπιθετικούς αντικαρκινικούς παράγοντες. Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιβιωματικές ενέργειες Οι ακόλουθες επιπτώσεις κλινικά σημαντικές, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιβιωματικές ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ή κατά τη χρήση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία: ροειδοειδής, αρθρίτιδα, μυοσίτιδα, μυοκαρδίτιδα, παγκρεατίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, μυοσκελετικό σύνδρομο, αιμολυτική αναιμία, σκωροειδής, εγκαυλάτιδα, μυελίτιδα, αγγειίτιδα, σκληρωτική γλοιειοπάθεια, γαστρίτιδα και μη λοίμωξη κυτίτιδα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Με βάση τη σοβαρότητα και τον τύπο της αντιβιωματικής ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση του pembrolizumab σε Βαθμό 2 ή Βαθμό 3 συμβατά και χορήγηση κορτικοστεροειδών. Μπορεί να γίνει επανεκκίνηση του pembrolizumab εντός 12 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση του KEYTRUDA, εφόσον η αντιβιωματική ενέργεια υποχωρήσει σε Βαθμό  $\leq 1$  και η δόση του κορτικοστεροειδούς έχει μειωθεί σε  $\leq 10$  mg prednizone/ημέρα ή ισοδύναμο ανά ημέρα. Το pembrolizumab πρέπει να διακοπεί οριστικά σε οποιοδήποτε Βαθμό 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό αντιβιωματική ενέργεια που επανεμφανιστεί καθώς και σε οποιοδήποτε Βαθμό 4 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό αντιβιωματική ενέργεια. Το pembrolizumab θα πρέπει να διακοπεί οριστικά σε Βαθμό 3 ή 4 μυοκαρδίτιδα, εγκαυλάτιδα ή σύνδρομο Guillain-Barré (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Σχετιζόμενες με μεταδίδουσα αντιβιωματικές ενέργειες Απορρίπτη μολυσματικού οργάνου Ση φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας αναφέρεται απόρριψη μολυσματικού οργάνου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολέα PD-1. Η θεραπεία με pembrolizumab μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης του μολυσματικού οργάνου στους αποδέκτες μοσχευμάτων. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να εξετάζεται η σχέση οφέλους της θεραπείας με pembrolizumab έναντι του κινδύνου πιθανής απόρριψης του οργάνου. Επιπλοκές της αλλογενούς Μεταμόσχευσης Αργώνων Αιματοποιητικών Κυττάρων (HSCt) Αλλογενής HSCt μετά από αγωγή με pembrolizumab Περιπτώσεις κίνδυνου αντίδρασης του μοσχευμένου έναντι του φυσιολογικού (GVHD) και φενοαποδοτικής ηπατοπάθειας (VOD) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL) που υποβάλλονται σε αλλογενή HSCt μετά από προηγούμενη έκθεση σε pembrolizumab. Έως όσον καταστούν διαθέσιμα περισσότερα δεδομένα, θα πρέπει να διενεργείται προσεκτική εξέταση των ενδεχόμενων οφελών από την HSCt και του πιθανού αυξημένου κινδύνου εμφάνισης σχετιζόμενων με τη μεταμόσχευση επιπλοκών για κάθε περίπτωση ξεχωριστά (βλ. παράγραφο 4.8). Αλλογενής HSCt πριν από αγωγή με pembrolizumab Σε ασθενείς με ιστορικό αλλογενούς HSCt, έχει αναφερθεί αξία GVHD, συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρου GVHD μετά από αγωγή με pembrolizumab. Ασθενείς που εμφάνισαν GVHD μετά από επίμβαση μεταμοσχεύσεως μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης GVHD μετά από αγωγή με pembrolizumab. Θα πρέπει να εξετάζεται το όφελος από την αγωγή με pembrolizumab έναντι του πιθανού κινδύνου εμφάνισης GVHD σε ασθενείς με ιστορικό αλλογενούς HSCt. Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις Σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της υπερευαίσθησης και της αναφυλαξίας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Σε Βαθμό 3 ή 4 αντιδράσεις κατά την έγχυση, θα πρέπει να σταματήσει η έγχυση και να διακοπεί οριστικά το pembrolizumab (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς με Βαθμό 1 ή 2 αντίδραση κατά την έγχυση μπορούν να συνεχίσουν να λαμβάνουν το pembrolizumab με στενή παρακολούθηση. Το ενδεχόμενο προφάρμακων της αγωγής με αντιπηκτικό και αντισπασμωδικό μπορεί να εξασταθεί. Χρήση του pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία Το pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών μετά από προσεκτική εξέταση της σχέσης πιθανού οφέλους/κινδύνου σε εξειδικευμένη βάση (βλ. παράγραφο 5.1). Προφυλάξεις ειδικές ως προς τη νόσο Χρήση του pembrolizumab σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθελίου, οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή χημειοθεραπείας που περιέχει platin Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την καθυστέρηση στην έναρξη της δράσης του pembrolizumab πριν ξεκινήσουν την αγωγή σε ασθενείς με χειρότερα προγνωστικά χαρακτηριστικά ή/και επιθετικό νόσο. Στο καρκίνωμα του ουροθελίου, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός θανάτων εντός διαστήματος 2 μηνών με το pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Οι παράγοντες που σχετίζονται με τους πρώτους θανάτους ήταν η ταχέως εξελισσόμενη νόσος σε προηγούμενη θεραπεία με πλατίνη και οι ηπατικές μεταστάσεις. Χρήση του pembrolizumab σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθελίου, οι οποίοι δεν θεωρούνται κατάλληλοι για αγωγή χημειοθεραπείας που περιέχει cisplatin και των οποίων οι όγκοι εκκράζουν το PD-L1 με CPS  $\geq 10$  Τα χαρακτηριστικά αναφοράς και τα προγνωστικά χαρακτηριστικά της νόσου για τον πληθυσμό της μελέτης KEYNOTE-052, περιλαμβάνουν ένα ποσοστό ασθενών που ήταν κατάλληλοι για συνδυαστική χημειοθεραπεία με βάση την καρβοπλατίνη, για τους οποίους το όφελος έχει αξιολογηθεί σε μια συγκριτική μελέτη (KEYNOTE-361). Στην KEYNOTE-361, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός θανάτων εντός διαστήματος 6 μηνών από την έναρξη της αγωγής, το οποίο ακολουθήθηκε από ένα μακροχρόνιο όφελος επιβίωσης στους ασθενείς που έλαβαν τη μονοθεραπεία με pembrolizumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν μπορεί(αν) να ταυτοποιηθεί(αν) συγκεκριμένη(ν)ς παράμετρο(ς) που να σχετίζε(τα)ν(ται) με τους πρώτους θανάτους. Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να λάβουν υπόψη τους την καθυστέρηση στην έναρξη της επίδρασης του pembrolizumab 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 τυχαίοτητας. Επιπροσθέτως, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας σε ευπαθέστερους ασθενείς (π.χ. κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 3) που δεν θεωρούνται κατάλληλοι για χημειοθεραπεία. Απουσία αυτών των δεδομένων, το pembrolizumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτό τον πληθυσμό μετά από προσεκτική εξέταση του πιθανού κινδύνου-οφέλους σε εξειδικευμένη βάση. Χρήση του pembrolizumab για αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) Γενικά, η συχνότητα των αντιβιωματικών ενεργειών με την συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab, παρατηρείται ότι είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab ή τη χημειοθεραπεία μόνο, αντανάκλωντας τη συμβολή καθεός από αυτά τα συστατικά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Δεν είναι διαθέσιμα 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 διαβάσεων θεραπευτικών επιπλοκών (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 εκκράζουν 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 επιβίωσης 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 πλακωδίων κυττάρων (HNSCC) Γενικά, η συχνότητα των αντιβιωματικών ενεργειών με την συνδυαστική αγωγή με pembrolizumab, παρατηρείται ότι είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab ή τη χημειοθεραπεία μόνο, αντανάκλωντας τη συμβολή καθεός από αυτά τα συστατικά (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη σχέση οφέλους/κινδύνου των διαβάσεων θεραπευτικών επιπλοκών (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  $\geq 75$  ετών. Τα δεδομένα ασφαλείας για το pembrolizumab στην επικουρική θεραπεία για το μελάνωμα σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών, είναι περιορισμένα. **Χρήση του pembrolizumab σε συνδυασμό με axitinib ως ανηγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με καρκίνωμα των νεφρών (RCC)** Έχουν αναφερθεί μεγαλύτερες από τις αναμενόμενες συχνότητες εμφάνισης Βαθμού 3 και 4 αυξησής 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 ενζύμα θα πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο πιο συχνού ελέγχου των ηπατικών ενζύμων, σε σύγκριση με το όταν τα φάρμακα χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την ιατρική αντιμετώπιση και για τα δύο φάρμακα θα πρέπει να ακολουθούνται (βλ. παράγραφο 4.2 και αναφερθείτε στην Πίναξη του axitinib). **Χρήση του pembrolizumab ως ανηγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με MSI-H/dMMR ορθοκολικό καρκίνο (CRC)** Στην KEYNOTE-177, τα ποσοστά κινδύνου για συμβατά συνολικής επιβίωσης ήταν μεγαλύτερα με το pembrolizumab συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία στους πρώτους 4 μήνες της ανηγής, τα οποία ακολουθήθηκαν από ένα μακροχρόνιο όφελος επιβίωσης 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 κατάστασης ανομολογικότητας κατά ECOG  $\geq 2$  (εξαιρουμένων των καρκινωμάτων του ουροθελίου και του καρκινώματος των νεφρών (RCC)), με λοίμωξη HIV, με λοίμωξη ηπατίτιδας Β ή ηπατίτιδας C, με ενεργό συστηματικό αυτόνονο νόσο, με διάμεση πνευμονοπάθεια, με προηγούμενη πνευμονοπάθεια που απαιτούσε συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή, με ιστορικό σοβαρής υπεραισθησίας σε άλλο μονοκλωνικό αντίσωμα, που λάμβαναν θεραπεία αναστακτασής και με ιστορικό σοβαρών, σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών από θεραπεία με ipilimumab, που ορίζεται ως οποιοδήποτε Βαθμού 4 τοξικότητα ή τοξικότητα Βαθμού 3 που απαιτεί θεραπεία με κορτικοστεροειδείς ( $> 10$  mg/ημερησίως πρεδνιζόνη ή ισοδύναμο) για περισσότερο από 12 εβδομάδες. Ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες και απαιτήθηκαν να θεραπευτούν την 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 (creatinine  $> 1.5$  x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)) ή ηπατικές (cholebilirubin  $> 1.5$  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 σοβαρά νεφρικά και μέτρια έως σοβαρά ηπατικά δυσλειτουργία. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφαλεία και αποτελεσματικότητα του KEYTRUDA σε ασθενείς με ορθοκολικό 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 γιατροί που συνταγογραφούν το KEYTRUDA πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τις Πληροφορίες για τον Γιατρό και τις Οδηγίες Διαχείρισης. Ο γιατρός 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** **Περιγραφή των 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). Οι συχνότητες που περιλαμβάνονται παρακάτω και στον Πίνακα 2 βασίζονται σε όλες τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, ανεξαρτήτως της αξιολόγησης της απώδυνης σχέσης από τον ερευνητή. **Pembrolizumab ως μονοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2)** Η ασφαλεία του pembrolizumab, ως μονοθεραπεία, έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες, σε 7.148 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 ουροθελίου, καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC), ορθοκολικό καρκίνο (CRC), ενδομητρίου, γαστρίκου, λεπτού εντέρου, χοληφόρου, παγκρεατικού καρκίνου ή ως επικουρική θεραπεία του RCC σε τέσσερις δόσεις (2 mg/kg BΣ κάθε 3 εβδομάδες, 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 10 mg/kg BΣ κάθε 2 ή 3 εβδομάδες). Σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 7.9 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 39 μήνες) και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το pembrolizumab ήταν κόπωση (32 %), διάρροια (22 %), και ναυτία (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 αντίδρασης (βλ. παράγραφο 4.4). Οι συχνότητες των σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 36,1 % όλων των Βαθμών και 8,9 % στους Βαθμούς 3-5 για τη μονοθεραπεία με pembrolizumab ως επικουρική θεραπεία (n=1480) και 24,2% όλων των Βαθμών και 6,4 % στους Βαθμούς 3-5 σε ασθενείς με μεταστασική νόσο (n=5.375). Δεν αναγνωρίστηκαν νέες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες στην χορήγηση ως επικουρική θεραπεία. **Pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2)** Όταν το pembrolizumab χορηγείται σε συνδυασμό, αναφερθείτε στην Πίναξη των αντίστοιχων παραγόντων της συνδυαστικής ανηγής πριν την έναρξη της θεραπείας. Η ασφαλεία του pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες, σε 2.033 ασθενείς με NSCLC, HNSCC, καρκίνωμα του οισοφάρυγγα ή TNBC που λάμβαναν 200 mg, 2 mg/kg BΣ ή 10 mg/kg BΣ pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες. Σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία (52%), ναυτία (52 %), κόπωση (37 %), δυσκοιλιότητα (34 %), ουδεροειδισμός (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 ανηγή με pembrolizumab και 66 % για τη χημειοθεραπεία μόνο, σε ασθενείς με HNSCC ήταν 85 % για τη συνδυαστική ανηγή με pembrolizumab και 84 % για τη χημειοθεραπεία μαζί με cetuximab και σε ασθενείς με καρκίνωμα του οισοφάρυγγα ήταν 86 % για τη συνδυαστική ανηγή με pembrolizumab και 83 % για τη χημειοθεραπεία μόνο και σε ασθενείς με TNBC ήταν 78% για τη συνδυαστική ανηγή με pembrolizumab και 74% για τη χημειοθεραπεία μόνο. **Pembrolizumab σε συνδυασμό με αναστακταή της τυροσινικής κινάσης (TKI) (βλ. παράγραφο 4.2)** Όταν το pembrolizumab χορηγείται σε συνδυασμό με το axitinib ή το lenvatinib, αναφερθείτε στην Πίναξη του axitinib ή του lenvatinib πριν την έναρξη της ανηγής. Για πρόσθετες πληροφορίες ασφαλείας για το lenvatinib που σχετίζονται με το προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών (RCC), δείτε την Πίναξη του Kispaly και για το προχωρημένο καρκίνωμα του ενδομητρίου (EC), δείτε την Πίναξη του Lenvima. Για πρόσθετες πληροφορίες ασφαλείας για το axitinib για αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων δείτε επίσης την παράγραφο 4.4. Η ασφαλεία του pembrolizumab σε συνδυασμό με axitinib ή lenvatinib στο προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών (RCC) και σε συνδυασμό με lenvatinib στο προχωρημένο καρκίνωμα του ενδομητρίου (EC) έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες συνολικά σε 1.456 ασθενείς με προχωρημένο RCC ή προχωρημένο EC που λάμβαναν 200 mg pembrolizumab κάθε 3 εβδομάδες είτε με axitinib 5 mg δύο φορές ημερησίως είτε με lenvatinib 20 mg μία φορά ημερησίως, όπως κρίνεται κατάλληλο. Σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια (58 %), υπέρταση (54 %), υποθυρεοειδισμός (46 %), κόπωση (41 %), μειωμένη όρεξη (40 %), ναυτία (40 %), αρθραλγία (30 %), έμετος (28 %), μειωμένο βάρος (28 %), δυσφαγία (28 %), κοιλιακό άλγος (28 %), πρωτίτιδα (27 %), σύνδρομο πάλαια-πελματιαία ερυθροδυσαισθησίας (26 %), εξάνθημα (26 %), στοματίτιδα (25 %), δυσκοιλιότητα (25 %), μυοσκελετικός πόνος (23 %), κεφαλαλγία (23 %) και βήχας (21 %). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3-5 σε ασθενείς με RCC ήταν 80 % για τη συνδυαστική ανηγή με pembrolizumab είτε με axitinib είτε με lenvatinib και 71 % για τη μονοθεραπεία με lenvatinib. Σε ασθενείς με EC, οι ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3-5 ήταν 89 % για το pembrolizumab σε συνδυασμό με lenvatinib και 73 % για τη χημειοθεραπεία μόνο. **Περιγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες του pembrolizumab ως μονοθεραπείας ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή με άλλα ογκολογικά φάρμακα ή αναφέρθηκαν κατά τη χρήση του pembrolizumab μετά την κυκλοφορία, παρατίθενται στον Πίνακα 2. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικό σύστημα και ανά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/100$ ), 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. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι γνωστό ότι εμφανίζονται με το pembrolizumab ή με τους παραγόντες θεραπείας συνδυασμού χορηγούμενου μόνου τους, μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της ανηγής ή μετά από τα φαρμακευτικά προϊόντα σε συνδυασμό, ακόμη και εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες με θεραπεία συνδυασμού. Για πρόσθετες πληροφορίες ασφαλείας όταν το pembrolizumab χορηγείται σε συνδυασμό, αναφερθείτε στην Πίναξη των αντίστοιχων παραγόντων θεραπείας συνδυασμού.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν το pembrolizumab\*

|                                                                  | Μονοθεραπεία                                                                                                       | Σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία                            | Σε συνδυασμό με axitinib ή lenvatinib                         |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Λοιμώξεις και παρασπώσεις</b>                                 |                                                                                                                    |                                                           |                                                               |
| Πολύ συχνές                                                      |                                                                                                                    | πνευμονία                                                 | ουρολοιμώξη                                                   |
| Συχνές                                                           | πνευμονία                                                                                                          |                                                           | πνευμονία                                                     |
| <b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b> |                                                                                                                    |                                                           |                                                               |
| Πολύ συχνές                                                      | αναιμία                                                                                                            | ουδεροειδισμός, αναιμία, θρομβοπενία, λευκοπενία          | αναιμία                                                       |
| Συχνές                                                           | θρομβοπενία, ουδεροειδισμός, λεμφοπενία                                                                            | εμψύρετη ουδεροειδισμός, λεμφοπενία                       | ουδεροειδισμός, θρομβοπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία           |
| Όχι συχνές                                                       | λευκοπενία, ηωσινοφιλία                                                                                            | ηωσινοφιλία                                               | ηωσινοφιλία                                                   |
| Σπάνιες                                                          | ανοσολογική θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία, αιμής απλωση της ερυθράς σειράς, αιμοφagοκυτταρική λεμφοεισθητικότητα |                                                           |                                                               |
| <b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>                  |                                                                                                                    |                                                           |                                                               |
| Συχνές                                                           | σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση*                                                                               | σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση*                      | σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση*                          |
| Όχι συχνές                                                       | σαρκοειδωση                                                                                                        |                                                           |                                                               |
| Μη γνωστές                                                       | απόρριψη του μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου                                                                         |                                                           |                                                               |
| <b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>                    |                                                                                                                    |                                                           |                                                               |
| Πολύ συχνές                                                      | υποθυρεοειδισμός*                                                                                                  | υποθυρεοειδισμός                                          | υποθυρεοειδισμός                                              |
| Συχνές                                                           | υπερθυρεοειδισμός                                                                                                  | υπερθυρεοειδισμός*                                        | επιπνεφριδιακή ανεπάρκεια*, υπερθυρεοειδισμός, θυρεοειδίτιδα* |
| Όχι συχνές                                                       | επιπνεφριδιακή ανεπάρκεια*, υποφωσφίτιδα*, θυρεοειδίτιδα*                                                          | επιπνεφριδιακή ανεπάρκεια*, υποφωσφίτιδα*, θυρεοειδίτιδα* | υποφωσφίτιδα*                                                 |
| <b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>                |                                                                                                                    |                                                           |                                                               |
| Πολύ συχνές                                                      | μειωμένη όρεξη                                                                                                     | υποκαλιαιμία, μειωμένη όρεξη                              | μειωμένη όρεξη                                                |
| Συχνές                                                           | υπονατριαιμία, υποκαλιαιμία, υποασβεσταιμία                                                                        | υπονατριαιμία, υποασβεσταιμία                             | υπονατριαιμία, υποκαλιαιμία, υποασβεσταιμία                   |
| Όχι συχνές                                                       | σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1*                                                                                       | σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1*                              | σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1*                                  |
| <b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>                                    |                                                                                                                    |                                                           |                                                               |
| Πολύ συχνές                                                      |                                                                                                                    | αϋπνία                                                    |                                                               |

|                                                                                 |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                          |                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Συχνές                                                                          | αϋπνία                                                                                                                                                                                      |                                                                                                          | αϋπνία                                                                                                                   |
| <b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>                                       |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                          |                                                                                                                          |
| Πολύ συχνές                                                                     | κεφαλαλγία                                                                                                                                                                                  | περιφερική νευροπάθεια, κεφαλαλγία, ζάλη                                                                 | κεφαλαλγία, δυσγευσία                                                                                                    |
| Συχνές                                                                          | ζάλη, περιφερική νευροπάθεια, λήθαργος, δυσγευσία                                                                                                                                           | λήθαργος, δυσγευσία                                                                                      | ζάλη, περιφερική νευροπάθεια, λήθαργος                                                                                   |
| Όχι συχνές                                                                      | επιληψία                                                                                                                                                                                    | επιληψία                                                                                                 | μυασθενικό σύνδρομο <sup>ο</sup> , εγκεφαλίτιδα <sup>α</sup>                                                             |
| Σπάνιες                                                                         | σύνδρομο Guillain-Barré <sup>ι</sup> , εγκεφαλίτιδα <sup>α</sup> , μυελίτιδα <sup>α</sup> , μυασθενικό σύνδρομο <sup>ο</sup> , μηνιγγίτιδα (άσηπτη) <sup>ι</sup>                            | εγκεφαλίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré <sup>ι</sup>                                                       |                                                                                                                          |
| <b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>                                                    |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                          |                                                                                                                          |
| Συχνές                                                                          | ξηροφθαλμία                                                                                                                                                                                 | ξηροφθαλμία                                                                                              | ξηροφθαλμία                                                                                                              |
| Όχι συχνές                                                                      | ραγοειδίτιδα <sup>α</sup>                                                                                                                                                                   |                                                                                                          | ραγοειδίτιδα <sup>α</sup>                                                                                                |
| Σπάνιες                                                                         | σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada                                                                                                                                                               | ραγοειδίτιδα                                                                                             | σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada                                                                                            |
| <b>Καρδιακές διαταραχές</b>                                                     |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                          |                                                                                                                          |
| Συχνές                                                                          | καρδιακή αρρυθμία† (συμπεριλαμβανομένης της κοιλτικής μαρμαρυγής)                                                                                                                           | καρδιακή αρρυθμία† (συμπεριλαμβανομένης της κοιλτικής μαρμαρυγής)                                        | καρδιακή αρρυθμία† (συμπεριλαμβανομένης της κοιλτικής μαρμαρυγής)                                                        |
| Όχι συχνές                                                                      | μυοκαρδίτιδα, περικαρδιακή συλλογή, περικαρδίτιδα                                                                                                                                           | μυοκαρδίτιδα <sup>ο</sup> , περικαρδιακή συλλογή, περικαρδίτιδα                                          | μυοκαρδίτιδα, περικαρδιακή συλλογή                                                                                       |
| <b>Αγγειακές διαταραχές</b>                                                     |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                          |                                                                                                                          |
| Πολύ συχνές                                                                     |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                          | υπέρταση                                                                                                                 |
| Συχνές                                                                          | υπέρταση                                                                                                                                                                                    | υπέρταση                                                                                                 |                                                                                                                          |
| Όχι συχνές                                                                      |                                                                                                                                                                                             | αγγειίτιδα <sup>ο</sup>                                                                                  | αγγειίτιδα <sup>ο</sup>                                                                                                  |
| Σπάνιες                                                                         | αγγειίτιδα <sup>ο</sup>                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                                                                                                          |
| <b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b> |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                          |                                                                                                                          |
| Πολύ συχνές                                                                     | δύσπνοια, βήχας                                                                                                                                                                             | δύσπνοια, βήχας                                                                                          | δύσπνοια, βήχας                                                                                                          |
| Συχνές                                                                          | πνευμονίτιδα <sup>ο</sup>                                                                                                                                                                   | πνευμονίτιδα <sup>ο</sup>                                                                                | πνευμονίτιδα <sup>ο</sup>                                                                                                |
| <b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>                                            |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                          |                                                                                                                          |
| Πολύ συχνές                                                                     | διάρροια, κοιλιακό άλγος <sup>ο</sup> , ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα                                                                                                                       | ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος <sup>ο</sup> , δυσκοιλιότητα                                    | διάρροια, κοιλιακό άλγος <sup>ο</sup> , ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα                                                    |
| Συχνές                                                                          | κολίτιδα <sup>ο</sup> , ξηροστομία                                                                                                                                                          | κολίτιδα <sup>ο</sup> , ξηροστομία, γαστρίτιδα                                                           | κολίτιδα <sup>ο</sup> , παγκρεατίτιδα <sup>α</sup> , γαστρίτιδα, ξηροστομία                                              |
| Όχι συχνές                                                                      | παγκρεατίτιδα <sup>α</sup> , γαστρίτιδα, γαστρεντερική εξέλκωση <sup>ι</sup>                                                                                                                | παγκρεατίτιδα <sup>α</sup> , γαστρεντερική εξέλκωση <sup>ι</sup>                                         | γαστρεντερική εξέλκωση <sup>ι</sup>                                                                                      |
| Σπάνιες                                                                         | διάτρηση του λεπτού εντέρου                                                                                                                                                                 |                                                                                                          | διάτρηση του λεπτού εντέρου                                                                                              |
| <b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>                                  |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                          |                                                                                                                          |
| Συχνές                                                                          |                                                                                                                                                                                             | ηπατίτιδα <sup>ο</sup>                                                                                   | ηπατίτιδα <sup>ο</sup>                                                                                                   |
| Όχι συχνές                                                                      | ηπατίτιδα <sup>ο</sup>                                                                                                                                                                      |                                                                                                          |                                                                                                                          |
| Σπάνιες                                                                         | σκληρυντική χολαγγειίτιδα                                                                                                                                                                   | σκληρυντική χολαγγειίτιδα                                                                                |                                                                                                                          |
| <b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>                          |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                          |                                                                                                                          |
| Πολύ συχνές                                                                     | εξάνθημα <sup>ο</sup> , κνησμός <sup>ο</sup>                                                                                                                                                | αλωπεκία, εξάνθημα <sup>ο</sup> , κνησμός <sup>ο</sup>                                                   | εξάνθημα <sup>ο</sup> , κνησμός <sup>ο</sup>                                                                             |
| Συχνές                                                                          | σοβαρές δερματικές αντιδράσεις <sup>ο</sup> , ερύθημα, δερματίτιδα, ξηροδερμία, λεύκη <sup>ο</sup> , έκζεμα, αλωπεκία, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή                                       | σοβαρές δερματικές αντιδράσεις <sup>ο</sup> , ερύθημα, δερματίτιδα, ξηροδερμία                           | σοβαρές δερματικές αντιδράσεις <sup>ο</sup> , δερματίτιδα, ξηροδερμία, ερύθημα, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, αλωπεκία |
| Όχι συχνές                                                                      | ψωρίαση, λειχηνοειδής κεράτωση <sup>ο</sup> , βλατίδα, αλλαγή χρώματος τριχών                                                                                                               | ψωρίαση, έκζεμα, λειχηνοειδής κεράτωση, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, λεύκη <sup>ο</sup>               | έκζεμα, λειχηνοειδής κεράτωση <sup>ο</sup> , ψωρίαση, λεύκη <sup>ο</sup> , βλατίδα, αλλαγή χρώματος τριχών               |
| Σπάνιες                                                                         | σύνδρομο Stevens Johnson, οξύδες ερύθημα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση                                                                                                                       | οξύδες ερύθημα, βλατίδα, αλλαγή χρώματος τριχών                                                          | τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson                                                                    |
| <b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>         |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                          |                                                                                                                          |
| Πολύ συχνές                                                                     | μυοσκελετικός πόνος <sup>ο</sup> , αρθραλγία                                                                                                                                                | μυοσκελετικός πόνος <sup>ο</sup> , αρθραλγία                                                             | αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος <sup>ο</sup> , μυοσίτιδα <sup>ο</sup> , πόνος των άκρων                                   |
| Συχνές                                                                          | πόνος των άκρων, μυοσίτιδα <sup>ο</sup> , αρθρίτιδα <sup>ο</sup>                                                                                                                            | μυοσίτιδα <sup>ο</sup> , πόνος των άκρων, αρθρίτιδα <sup>ο</sup>                                         | αρθρίτιδα <sup>ο</sup>                                                                                                   |
| Όχι συχνές                                                                      | τενοντοθηκίτιδα <sup>ο</sup>                                                                                                                                                                | τενοντοθηκίτιδα <sup>ο</sup>                                                                             | τενοντοθηκίτιδα <sup>ο</sup>                                                                                             |
| Σπάνιες                                                                         | σύνδρομο Sjogren                                                                                                                                                                            | σύνδρομο Sjogren                                                                                         | σύνδρομο Sjogren                                                                                                         |
| <b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>                             |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                          |                                                                                                                          |
| Συχνές                                                                          |                                                                                                                                                                                             | οξεία νεφρική βλάβη                                                                                      | νεφρίτιδα <sup>ο</sup>                                                                                                   |
| Όχι συχνές                                                                      | νεφρίτιδα <sup>ο</sup>                                                                                                                                                                      | νεφρίτιδα <sup>ο</sup>                                                                                   |                                                                                                                          |
| Σπάνιες                                                                         | μη λοιμώδης κυστίτιδα                                                                                                                                                                       |                                                                                                          | μη λοιμώδης κυστίτιδα                                                                                                    |
| <b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>                    |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                          |                                                                                                                          |
| Πολύ συχνές                                                                     | κόπωση, εξασθένιση, οίδημα <sup>ο</sup> , πυρεξία                                                                                                                                           | κόπωση, εξασθένιση, πυρεξία, οίδημα <sup>ο</sup>                                                         | κόπωση, εξασθένιση, οίδημα <sup>ο</sup> , πυρεξία                                                                        |
| Συχνές                                                                          | γριπτιώδης συνδρομή, ρίγη                                                                                                                                                                   | γριπτιώδης συνδρομή, ρίγη                                                                                | γριπτιώδης συνδρομή, ρίγη                                                                                                |
| <b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>                                                   |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                          |                                                                                                                          |
| Πολύ συχνές                                                                     |                                                                                                                                                                                             | αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη | λπάση αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη |
| Συχνές                                                                          | αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, υπερσβεσταιμία, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη | υπερασβεσταιμία, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη                       | αμυλόση αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, υπερσβεσταιμία                      |



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 συχνότητες βασίζονται σε όλες τις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, ανεξαρτήτως της αξιολόγησης της αιτιώδους σχέσης από τον ερευνητή. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται 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 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Merck Sharp & Dohme B.V. Waardenweg 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** 08 Φεβρουαρίου 2022

**ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ**

Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Μόνο για Νοσοκομειακή Χρήση από γιατρό με κατάλληλη ειδικευση και εμπειρία.

Για την πλήρη περίληψη 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, [afroc\\_greece@merck.com](mailto:afroc_greece@merck.com)

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



# KEYTRUDA®

(pembrolizumab) for Infusion 100mg

Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον ΚΑΚ, κατόπιν αιτήσεως, ή περιλαμβάνονται στη συνοπτική περιγραφή χαρακτηριστικών του προϊόντος  
Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος KEYTRUDA®, 08 Φεβρουαρίου 2022  
KEYTRUDA C/S.SOL.IN 25MG/ML BTx1 VIALx4ML : 2.593,93 € (Χ.Τ) 2.818,31 € (Λ.Τ) 2.332,24 € (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-00504 1373-18012022-KEY

